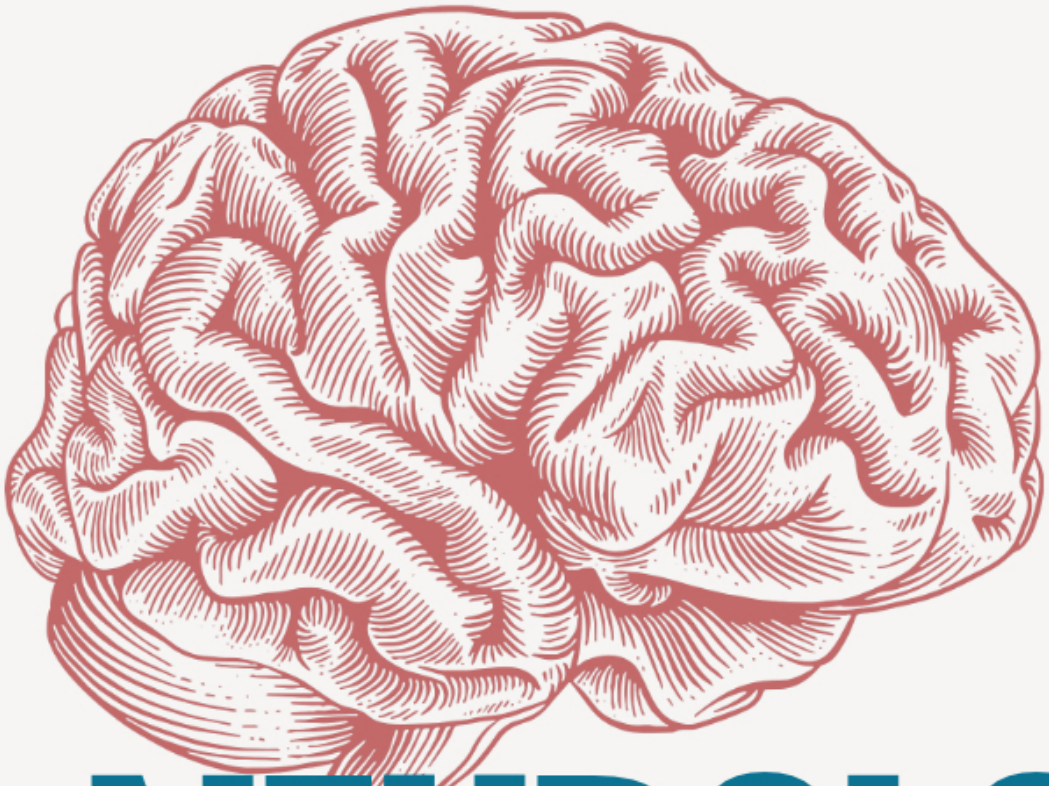

NEUROLOGIA
E NEUROCIRURGIA BÁSICA

2ª EDIÇÃO

FABRÍCIO ZORZIN BORGES

EDITORA ACADEMIC

Copyright© do autor(a). Todos os direitos reservados.

Esta obra é publicada em acesso aberto. O conteúdo do e-book, os dados presentados, bem como a revisão ortográfica e gramatical são de responsabilidade do autor(a), detentores de todos os Direitos Autorais, que permite o download e o compartilhamento com a devida atribuição de crédito, mas sem que seja possível alterar a obra de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B732n Borges, Fabrício Zorzin.

Neurologia e neurocirurgia básica [recurso eletrônico] / Fabrício Zorzin Borges. – 2. ed. – Campo Alegre de Lourdes, BA: Editora Academic, 2026.

1 recurso eletrônico: PDF.

ISBN 978-65-83124-51-7

DOI: 10.58871/1611202602

1. Neurologia. 2. Neurocirurgia. 3. Neuroanatomia. I. Título.

CDU: 616.8-089
CDD: 617.48

Bibliotecário(a) Matheus Alecrim de Assis Naje CRB 11/1266

Sumário

1. Neuroanatomia e Neurofisiologia **1**
1.1 Medula 1
1.2 Tronco Encefálico 11
1.3 Cerebelo 21
1.4 Diencéfalo 26
1.5 Telencéfalo 38

2. Anatomia Vascular **58**

3. Encefalopatias **80**

4. Oncologia **107**
4.1 Medular 107
4.2 Tronco Cerebral 130
4.3 Encéfalo 145

5. Anemias **164**

6. Venenos e Acidentes **180**
6.1 Animais 180
6.2 Farmacológicos 190
6.3 Metais Pesados 202
6.4 Pesticidas 208

7. Órgãos Secundários **214**

8. Manejo do TCE **229**
8.1 Principais achados radiológicos 231
8.2 Semiologia para identificação 235
8.3 Possíveis complicações 237
8.4 Manejo do paciente 240

9. Desenvolvimento Neural **247**

10. Farmacologia **263**
10.1 No tratamento de um AVC 266
10.2 No tratamento oncológico 272
10.3 No tratamento de demências 277
10.4 No tratamento de intoxicações 281
10.5 No paciente do trauma 285
10.6 De uso contínuo 288
10.7 Outros fármacos que afetam o sistema nervoso 297

11. Demências **304**

12. Álcool e Suas Complicações **338**

13. Processo de Envelhecimento **366**

14. Principais Más-formações Embrionárias **383**

15. Genética **400**

15.1 Mutações do Sistema Nervoso Periférico....404
15.2 Mutações do Sistema Nervoso Central....408
15.3 Principais Alterações Genéticas....413
15.4 Alterações Genéticas Raras....417
15.5 Manejo Desses Pacientes....422

16. Características Diferenciais do S.N.P.....427

17. Paralisia.....440
17.1 Classificações e Suas Causas....440
17.2 Manejo do Paciente....450
17.3 Fármacos Auxiliares para o Paciente....454

18. Bactérias e Fungos.....460
18.1 Principais Bactérias que Afetam o S.N.P.....461
18.2 Principais Bactérias que Afetam o S.N.C.....465
18.3 Principais Fungos que Afetam o S.N.P.....471
18.4 Principais Fungos que Afetam o S.N.C.....472
18.5 Fármacos para Tratamento Bacteriano....475
18.6 Fármacos para Tratamento Fúngico....478

19. Tomografia Computadorizada e Raio-X.....481
19.1 Principais Achados da T.C. de Crânio....483
19.2 Principais Achados no Raio-X de Crânio....490

20. Finalização.....495

Bibliografia Geral.....496

Índice Remissivo.....506

CAPÍTULO 1

Neuroanatomia e Neurofisiologia

1.1 Medula

A MEDULA É UM dos componentes do nosso sistema nervoso, e sua função é atuar como local de passagem e retransmissão de sinais e como iniciadora de reflexos. Ela é a principal via do corpo para levar as mensagens enviadas pelo córtex até os músculos e órgãos, porém possui também uma importante ação inconsciente, e é graças a ela que temos nossos reflexos automáticos. O exemplo mais didático é o que acontece quando tocamos em uma superfície muito quente: retiramos o braço antes de processar aquela temperatura, e só depois de um instante começamos a sentir a dor e o calor. Essa ordem invertida, primeiro a ação e depois a percepção, não é um detalhe curioso, é a prova de que existem dois circuitos operando em paralelo com velocidades diferentes, e entender isso é entender a medula.

Antes de qualquer anatomia, é preciso desfazer uma ambiguidade da nossa língua que gera confusão em todos os níveis de estudo. Em português, a palavra "medula" nomeia duas estruturas completamente distintas. A medula espinhal é tecido nervoso, ocupa o canal vertebral, conduz impulsos e origina reflexos, e é dela que trata este subcapítulo. A medula óssea é tecido hematopoiético, fica no interior dos ossos esponjosos, como esterno, ilíaco, costelas e corpos vertebrais, e é ela, e somente ela, que fabrica hemácias, plaquetas, neutrófilos, linfócitos e todas as demais células do sangue. A medula espinhal não produz nenhuma célula sanguínea. As duas estruturas são vizinhas, porque a medula óssea das vértebras envolve o canal onde corre a medula espinhal, e essa vizinhança explica por que uma neoplasia da medula óssea vertebral pode comprimir a medula espinhal, o que discutimos em detalhe no capítulo 4. Mas são dois órgãos, duas funções e dois conjuntos de doenças.

> **CONEXÃO** *Capítulo 4.1*
> Essa distinção é exatamente a divisão que usamos no subcapítulo 4.1, onde separamos as oncologias da medula óssea, que adoecem por falência de uma fábrica de células e se manifestam por anemia, sangramento e infecção, das oncologias da medula espinhal, que adoecem por compressão dentro de um tubo ósseo e se manifestam por déficit neurológico segmentar. Se esses dois blocos parecerem doenças de mundos diferentes, é porque realmente são.

NÍVEIS, CONE MEDULAR E A LÓGICA DA PUNÇÃO LOMBAR

A medula espinhal, durante o desenvolvimento embrionário, tem crescimento mais lento em comparação com a coluna vertebral. Por conta disso, no adulto ela não ocupa todo o canal: termina por volta das vértebras L1 e L2, onde afila e forma o cone medular. Abaixo desse ponto, o canal vertebral não contém mais medula, contém apenas raízes nervosas lombares e sacrais

flutuando no líquor, um feixe que recebe o nome de cauda equina, e ancorando tudo isso ao sacro existe uma fita fibrosa chamada filo terminal.

Essa discrepância de crescimento tem uma consequência anatômica que precisa ficar clara porque ela organiza todo o raciocínio clínico da coluna: não existe correspondência exata entre o número da vértebra e o número do segmento medular. Na região cervical alta a diferença é pequena, mas na região torácica baixa o segmento medular está dois a três níveis acima da vértebra de mesmo número. Ou seja, uma fratura da vértebra T10 lesa aproximadamente o segmento medular L1, e o exame neurológico vai apontar um nível funcional que não coincide com o nível ósseo visto na radiografia. Confundir nível vertebral com nível medular é uma das fontes mais comuns de erro na localização de uma lesão.

A importância prática mais imediata de saber onde a medula termina está na punção liquórica. Ao puncionar um paciente para investigar uma possível meningite, por exemplo, precisamos atingir apenas o líquor que envolve as estruturas nervosas, evitando o tecido nervoso em si. No adulto, puncionamos entre L3 e L4, ou entre L4 e L5, porque ali já estamos abaixo do cone medular e a agulha atravessa a cisterna lombar, onde se encontram raízes móveis da cauda equina, ainda sujeitas a lesão por contato com a agulha. Em criança pequena, a medula termina mais abaixo, então descemos o ponto de punção para L4-L5 ou L5-S1, e no lactente muito pequeno é possível puncionar em níveis ainda mais baixos. Se a agulha atinge a medula em um paciente com variação anatômica em que ela se estende mais caudalmente, a dor é intensa e há lesão neuronal direta.

E aqui vale um dado que costuma ser dito de forma exagerada e que merece precisão. A regeneração axonal extensa é muito limitada no sistema nervoso central adulto, mas o prognóstico de uma lesão medular depende da sua extensão e da preservação de circuitos, sendo possível recuperação funcional parcial por mecanismos de plasticidade e reabilitação. Mas duas ressalvas importam: no sistema nervoso periférico existe regeneração axonal real, embora lenta, da ordem de um milímetro por dia, guiada pelas células de Schwann e pelo tubo de tecido conjuntivo que sobrou; e mesmo no sistema nervoso central existe neurogênese em regiões restritas, como a zona subgranular do hipocampo, ainda que insuficiente para reparar uma lesão estrutural. Também não é verdade que o neurônio seja a única célula do corpo sem capacidade de regeneração, o cardiomiócito compartilha essa limitação. A transecção anatômica completa não se recompõe espontaneamente, mas não se deve confundir essa limitação biológica com ausência de possibilidades de ganho funcional após lesões incompletas.

Evidência recente sobre neurogênese: estudo com tecido hipocampal humano publicado em 2026 identificou células-tronco neurais, neuroblastos e neurônios granulares imaturos em diferentes faixas etárias e condições de memória. Isso sustenta a existência de processos neurogênicos no hipocampo adulto, mas não demonstra capacidade de reparar espontaneamente uma transecção da medula espinhal (DISOUKY et al., 2026).

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O que a punção lombar mostra e como não errá-la*

Posicionamento: paciente em decúbito lateral com máxima flexão da coluna, ou sentado e curvado para frente, o que abre os espaços interlaminares. A referência de superfície é a linha que une as duas cristas ilíacas, que cruza aproximadamente o nível de L4. Assepsia rigorosa,

anestesia local, e agulha introduzida na linha média com a bisel paralela às fibras longitudinais da dura.

O que sentir e o que medir: há uma perda de resistência característica ao atravessar o ligamento amarelo e depois a dura-máter. Sempre que possível, meça a pressão de abertura com manômetro antes de coletar, porque esse número é um dado diagnóstico e não uma formalidade: está elevado na hipertensão intracraniana, na meningite, na trombose venosa cerebral e na carcinomatose leptomeníngea.

Os quatro tubos e o que pedir em cada um: contagem e diferencial de células, proteína e glicose (sempre comparada à glicemia colhida ao mesmo tempo), bacterioscopia com Gram e cultura, e o quarto tubo reservado para exames dirigidos — pesquisa de BAAR, tinta da China e antígeno criptocócico, PCR viral, citologia oncótica, bandas oligoclonais.

Interpretação rápida dos padrões: pleocitose neutrofílica com glicose baixa e proteína alta aponta bactéria; pleocitose linfocítica com glicose normal e proteína pouco elevada aponta vírus; pleocitose linfocítica com glicose baixa aponta tuberculose, fungo ou infiltração neoplásica; e proteína muito alta com poucas células aponta bloqueio da circulação liquórica ou polirradiculopatia inflamatória.

Contraindicações e a regra que salva vidas: nunca puncione antes de imagem em paciente com sinais focais, rebaixamento de consciência, papiledema, crise convulsiva recente ou imunossupressão, pelo risco de herniação em quem tem massa intracraniana. Outras contraindicações são infecção no local da punção e coagulopatia ou plaquetopenia significativas. Sequela mais comum: cefaleia pós-punção, postural, que melhora deitado e piora em pé, causada por hipotensão liquórica pelo orifício na dura, e menos frequente com agulhas finas e atraumáticas.

SUBSTÂNCIA CINZENTA: A ORGANIZAÇÃO DOS NÚCLEOS

Em um corte transversal, a medula mostra uma substância cinzenta central em forma de H ou de borboleta, formada pelos corpos dos neurônios, e uma substância branca periférica, formada pelos axônios mielinizados que sobem e descem. Essa disposição é o oposto da do córtex cerebral, onde a cinzenta é periférica e a branca é central, e a razão é funcional: na medula, o que precisa estar por fora é a fiação de longa distância, e o que precisa estar protegido no centro são as estações de processamento.

A substância cinzenta se organiza em cornos. O corno posterior, ou dorsal, é sensitivo e recebe toda a informação que chega pela raiz dorsal. O corno anterior, ou ventral, é motor e dá origem às fibras que saem pela raiz ventral. E entre os dois, apenas nos níveis torácicos e lombares altos, existe o corno lateral, que é autonômico. Essa regra, sensitivo atrás e motor na frente, é a base da lei de Sherrington, segundo a qual as raízes dorsais são exclusivamente aferentes e as ventrais exclusivamente eferentes, e é ela que explica por que uma lesão isolada da raiz dorsal produz dor e anestesia sem nenhuma fraqueza.

Os principais núcleos da substância cinzenta medular e suas funções são os seguintes. O núcleo marginal, junto com a substância gelatinosa de Rolando, é responsável por modular a intensidade da dor percebida e por captar a mudança de temperatura para iniciar reflexos quando necessário. O núcleo próprio é a primeira estação de entrada para tato grosseiro, pressão e dor, antes de a informação seguir pelo trato espinotalâmico até o tálamo. O núcleo torácico posterior, também chamado de coluna de Clarke, é responsável pela propriocepção inconsciente, e aqui

cabe uma precisão anatômica: ele existe apenas de aproximadamente T1 a L2 e serve ao membro inferior; a propriocepção inconsciente do membro superior é processada mais acima, pelo núcleo cuneiforme acessório, no bulbo. A substância cinzenta visceral processa as sensações e estímulos vindos das vísceras profundas.

O núcleo intermediolateral é responsável por enviar sinais para vísceras, glândulas e vasos, e aqui é importante corrigir uma simplificação comum: ele é exclusivamente simpático, e existe apenas entre T1 e L2, o que é justamente a razão do nome da divisão toracolombar do sistema autônomo. O componente parassimpático da medula não está nesse núcleo, ele está muito mais abaixo, nos núcleos parassimpáticos sacrais de S2 a S4, que inervam bexiga, reto e genitália. Essa separação anatômica não é detalhe acadêmico: é ela que explica por que uma lesão medular torácica alta produz hipotensão e perda do controle vasomotor, enquanto uma lesão sacral produz bexiga e intestino neurogênicos sem qualquer alteração pressórica.

Por fim, os núcleos motores mediais são responsáveis pelo controle da musculatura axial, ou seja, do tronco e da postura, enquanto os núcleos motores laterais controlam os membros. E vale a ressalva de que os laterais não estão presentes por toda a medula, apenas nos níveis correspondentes aos membros, ou seja, de C5 a T1 e de L1 a S3. É exatamente esse acúmulo de corpos celulares motores nos níveis dos membros que produz as intumescências cervical e lombossacra, aqueles dois alargamentos visíveis na medula a olho nu, e reconhecer isso permite prever uma consequência clínica: uma lesão que atinja essas regiões produz paralisia flácida e atrofia dos membros, porque destrói o corpo do neurônio motor inferior, enquanto a mesma lesão em nível torácico médio produz paralisia espástica abaixo dela, porque atinge apenas os axônios de passagem.

APROFUNDANDO *As lâminas de Rexed, ou por que a dor é modulável*

A divisão em núcleos com nomes próprios é a descrição clássica, mas a organização funcional mais precisa da substância cinzenta é a de Rexed, que dividiu cada metade da medula em dez lâminas empilhadas de dorsal para ventral. As lâminas I e II correspondem à zona marginal e à substância gelatinosa e recebem as fibras finas, amielínicas C e pouco mielinizadas A-delta, que trazem dor e temperatura. As lâminas III e IV formam o núcleo próprio, recebendo tato. A lâmina VII contém a coluna de Clarke e o núcleo intermediolateral. A lâmina IX contém os corpos dos motoneurônios alfa. E a lâmina II é o coração da modulação da dor.

O que acontece ali é o mecanismo do portão da dor. O terminal da fibra C que chega trazendo dor faz sinapse com o neurônio de segunda ordem, mas essa sinapse é vigiada por interneurônios inibitórios gabaérgicos e encefalinérgicos. Duas coisas ativam esses interneurônios. A primeira vem de baixo: fibras grossas A-beta, que carregam tato e vibração, mandam ramos colaterais que estimulam o interneurônio inibitório e assim fecham parcialmente o portão. Isso explica por que esfregar o local da pancada realmente diminui a dor, e explica por que aparelhos de estimulação elétrica transcutânea funcionam.

A segunda vem de cima: fibras descendentes da substância cinzenta periaquedutal e do núcleo magno da rafe, usando serotonina e noradrenalina, também ativam esses interneurônios. Esse é o sistema analgésico endógeno, e é exatamente sobre ele que agem os opioides, aumentando a liberação de encefalinas, e os antidepressivos tricíclicos e duais, que inibem a recaptação de serotonina e noradrenalina justamente nesse circuito — razão pela qual amitriptilina e

duloxetina tratam dor neuropática em doses que não têm efeito antidepressivo. Guarde esse mecanismo porque ele volta no capítulo 10.

SUBSTÂNCIA BRANCA: TRATOS, FASCÍCULOS E A LÓGICA DAS DUAS VIAS

Quando falamos de tratos, precisamos entender que uma das principais funções da medula é ser via de passagem. Os tratos servem justamente para isso: conectar neurônios do córtex à medula para chegar a um músculo ou órgão específico, e o mesmo acontece na via ascendente, em que sinais chegam à medula e sobem até o córtex para serem interpretados. Nessa lógica, a medula se organiza em dois grandes sistemas ascendentes. O primeiro usa as vias anterolaterais e transporta sinais de baixa precisão espacial, como dor difusa, temperatura e tato grosseiro. O segundo usa a via dorsal do lemnisco medial, composta pelos fascículos grácil e cuneiforme, e transporta sinais de alta precisão e alta resolução, como tato discriminativo, vibração e propriocepção consciente.

As vias descendentes, por sua vez, ocupam predominantemente as regiões lateral e anterior da medula, já que a região dorsal está tomada pelos grandes fascículos ascendentes. E há um princípio de organização que atravessa toda a medula e que vale memorizar porque resolve muitos problemas clínicos: quanto mais periférica a fibra dentro de um trato, mais caudal é o segmento corporal que ela representa. No trato corticoespinhal lateral, as fibras destinadas ao membro inferior estão por fora e as do membro superior por dentro; nos fascículos ascendentes é o contrário, o grácil, que traz a informação do membro inferior, fica medial, e o cuneiforme, do membro superior, fica lateral, porque as fibras do inferior chegaram primeiro e foram sendo empurradas para o centro pelas que chegaram depois.

ANALOGIA *A rodovia e suas faixas*

Pense na medula como uma rodovia de várias faixas que atravessa o país de norte a sul, com entradas e saídas em cada cidade. As faixas da direita são ocupadas pelo tráfego que entrou primeiro, nas cidades mais distantes, e as faixas da esquerda pelos que entraram por último, nas cidades mais próximas do destino. Uma obra que interdite a faixa mais externa afeta exatamente quem veio de mais longe, e uma obra que comece no canteiro central afeta primeiro quem entrou por último.

É isso que a organização somatotópica dos tratos significa na prática: uma compressão que vem de fora para dentro, como um meningioma ou uma metástase epidural, atinge primeiro as fibras do membro inferior, e o déficit começa nos pés e sobe. Já uma lesão que nasce no centro da medula e cresce de dentro para fora, como um ependimoma ou uma siringomielia, atinge primeiro as fibras que cruzam o centro e as mais internas, e o déficit começa nos ombros e desce — a famosa distribuição em capa que descrevemos no capítulo 4. O mesmo tecido, dois sentidos de crescimento, dois quadros clínicos opostos, e você diferencia os dois sem nenhum exame de imagem.

Os principais tratos descendentes são divididos em piramidais, que conectam o córtex diretamente ao neurônio motor, e extrapiramidais, que modulam o movimento a partir de centros do tronco encefálico. Os fascículos ascendentes, por sua vez, são responsáveis por levar as

sensações captadas na periferia até o córtex. E os tratos usam os núcleos da substância cinzenta como pontos de passagem e de processamento, como se fossem estações ao longo do caminho.

VIAS DESCENDENTES

Na via piramidal, o trato principal é o corticoespinhal, que é o grande trato motor do nosso corpo. Ele se divide funcionalmente em corticobulbar, destinado ao controle da musculatura da cabeça e do pescoço através dos núcleos motores dos nervos cranianos, e corticoespinhal propriamente dito, para a musculatura abaixo dos ombros até os membros inferiores. Um detalhe anatômico decisivo: cerca de noventa por cento das suas fibras cruzam a linha média na decussação das pirâmides, no bulbo, formando o trato corticoespinhal lateral, e o restante desce sem cruzar como trato corticoespinhal anterior, cruzando apenas no nível do segmento onde terminam. É essa decussação que explica por que uma lesão do hemisfério direito paralisa o lado esquerdo do corpo, e é ela também que explica por que uma lesão abaixo do bulbo, ou seja, na própria medula, paralisa o mesmo lado da lesão.

Na via extrapiramidal, os principais tratos são quatro. O tectoespinhal, cujo nome vem do tecto ou teto do mesencéfalo, onde estão os colículos, é o responsável pelos movimentos reflexos de orientação da cabeça e dos olhos em direção a um estímulo súbito, tanto visual, através do colículo superior, quanto auditivo, através das conexões do colículo inferior. É por causa dele que, ao escutarmos um barulho inesperado, viramos os olhos e a cabeça na direção do som antes de decidir conscientemente fazê-lo.

O reticuloespinhal é o principal responsável pelo ajuste postural antecipatório dos movimentos planejados, e se divide em pontino e bulbar, com efeitos opostos. O pontino, ou medial, facilita a musculatura extensora e antigravitária, sustentando a postura; o bulbar, ou lateral, inibe essa mesma musculatura, permitindo que a flexão aconteça. O equilíbrio entre os dois é o que mantém o tônus em uma faixa útil, e quando esse equilíbrio se rompe aparece um dos sinais mais dramáticos da neurologia: se uma lesão desconecta o córtex mas preserva o núcleo rubro, predomina a flexão dos membros superiores, é a postura de decorticação; se a lesão é mais baixa e atinge também o núcleo rubro, deixando o reticuloespinhal pontino solto e sem freio, predomina a extensão de todos os membros com rotação interna, é a postura de descerebração, que indica sofrimento de tronco e tem prognóstico muito pior.

O rubroespinhal é importante para regular a atividade dos neurônios motores. Quando estudamos a fisiologia da junção neuromuscular, vemos que o motoneurônio tem interneurônios inibitórios que regulam sua atividade, e o rubroespinhal participa desse ajuste, facilitando a musculatura flexora. O mais interessante desse trato é que ele é proporcionalmente mais ativo no recém-nascido, em quem o corticoespinhal ainda está pouco mielinizado, e é o principal responsável pelo padrão flexor característico do neonato. No adulto com lesão da via corticoespinhal, o rubroespinhal pode assumir parte da função, o que explica por que pacientes com lesão central conseguem, depois de muito tempo, recuperar movimentos globais de flexão, porém grosseiros e pouco específicos, sem recuperar a motricidade fina dos dedos, que depende de conexão cortical direta.

O vestibuloespinhal é o trato que mais nos ajuda no equilíbrio. Ele nasce dos núcleos vestibulares e ajusta involuntariamente o tônus dos membros e da musculatura axial em resposta à posição e à aceleração da cabeça, e é por isso que, ao escorregarmos, o corpo dispara correções antes de qualquer decisão consciente, evitando a queda. Vale corrigir aqui uma atribuição comum:

a movimentação dos olhos em resposta ao deslocamento da cabeça não é feita por esse trato, ela é o reflexo vestíbulo-ocular e trafega pelo fascículo longitudinal medial até os núcleos dos nervos oculomotores; e o ato de olhar para alguém que entra no campo visual periférico é um reflexo de orientação mediado pelo tectoespinhal e pelo colículo superior. São três circuitos distintos que trabalham juntos e que convém não misturar.

VIAS ASCENDENTES

Nossos principais fascículos, que levam a mensagem dos receptores dos músculos, tendões e pele até o córtex, são o fascículo grácil, para os membros inferiores e a metade inferior do tronco, e o fascículo cuneiforme, para os membros superiores e a metade superior do tronco. Ambos formam a coluna dorsal e sobem sem cruzar até o bulbo, onde fazem sinapse nos núcleos grácil e cuneiforme; só então as fibras de segunda ordem cruzam a linha média, nas fibras arqueadas internas, e formam o lemnisco medial, que segue até o tálamo.

Esse detalhe sobre onde cada via cruza é o ponto mais importante de toda a neuroanatomia medular, porque é ele que produz o padrão clínico que permite localizar uma lesão. A via da coluna dorsal cruza no bulbo, muito acima da medula. A via espinotalâmica, que traz dor e temperatura, cruza imediatamente, um a dois segmentos acima da entrada, através da comissura branca anterior. Logo, uma lesão em um hemicordão medular produz, abaixo do nível da lesão, perda de tato fino, vibração e propriocepção do mesmo lado, porque essas fibras ainda não cruzaram, e perda de dor e temperatura do lado oposto, porque essas já cruzaram. Essa dissociação cruzada é a síndrome de Brown-Séquard, e ela não é uma curiosidade de prova: é a demonstração mais elegante de que anatomia e clínica são a mesma coisa vista de dois ângulos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como examinar cada via separadamente*

Testar sensibilidade não é passar a mão no paciente e perguntar se sente. Cada via exige um estímulo próprio, e é a comparação entre elas que localiza a lesão.

Coluna dorsal e lemnisco medial: vibração, com diapasão de 128 Hz apoiado sobre proeminências ósseas — maléolos, patela, crista ilíaca, processo estiloide —, pedindo ao paciente que avise quando a vibração cessar; propriocepção, movendo passivamente a falange distal do hálux e do polegar para cima ou para baixo com o paciente de olhos fechados; discriminação entre dois pontos; grafestesia, escrevendo números na palma; e estereognosia, pedindo que identifique um objeto pelo tato. Romberg avalia especificamente essa via: paciente em pé, pés juntos, olhos abertos e depois fechados — se oscila e cai apenas ao fechar os olhos, a propriocepção está perdida e a visão estava compensando.

Vias anterolaterais e espinotalâmico: dor, com estímulo puntiforme descartável; temperatura, com tubos frio e morno, ou com o cabo metálico do diapasão, que é frio. É indispensável testar dor e temperatura separadamente de tato, porque a dissociação entre elas é o achado que revela lesão centromedular.

Via corticoespinhal: força segmentar graduada de zero a cinco, tônus, reflexos profundos e resposta plantar. Reflexos por nível: bicipital em C5-C6, estilorradial em C6, tricipital em C7, patelar em L3-L4 e aquileu em S1. Sinal de Babinski, ou seja, extensão do hálux ao estímulo plantar lateral, indica lesão de via piramidal em qualquer idade acima de dois anos. Clônus e hiperreflexia apontam o mesmo.

O ponto central: sempre determine o nível sensitivo, procurando com a agulha, de baixo para cima, a linha exata onde a sensibilidade muda. Esse nível, comparado aos marcos dermatoméricos, diz em que altura está a lesão, e é o dado que orienta qual segmento da coluna deve ser examinado na imagem.

O ARCO REFLEXO E O TÔNUS MUSCULAR

Voltemos ao exemplo do início, o da mão que sai da superfície quente antes de a dor ser sentida, porque agora podemos explicá-lo com precisão. O estímulo nociceptivo é captado por terminações livres e conduzido por fibras A-delta até o corno posterior. Ali, além de fazer sinapse com o neurônio que vai subir pelo espinotalâmico e levar a informação ao córtex, a fibra faz sinapse com interneurônios locais que se conectam diretamente aos motoneurônios do corno anterior, e esses disparam a contração da musculatura flexora. Ou seja, a ordem de retirada é dada na medula, sem consultar o cérebro, e por isso é mais rápida: o caminho é de centímetros e não de mais de um metro. Enquanto a mão já se afastou, a informação de dor ainda está subindo, e é por isso que a percepção chega depois. O reflexo não é um sistema primitivo, é um sistema otimizado: quando o custo de esperar pela decisão consciente é uma queimadura, a medula decide sozinha.

O reflexo mais simples de todos é o miotático, ou de estiramento, e ele é monossináptico. O fuso neuromuscular, que é um receptor de estiramento dentro do músculo, detecta o alongamento súbito provocado pelo martelo, e a fibra Ia conduz esse sinal até o motoneurônio alfa do mesmo músculo, que dispara a contração. Simultaneamente, um interneurônio inibitório desliga o músculo antagonista, o que se chama inibição recíproca. Existe ainda um segundo receptor, o órgão neurotendíneo de Golgi, situado na junção do tendão, que detecta tensão em vez de estiramento e faz o oposto: quando a tensão fica excessiva, ele inibe o próprio músculo pela fibra Ib, protegendo o tendão de ruptura.

APROFUNDANDO *Por que a lesão central dá espasticidade e a periférica dá flacidez*

O motoneurônio alfa do corno anterior é a via final comum: tudo que quer mover um músculo precisa passar por ele. Sobre esse neurônio convergem influências excitatórias e inibitórias vindas de cima, e o corticoespinhal tem um papel predominantemente inibitório sobre o arco reflexo medular, mantendo-o sob controle.

Quando a lesão é do neurônio motor inferior, ou seja, do corpo celular no corno anterior ou do seu axônio no nervo periférico, o músculo perde sua única conexão com o sistema nervoso. O resultado é paralisia flácida, arreflexia, hipotonia, atrofia acentuada e precoce, e fasciculações, que são descargas espontâneas de unidades motoras desnervadas.

Quando a lesão é do neurônio motor superior, o motoneurônio alfa continua vivo e o arco reflexo continua íntegro, apenas perdeu a supervisão. O resultado é paralisia espástica, hiperreflexia, clônus, Babinski e atrofia tardia e discreta, apenas por desuso. Ou seja, o exame físico responde não só se há lesão, mas em que altura do sistema ela está, e essa é a pergunta que define a investigação.

Há um detalhe temporal que engana muito e que precisa ser conhecido: nas primeiras horas a dias após uma lesão medular aguda, o quadro é de choque medular, com paralisia flácida e arreflexia abaixo do nível, mesmo sendo uma lesão central. Isso acontece porque a retirada

abrupta do estímulo descendente deixa temporariamente os circuitos medulares hipoexcitáveis. A espasticidade aparece depois, em dias a semanas, à medida que os circuitos locais desenvolvem hipersensibilidade de desnervação. Interpretar aquela flacidez inicial como lesão de nervo periférico, ou pior, como prognóstico definitivo, é um erro clássico.

VASCULARIZAÇÃO MEDULAR

Agora precisamos falar sobre a vascularização, e esse é um ponto que merece cuidado porque é onde mais se acumulam imprecisões. O suprimento arterial da medula espinhal se organiza em um eixo longitudinal e um aporte segmentar. O eixo longitudinal é formado por uma artéria espinhal anterior única, que desce no sulco mediano anterior e nasce da união de ramos das duas artérias vertebrais, e por duas artérias espinhais posteriores, também de origem vertebral, que descem junto às raízes dorsais. Essas artérias, isoladamente, não têm calibre suficiente para nutrir toda a medula, e por isso dependem de reforço.

Esse reforço é o aporte segmentar: ao longo de todo o trajeto, artérias radiculomedulares penetram pelos forames intervertebrais acompanhando as raízes, vindas das artérias vertebrais e cervicais no nível cervical, das artérias intercostais no nível torácico e das artérias lombares e ilíacas mais abaixo, todas elas ramos que derivam direta ou indiretamente da aorta. A mais importante delas tem nome próprio: a artéria radiculomedular magna, ou artéria de Adamkiewicz, que geralmente entra à esquerda, entre T9 e L2, e é a principal responsável pela irrigação de toda a medula torácica baixa, lombar e sacral.

Duas consequências clínicas nascem dessa arquitetura e valem mais do que a lista de nomes. A primeira é a existência de zonas de fronteira, regiões onde dois territórios se encontram e a perfusão é limítrofe, sendo a região torácica média, em torno de T4 a T8, a mais vulnerável à isquemia por queda de pressão — é ali que se instalam os infartos medulares em cirurgias de aorta, dissecções aórticas e episódios de hipotensão grave. A segunda é o padrão da síndrome da artéria espinhal anterior: como ela irriga os dois terços anteriores da medula, a lesão produz paraplegia com perda de dor e temperatura e, de forma característica, preservação de tato fino, vibração e propriocepção, porque a coluna dorsal é território das espinhais posteriores. Um paciente que fica paraplégico e ainda assim sente a vibração do diapasão tem, quase por definição, uma lesão vascular anterior e não uma compressão.

Quanto à drenagem, o sangue venoso segue por veias espinhais anteriores e posteriores até dois plexos venosos vertebrais, um interno, dentro do canal e no espaço epidural, e outro externo, ao redor da coluna. Esses plexos, conhecidos coletivamente como plexo de Batson, drenam para as veias intercostais, lombares e daí para os sistemas ázigo e hemiázigo, e a via escolhida em cada momento depende da pressão do sistema, já que esses plexos são amplamente desprovidos de válvulas. Essa ausência de válvulas tem uma implicação oncológica direta: o aumento da pressão abdominal ou torácica, como ao tossir ou fazer esforço, pode inverter o fluxo e carrear células tumorais da pelve diretamente para o canal vertebral, sem passar pelo pulmão. É esse o mecanismo que explica a predileção do câncer de próstata e de outros tumores pélvicos pelas metástases vertebrais que discutimos no capítulo 4.

PLEXOS, RAÍZES E DERMÁTOMOS

Para finalizarmos, precisamos falar sobre os plexos e os dermátomos. Os plexos são conjuntos de nervos formados a partir das raízes nervosas que saem da medula, distribuídas em oito raízes cervicais, doze torácicas, cinco lombares, cinco sacrais e uma coccígea. Os dois principais plexos do corpo são o braquial, formado pelas raízes de C5 a T1, que comanda os membros superiores, e o lombossacral, formado de L1 a S4, que comanda os membros inferiores. A lógica do plexo é redundância: cada raiz contribui para vários nervos e cada nervo recebe de várias raízes, o que faz com que a lesão de uma única raiz produza um déficit parcial e difuso, enquanto a lesão de um nervo já formado produza um déficit completo e bem delimitado. Distinguir radiculopatia de neuropatia no exame físico é exatamente ler essa diferença.

Dentro do plexo braquial, a raiz cuja lesão traz mais risco imediato de vida está nos níveis cervicais altos, e aqui é preciso corrigir uma atribuição frequente. O nervo frênico, que inerva o diafragma e comanda a respiração, é formado por contribuições de C3, C4 e C5, com predomínio de C4, e não exclusivamente por C5. Daí vem o aforismo clínico que resume tudo: C3, C4 e C5 mantêm o diafragma vivo. A consequência prática é direta e decisiva no trauma: uma lesão medular abaixo de C5 poupa o diafragma, e o paciente respira, mesmo tetraplégico; uma lesão acima de C3 paralisa o diafragma bilateralmente e o paciente não sobrevive sem ventilação mecânica imediata. É por isso que a imobilização cervical no atendimento pré-hospitalar não é excesso de zelo, é a diferença entre uma lesão que permite vida e uma que não permite respiração.

Os dermátomos são as faixas de pele inervadas por cada raiz nervosa, e servem para identificar em que altura está uma lesão medular ou radicular. Memorizar todos é desnecessário, mas alguns marcos resolvem a maior parte dos casos: C4 cobre a região do ombro e a clavícula; C6 o polegar; C7 o dedo médio; C8 o dedo mínimo; T4 a linha dos mamilos; T10 a cicatriz umbilical; L1 a região inguinal; L4 o joelho e o maléolo medial; L5 o dorso do pé e o hálux; S1 a face lateral do pé e o calcâneo; e S2 a S5 a região perineal e perianal, em disposição concêntrica em torno do ânus, o que dá origem ao termo anestesia em sela. Complementando o mapa sensitivo, os miótomos dão o mapa motor: C5 abduz o ombro, C6 flete o cotovelo e estende o punho, C7 estende o cotovelo, C8 flete os dedos, T1 abduz os dedos, L2 flete a coxa, L3 estende o joelho, L4 dorsiflete o pé, L5 estende o hálux e S1 flete plantarmente o pé.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As grandes síndromes medulares em um só quadro*

Essas síndromes são a aplicação direta de tudo que vimos, e reconhecê-las no exame físico define a conduta e a urgência.

Transecção completa: abaixo do nível, perda de toda modalidade sensitiva, paralisia inicialmente flácida (choque medular) que evolui para espástica, e bexiga e intestino neurogênicos. Se acima de T6, acrescente choque neurogênico, com hipotensão e bradicardia por perda do tônus simpático, um diagnóstico diferencial vital em relação ao choque hemorrágico, no qual há taquicardia.

Brown-Séquard, ou hemissecção: perda de tato fino, vibração e propriocepção mais fraqueza espástica do mesmo lado da lesão, e perda de dor e temperatura do lado oposto, começando um ou dois segmentos abaixo. Causas típicas: trauma penetrante, schwannoma, placa desmielinizante.

Síndrome da artéria espinhal anterior: paraplegia com perda de dor e temperatura e preservação da coluna dorsal, instalação súbita, dor dorsal no início, retenção urinária. Causas: cirurgia ou dissecção de aorta, hipotensão prolongada, ateromatose.

Síndrome centromedular: perda de dor e temperatura em distribuição suspensa, em capa sobre ombros e braços, com preservação de tato, mais fraqueza que predomina em membros superiores, sobretudo nas mãos. Causas: siringomielia, ependimoma, e o trauma em hiperextensão no idoso com canal estreito.

Síndrome cordonal posterior: ataxia sensitiva com Romberg positivo, marcha talonante, perda de vibração e propriocepção, parestesias, e sinal de Lhermitte, que é a sensação de choque descendo pela coluna à flexão do pescoço. Causas: deficiência de vitamina B12 e de cobre, neurossífilis, esclerose múltipla, óxido nitroso.

Cone medular versus cauda equina, a distinção mais cobrada e mais útil: o cone medular, em L1-L2, é lesão central, com déficit simétrico, sintomas esfincterianos precoces e proeminentes, dor menos intensa, anestesia em sela simétrica e reflexos podendo estar aumentados; a cauda equina é lesão de raízes, ou seja, de neurônio motor inferior, com déficit assimétrico, dor radicular intensa e precoce, arreflexia, paralisia flácida e sintomas esfincterianos mais tardios. Em ambos, retenção urinária com incontinência por transbordamento e perda do tônus do esfíncter anal são sinais de gravidade e indicam descompressão de urgência.

CONEXÃO *Capítulos 8, 17 e 19*

O choque medular e a distinção entre choque neurogênico e hemorrágico voltam no capítulo 8, sobre manejo do trauma. Os padrões de paralisia e a classificação completa das lesões serão retomados no capítulo 17. E a leitura por imagem de cada uma dessas síndromes, com os achados que confirmam o nível e a natureza da lesão, está no capítulo 19.

1.2 Tronco Encefálico

O TRONCO ENCEFÁLICO é composto, em ordem descendente, por três estruturas principais: mesencéfalo, ponte e bulbo. Ele atua nas funções não conscientes do corpo, e a diferença em relação à medula é sutil mas fundamental: enquanto a medula responde a estímulos com reflexos automáticos, ou seja, precisa de um gatilho, o tronco mantém funções corpóreas automáticas que não precisam de nenhum estímulo inicial, como os batimentos cardíacos, o ciclo respiratório, o tônus vascular e o ciclo de vigília. É a diferença entre um interruptor e um marca-passo. Para explicar cada parte, vamos começar pela região mais caudal e seguir rumo à mais cefálica, então iniciaremos pelo bulbo.

APROFUNDANDO *A lógica embrionária que organiza todos os núcleos do tronco*

Decorar a posição de doze pares de nervos cranianos é inútil e desnecessário, porque existe uma regra de formação que os organiza. Durante o desenvolvimento, o tubo neural se abre no tronco e as colunas de neurônios que na medula estavam empilhadas no sentido dorsoventral são giradas para o sentido mediolateral. O resultado é que, no tronco, os núcleos se dispõem em colunas longitudinais paralelas, e a posição de cada coluna diz qual é a sua função.

Da linha média para fora, a ordem é sempre a mesma. Primeiro, junto ao assoalho ventricular, a coluna motora somática, que inerva músculos de origem somítica: núcleos do oculomotor, do troclear, do abducente e do hipoglosso. Note que são exatamente os quatro nervos "motores puros" dos olhos e da língua, e note que 3, 4, 6 e 12 são todos múltiplos ou divisores que caem na linha média — daí o mnemônico de que os núcleos da linha média são aqueles cujo número divide 12. Em seguida, a coluna motora visceral, ou branquiomotora, que inerva músculos derivados dos arcos branquiais: núcleo motor do trigêmeo (mastigação), do facial (mímica), ambíguo (laringe e faringe) e acessório. Depois, a coluna visceral parassimpática: núcleo de Edinger-Westphal, salivatórios superior e inferior e dorsal do vago. E por fim, mais lateralmente, as colunas sensitivas: visceral, com o núcleo do trato solitário, e somática, com o núcleo do trigêmeo e os núcleos vestibulares e cocleares.

Com essa regra em mãos, três perguntas resolvem qualquer localização: a função é motora somática, branquiomotora, parassimpática ou sensitiva, o que dá a coluna e portanto a distância da linha média; o nervo é do mesencéfalo (III e IV), da ponte (V, VI, VII e VIII) ou do bulbo (IX, X, XI e XII), o que dá a altura; e há sinais de via longa associados, o que indica se a lesão atingiu também o tegmento ou a base. É esse raciocínio que usamos no capítulo 4.2 para localizar tumores de tronco sem imagem.

O BULBO

O bulbo possui algumas características que o tornam único. A primeira é que ele também pode ser chamado de medula oblonga, porque sua extremidade inferior faz continuidade com a medula espinhal, e possui núcleos próprios, pares de nervos cranianos específicos que dele emergem e estruturas exclusivas que afetam todo o sistema nervoso. Uma das principais é a decussação das pirâmides, o local onde as fibras motoras descendentes cruzam de um lado para o outro, e é por causa dessa estrutura que a maioria dos sintomas neurológicos motores é contralateral à lesão.

Da mesma maneira que temos a decussação das pirâmides para o cruzamento das mensagens motoras descendentes vindas do córtex, temos a decussação dos lemniscos, onde os axônios que vêm dos fascículos grácil e cuneiforme cruzam. Vale revisar rapidamente o que são esses fascículos. No músculo temos as fibras musculares e, entre elas, os fusos neuromusculares, além dos órgãos neurotendíneos de Golgi na junção com o tendão. Cada um desses receptores é conectado a uma fibra nervosa que leva informação sobre as micro-alterações de comprimento e de tensão até a medula, e de lá até o córtex, para que possamos sentir a posição do nosso próprio corpo — a famosa propriocepção, que é a razão pela qual conseguimos descrever a posição dos membros inferiores sem olhar para eles.

Os fascículos são os pontos de reunião dessas fibras: as dos membros inferiores se agrupam no fascículo grácil e as dos superiores no fascículo cuneiforme, e ambos sobem pela coluna dorsal até o bulbo, onde fazem sinapse nos núcleos grácil e cuneiforme. Só então as fibras de segunda ordem cruzam a linha média, formando o lemnisco medial, e é por isso que podemos afirmar que o córtex cerebral direito interpreta os estímulos do lado esquerdo do corpo. Guarde essa diferença de altura entre as duas decussações, porque ela tem consequência clínica: uma lesão no bulbo pode pegar a via motora antes ou depois do seu cruzamento, e pode pegar o lemnisco antes ou depois do dele, o que produz combinações de déficits ipsilaterais e contralaterais que parecem contraditórias até você lembrar de onde cada via cruza.

Falando especificamente sobre a substância cinzenta do bulbo, precisamos saber que existem dois tipos: a homóloga, que faz referência à organização da medula que já vimos, e a própria, que é exclusiva da estrutura que estamos estudando. Para entender essa divisão, é preciso antes conhecer os nervos cranianos que emergem do bulbo, e ter em mente que um núcleo homólogo pode servir a nervos que emergem tanto do bulbo quanto de outras estruturas — é daí que vem o nome.

Os pares cranianos que emergem do bulbo são o glossofaríngeo (IX), o vago (X) e o acessório (XI), todos com origem encefálica no sulco pós-olivar, também chamado de sulco lateral posterior, e origem craniana no forame jugular; e o hipoglosso (XII), com origem encefálica no sulco pré-olivar, ou sulco lateral anterior, e origem craniana no canal do nervo hipoglosso. Vale a observação de que o nervo acessório é, na descrição anatômica atual, essencialmente de origem espinhal, com fibras que nascem dos segmentos cervicais C1 a C5, ascendem pelo forame magno e depois saem pelo forame jugular, e sua parte dita craniana é hoje entendida como pertencente ao vago.

A substância cinzenta homóloga do bulbo é composta por sete núcleos principais. O núcleo salivatório inferior, do IX, é motor parassimpático para a produção de saliva, inervando a glândula parótida. O núcleo do trato espinhal do trigêmeo, que recebe fibras de V, VII, IX e X, é sensorial para dor e temperatura da face e da cabeça, e vale ressaltar que o trigêmeo tem terminações nas três estruturas do tronco encefálico, o que será discutido quando falarmos da ponte. O núcleo dorsal do vago, do X, é motor parassimpático para as vísceras torácicas e abdominais, controlando secreção e motilidade — e aqui cabe uma correção: ele participa do reflexo do vômito como via eferente, mas o disparo desse reflexo é coordenado pelo centro do vômito na formação reticular bulbar, que recebe aferências do trato solitário, do aparelho vestibular e da área postrema, uma região do piso do quarto ventrículo sem barreira hematoencefálica, que detecta toxinas circulantes.

O núcleo ambíguo, que serve a IX, X e XI, é motor para a musculatura estriada da laringe e da faringe. O núcleo do trato solitário, que recebe VII, IX e X, é sensorial para a gustação, com destaque para o terço posterior da língua, e é também a principal estação de entrada de toda a informação visceral do corpo, incluindo barorreceptores e quimiorreceptores. Os núcleos vestibulares medial e inferior, do VIII, são sensoriais para equilíbrio e posição corporal. E o núcleo do hipoglosso, do XII, é motor para a musculatura intrínseca e extrínseca da língua, com exceção do músculo palatoglosso, que é inervado pelo plexo faríngeo do vago.

A substância cinzenta própria do bulbo é composta por dois conjuntos. O primeiro é o núcleo olivar inferior e seus acessórios, que formam o complexo olivar inferior, extremamente importante porque é a nossa via de aprendizagem motora: através do trato olivocerebelar, ele envia ao cerebelo as fibras trepadeiras, que sinalizam erro de execução e permitem que o movimento seja corrigido e refinado com a prática, o que nos dá maior praxia nas atividades diárias. O segundo é formado pelos núcleos grácil e cuneiforme, onde os fascículos fazem sinapse antes de cruzar na decussação do lemnisco medial.

Além das substâncias cinzentas, existe no bulbo uma estrutura extremamente importante que ajuda a entender vários dos tratos já vistos na medula: a formação reticular, uma rede difusa de neurônios presente em todo o tronco encefálico que atua no controle de ações autônomas. No bulbo, ela abriga o centro vasomotor, responsável pelo tônus arterial basal e pelos ajustes reflexos de pressão, o centro do vômito e os centros respiratórios que geram o ritmo da respiração. É

exatamente por isso que o bulbo é a estrutura mais crítica de todo o sistema nervoso: uma lesão de poucos milímetros ali interrompe a respiração e o controle pressórico, e nenhuma outra região do encéfalo pode assumir essas funções.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As duas síndromes bulbares que você precisa reconhecer*

Síndrome bulbar lateral, ou síndrome de Wallenberg, por oclusão da artéria vertebral ou da cerebelar posteroinferior. É a síndrome de tronco mais comum e o seu quadro é uma coleção de achados que parecem desconexos até serem mapeados na anatomia.

O paciente chega com vertigem rotatória intensa, náusea, vômito e nistagmo (núcleos vestibulares); disfagia grave, disfonia e voz bitonal, com o sinal da cortina na orofaringe (núcleo ambíguo, IX e X) — e essa disfagia é tão intensa que o risco de broncoaspiração domina o manejo inicial; hipoestesia para dor e temperatura na hemiface ipsilateral (núcleo do trato espinhal do trigêmeo) com perda da mesma modalidade no hemicorpo contralateral (trato espinotalâmico já cruzado), ou seja, a clássica anestesia térmico-dolorosa cruzada; ataxia e dismetria ipsilaterais (pedúnculo cerebelar inferior); síndrome de Horner ipsilateral, com ptose, miose e anidrose (via simpática descendente); e hipo ou disgeusia (trato solitário). O que caracteristicamente NÃO há é fraqueza, porque a pirâmide é medial e o território irrigado é lateral — um paciente gravemente comprometido, com força preservada.

Síndrome bulbar medial, ou síndrome de Dejerine, por oclusão de ramos paramedianos da artéria espinhal anterior ou da vertebral. Aqui é o oposto: hemiparesia contralateral com sinais piramidais (pirâmide), perda de tato fino, vibração e propriocepção contralaterais (lemnisco medial), e paralisia da língua ipsilateral, com atrofia e desvio da ponta da língua para o lado da lesão ao protrusão (núcleo e nervo hipoglosso). Esse desvio ipsilateral é o sinal que fecha a topografia, e vale entender o porquê: o genioglosso empurra a língua para frente e para o lado oposto, então quando um lado está paralisado o lado sadio empurra a língua para o lado doente.

E a regra prática que resume as duas: em lesão de tronco, procure sempre o par "nervo craniano de um lado, corpo do outro". Se encontrar, a lesão está no tronco e o nervo craniano acometido dá a altura exata.

A PONTE

Depois do bulbo falaremos sobre a ponte, uma estrutura intermediária de grande importância. No centro da sua face anterior encontramos o sulco basilar, uma referência anatômica importante porque é ali que corre a artéria basilar, da qual falaremos mais adiante ao discutir o polígono de Willis. A ponte é formada por uma parte anterior, a base, e uma parte posterior, o tegmento da ponte. Sua localização é interna ao crânio, apoiada sobre o clivo e o dorso da sela túrcica do osso esfenoide — relação anatômica que explica por que os tumores do clivo comprimem a ponte de frente para trás, como vimos no capítulo 4.2. No limite entre o tegmento e a base existe um conjunto de fibras transversais que formam o corpo trapezoide, relacionado à audição. Falaremos novamente de audição ao tratar dos giros temporais, e o importante agora é entender que essas fibras conduzem informação sonora, embora a interpretação do significado do som seja feita em regiões corticais específicas.

Na base da ponte, que é a região mais volumosa, encontramos fibras longitudinais e fibras transversais. As longitudinais são os tratos descendentes que vêm do córtex, sendo os principais o corticoespinhal, já mencionado, e o corticopontino, que conecta o córtex aos núcleos pontinos.

As fibras transversais são a continuação dos axônios desses núcleos pontinos, formando o trato pontocerebelar, que cruza a linha média e entra no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar médio. Então, resumindo a lógica das vias: aquelas que conectam o córtex aos núcleos pontinos são as longitudinais, e aquelas que conectam os núcleos pontinos a outra estrutura são as transversais.

Essa via completa, córtex para núcleos pontinos e núcleos pontinos para cerebelo, é chamada de via corticopontocerebelar, e voltaremos a ela ao detalhar o cerebelo. A importância dela é a capacidade de cronometria e de cálculo da força necessária para realizar um movimento específico. Em termos funcionais, o córtex envia ao cerebelo uma cópia da ordem motora que acabou de emitir, e o cerebelo compara essa cópia com o que efetivamente aconteceu no corpo, corrigindo a execução em tempo real. É por isso que essa via é enorme: a base da ponte é grande justamente porque carregar essa cópia de toda a intenção motora do córtex exige um cabo de altíssima capacidade.

No tegmento da ponte, precisamos conhecer os núcleos que o formam. O complexo olivar superior é auditivo, e aqui é necessário corrigir uma confusão comum com o seu homônimo inferior: o olivar inferior, no bulbo, é o que informa o cerebelo sobre erro de movimento; o olivar superior, na ponte, é a primeira estação em que a informação dos dois ouvidos se encontra, e é ele que calcula a diferença de tempo e de intensidade entre os dois lados para determinar de onde vem um som. É por isso que a localização espacial do som depende de ter dois ouvidos funcionantes, e é por isso que lesões acima desse nível raramente causam surdez unilateral completa, já que a informação já está bilateralizada.

Os outros núcleos do tegmento pontino são o núcleo do nervo vestibulococlear, sensitivo para audição e equilíbrio, atuando em conjunto com o cerebelo no controle postural; o núcleo do nervo facial, motor para os músculos da mímica facial; o núcleo do nervo abducente, motor para o músculo reto lateral do olho; e o núcleo motor do nervo trigêmeo, para os músculos da mastigação.

O trigêmeo é um nervo misto, e vale detalhá-lo antes dos demais. Dependendo da região do tronco em que suas fibras terminam, sua função muda. As fibras que terminam no núcleo mesencefálico são proprioceptivas da face, informando sobre a posição da mandíbula e a força da mordida, e não cruzam, permanecendo no mesmo lado. As que terminam no núcleo sensitivo principal, na ponte, conduzem tato discriminativo e pressão da face, e cruzam, tornando a sensação contralateral. As que descem até o núcleo do trato espinhal, no bulbo, conduzem dor e temperatura, e também cruzam. Ou seja, um único nervo distribui suas modalidades em três alturas diferentes do tronco, e é por isso que ele aparece em todas as três estruturas. Já o seu núcleo motor, na ponte, inerva os músculos da mastigação: masseter, temporal, pterigóideos, além do milo-hióideo, do ventre anterior do digástrico, do tensor do tímpano e do tensor do véu palatino.

Além de ser interpretado em três regiões diferentes, o trigêmeo possui três ramos. O ramo oftálmico inerva a órbita, a fronte e o dorso do nariz, tem origem craniana pela fissura orbital superior e função exclusivamente sensitiva. O ramo maxilar inerva a região malar, a asa do nariz, o lábio superior e os dentes superiores, sai pelo forame redondo e também é exclusivamente sensitivo. O ramo mandibular inerva o lábio inferior, o mento, a região temporal, os dentes inferiores e os dois terços anteriores da língua para sensibilidade geral, sai pelo forame oval e é o único ramo misto, carregando também toda a fibra motora para a mastigação. Todos os três têm

origem encefálica na face lateral da ponte, junto ao pedúnculo cerebelar médio, onde o nervo emerge com duas raízes: uma maior, sensitiva, e uma menor, motora.

Sobre os demais pares cranianos presentes na ponte, temos o abducente (VI), o facial (VII) e o vestibulococlear (VIII), todos com origem encefálica no sulco bulbopontino. A origem craniana de cada um é diferente: o abducente sai pela fissura orbital superior; o facial entra pelo meato acústico interno, percorre o canal do facial dentro do osso temporal e sai pelo forame estilomastóideo; e o vestibulococlear ocupa o meato acústico interno. Esse trajeto longo do facial dentro do osso temporal é clinicamente decisivo, porque ele explica por que uma inflamação nesse canal estreito comprime o nervo contra o osso e causa paralisia, e explica também por que a paralisia pode vir acompanhada de alteração do paladar, de hiperacusia e de redução do lacrimejamento, dependendo de em que ponto do canal a lesão ocorre.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Paralisia facial: a diferença que muda tudo*

O núcleo do facial tem uma particularidade anatômica que produz o sinal semiológico mais útil de toda a face. A porção do núcleo que inerva a musculatura da metade superior da face recebe inervação cortical dos dois hemisférios, enquanto a porção que inerva a metade inferior recebe apenas do hemisfério contralateral.

A consequência é direta. Na paralisia facial central, por lesão cortical ou de cápsula interna, como em um acidente vascular, só a metade inferior contralateral fica paralisada: o paciente tem apagamento do sulco nasogeniano e queda do canto da boca, mas consegue fechar o olho e enrugar a fronte, porque a metade superior está sendo sustentada pelo hemisfério sadio. E costuma haver hemiparesia do mesmo lado da face afetada.

Na paralisia facial periférica, por lesão do núcleo, do nervo no seu trajeto ou dentro do canal do facial, toda a hemiface é comprometida: o paciente não fecha o olho, com o sinal de Bell, em que o globo roda para cima ao tentar fechar, não enruga a fronte, não consegue assobiar nem inflar a bochecha, e a rima desvia para o lado sadio. Procure ainda: hiperacusia e desconforto a sons, por paralisia do músculo estapédio; perda do paladar nos dois terços anteriores da língua, pelo nervo corda do tímpano; olho seco e risco de ceratite por exposição, o que obriga lubrificação e oclusão noturna; e o sinal de Bell positivo.

Diante de uma paralisia periférica, examine ativamente o pavilhão auricular e o conduto buscando vesículas, que indicam síndrome de Ramsay Hunt pelo vírus varicela-zóster; palpe a parótida, porque tumor dessa glândula cursa com paralisia facial; pesquise otite e colesteatoma; procure sinais de doença de Lyme e de sarcoidose nas formas bilaterais; e em toda paralisia periférica avalie os demais nervos da ponte, porque paralisia facial acompanhada de diplopia por acometimento do VI ou de sinais de via longa não é paralisia de Bell e exige imagem imediata.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Síndromes pontinas e o estado de encarceramento*

Síndrome pontina ventral, ou síndrome de Millard-Gubler, por lesão na base da ponte: paralisia facial periférica completa ipsilateral e paralisia do reto lateral ipsilateral, com estrabismo convergente e diplopia, somadas a hemiparesia contralateral. Mais uma vez, o par "nervo craniano de um lado, corpo do outro".

Síndrome pontina dorsal, ou de Foville: acrescenta a paralisia do olhar conjugado horizontal para o lado da lesão, por acometimento da formação reticular pontina paramediana, o centro que comanda o olhar lateral.

Síndrome do encarceramento, ou locked-in, por oclusão da artéria basilar com infarto bilateral da base da ponte: é o quadro mais dramático da neurologia e o que mais se confunde com coma. O paciente perde todo o movimento voluntário do corpo e da face, incluindo a fala e a deglutição, mas mantém a consciência plena, porque o tegmento, onde está a formação reticular ativadora, foi preservado. Como o núcleo do III nervo está no mesencéfalo, acima da lesão, restam-lhe os movimentos oculares verticais e o piscar, e é exclusivamente por eles que ele pode se comunicar.

A consequência prática é enorme e humana: diante de qualquer paciente aparentemente sem resposta, é obrigatório pedir explicitamente que ele olhe para cima e para baixo e que pisque uma vez para sim e duas para não, antes de concluir que há rebaixamento de consciência. Deixar de fazer esse teste significa tratar como inconsciente alguém que está ouvindo tudo.

Antes de passarmos ao mesencéfalo, vale mencionar duas estruturas importantes da ponte, ambas pertencentes aos sistemas de neurotransmissão difusa. A primeira são os núcleos da rafe, situados na linha média ao longo de todo o tronco, responsáveis pela produção de serotonina e pela sua distribuição para praticamente todo o sistema nervoso central, com papel na regulação do humor, do sono, do apetite, da dor e do tônus vasomotor. A segunda é o locus coeruleus, uma pequena região pigmentada no tegmento pontino dorsal, responsável pela produção de noradrenalina central, que comanda o estado de alerta, a atenção e a resposta ao estresse, e cuja degeneração precoce é hoje reconhecida nas fases iniciais das doenças neurodegenerativas.

APROFUNDANDO *Triptofano, inflamação e por que doença crônica dá depressão*

Existe uma via metabólica que conecta diretamente inflamação, humor e neurotoxicidade, e vale a pena descrevê-la com precisão porque ela é frequentemente contada de forma invertida. O ponto de partida não é a serotonina, é o triptofano, um aminoácido essencial obtido da dieta. Desse triptofano, uma fração muito pequena, em torno de poucos por cento, segue para a via da serotonina, sendo hidroxilado e depois descarboxilado; a grande maioria segue por outro caminho, a via das quinureninas, cujo produto final é o NAD+.

A enzima que abre a via das quinureninas nos tecidos periféricos e no sistema nervoso é a indolamina-2,3-dioxigenase, a IDO, e o ponto central é este: a IDO é fortemente induzida por citocinas inflamatórias, em especial o interferon-gama e o TNF-alfa. Ou seja, em qualquer estado inflamatório sustentado — infecção crônica, neoplasia, doença autoimune, insuficiência de órgão — a IDO é ativada e desvia o triptofano disponível para a via das quinureninas. Menos triptofano sobra para a síntese de serotonina.

E há um segundo efeito, ainda mais relevante em neurologia. A via das quinureninas se bifurca: nos astrócitos ela produz preferencialmente ácido quinurênico, que é antagonista de receptor NMDA e portanto neuroprotetor; na micróglia ativada ela produz preferencialmente ácido quinolínico, que é agonista de NMDA, pró-oxidante e francamente excitotóxico. Em inflamação, a micróglia predomina, e o resultado é acúmulo de ácido quinolínico. Então temos, simultaneamente, queda de serotonina e aumento de um excitotóxico endógeno.

É esse mecanismo, e não uma conversão de serotonina em vitamina, que explica a associação robusta entre inflamação crônica e sintomas depressivos, a lentificação cognitiva de pacientes

com doenças sistêmicas e parte da encefalopatia de quadros infecciosos. Guarde também um detalhe útil: o NADPH, e não o NADH, é o cofator da NADPH-oxidase que os neutrófilos e macrófagos usam na explosão respiratória, e ele vem principalmente da via das pentoses-fosfato, não da via das quinureninas.

O MESENCÉFALO

O mesencéfalo é a estrutura mais cefálica do tronco encefálico e contém uma das passagens mais importantes de todo o sistema: o aqueduto cerebral, que une o terceiro ao quarto ventrículo e é a via de passagem do líquor, cujas funções já discutimos. Sua divisão anatômica é em três partes: teto, tegmento e base, sendo a base formada pelos pedúnculos cerebrais. Na fronteira entre o tegmento e a base encontramos a substância negra, responsável pela produção de dopamina, sobre a qual falaremos em detalhe.

Vale notar por que o aqueduto é o ponto mais vulnerável do sistema ventricular: ele é o trecho mais estreito de todo o percurso do líquor, um canal de poucos milímetros de diâmetro atravessando o mesencéfalo. Qualquer massa vizinha, na região pineal, no teto ou no tegmento, o colapsa com facilidade, e o resultado é a hidrocefalia obstrutiva triventricular, com dilatação dos dois ventrículos laterais e do terceiro, e quarto ventrículo de tamanho normal. Esse padrão de imagem é uma assinatura topográfica: ele localiza a obstrução no aqueduto sem que seja preciso ver a lesão.

No teto do mesencéfalo temos uma região extremamente importante, porque é ali que funções sensoriais se integram com respostas motoras reflexas. As quatro eminências responsáveis por isso são os colículos superiores, responsáveis pela integração visual e pelos reflexos de orientação do olhar e da cabeça, e os colículos inferiores, responsáveis pela integração auditiva, servindo de estação obrigatória na via que sobe até o córtex temporal. Vale destacar ainda a área pré-tectal, também chamada de núcleo pré-tectal, localizada imediatamente acima dos colículos superiores, responsável pelo reflexo fotomotor, ou seja, pela contração das pupilas em resposta à luz.

APROFUNDANDO *O reflexo fotomotor e o que cada anormalidade revela*

O circuito é curto e vale conhecê-lo passo a passo, porque poucos exames dão tanta informação por tão pouco esforço. A luz que atinge a retina é conduzida pelo nervo óptico; parte das fibras deixa a via visual antes do corpo geniculado lateral e segue para a área pré-tectal. Do pré-tecto, as fibras se projetam bilateralmente para os núcleos de Edinger-Westphal, que são a porção parassimpática do núcleo do oculomotor. De lá saem fibras pré-ganglionares que acompanham o III nervo até o gânglio ciliar, e as pós-ganglionares inervam o músculo esfíncter da pupila.

A bilateralidade dessa projeção é o que explica o reflexo consensual: iluminar um olho contrai as duas pupilas. E é a comparação entre o direto e o consensual que localiza a lesão. Se um olho não enxerga, por lesão do nervo óptico, nenhuma das pupilas contrai ao iluminá-lo, mas ambas contraem ao iluminar o outro — é o defeito pupilar aferente relativo, pesquisado pelo teste da luz oscilante. Se a lesão é no III nervo, a pupila daquele olho não contrai nem ao estímulo direto nem ao consensual, mas a do outro olho contrai normalmente nas duas situações.

Duas dissociações clássicas completam o quadro. Na pupila de Argyll Robertson, clássica da neurossífilis, a pupila é pequena, irregular, não reage à luz mas contrai bem à convergência; a

lesão é pré-tectal, e como as fibras da via de acomodação chegam ao núcleo por outro caminho, elas são poupadas. Na pupila tônica de Adie, por lesão do gânglio ciliar, a pupila é grande, com reação lenta e vermiforme à luz e contração lenta e sustentada na convergência.

E a mais urgente de todas: a midríase unilateral arreativa acompanhada de ptose e desvio do olho para baixo e para fora, em paciente com rebaixamento de consciência, é compressão do III nervo pela herniação uncal do lobo temporal. As fibras parassimpáticas correm na periferia do nervo, e por isso são as primeiras a serem comprimidas por uma massa externa — motivo pelo qual a pupila dilata antes de aparecer a oftalmoparesia completa. É um sinal de emergência absoluta.

No tegmento do mesencéfalo, por ser continuação do tegmento da ponte, encontramos substância cinzenta homóloga, representada pelo núcleo do nervo troclear e pelo núcleo do nervo oculomotor, ambos atuando na movimentação ocular, além do núcleo de Edinger-Westphal já citado. Na substância cinzenta própria temos o núcleo rubro, que atua na coordenação e modulação dos neurônios motores, e vale rever a via rubroespinhal no subcapítulo sobre a medula em caso de dúvida. Do mesencéfalo emergem dois nervos cranianos: o troclear (IV), com origem encefálica no véu medular superior, sendo o único nervo craniano que emerge da face dorsal do tronco e que cruza completamente antes de sair, e o oculomotor (III), com origem encefálica no sulco medial do pedúnculo cerebral. Ambos têm origem craniana na fissura orbital superior, já que inervam a musculatura ocular.

Há ainda uma estrutura do tegmento mesencefálico que merece nome próprio: a substância cinzenta periaquedutal, o anel de substância cinzenta que envolve o aqueduto. É dela que partem as vias descendentes de controle da dor que discutimos no subcapítulo anterior, ao explicar o mecanismo do portão, e é ela o principal sítio de ação analgésica dos opioides no sistema nervoso central. Guarde essa localização, porque ela une dois assuntos que parecem distantes: a modulação da dor na medula é comandada de dentro do mesencéfalo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As três síndromes mesencefálicas*

Síndrome de Weber, por lesão na base do mesencéfalo, atingindo o pedúnculo cerebral e as fibras do III nervo: paralisia do oculomotor ipsilateral, com ptose, midríase e o olho desviado para baixo e para fora, somada a hemiparesia contralateral. É a forma mais comum e a mais fácil de localizar.

Síndrome de Benedikt, por lesão no tegmento, atingindo o III nervo e o núcleo rubro: paralisia do oculomotor ipsilateral, somada a tremor, ataxia e movimentos coreoatetóticos contralaterais, pela lesão das conexões do núcleo rubro. A diferença em relação à de Weber é a natureza do déficit contralateral — na de Weber é fraqueza, na de Benedikt é movimento anormal.

Síndrome de Parinaud, ou do mesencéfalo dorsal, por compressão da região tectal, tipicamente por tumor de pineal ou por hidrocefalia com dilatação do terceiro ventrículo: paralisia do olhar conjugado para cima, nistagmo de convergência-retração ao tentar olhar para cima, dissociação luz-perto e retração palpebral, o sinal de Collier. É o quadro que já usamos no capítulo 4 para os tumores da região pineal, e vale perceber que ele decorre exclusivamente da topografia dorsal: nenhuma dessas síndromes exige saber a histologia da lesão, apenas em que parte do mesencéfalo ela está.

A DOPAMINA E AS VIAS NIGROESTRIATAIS

Para finalizarmos, falaremos da dopamina, um neurotransmissor extremamente importante produzido na substância negra, que já aprendemos a localizar no mesencéfalo. Sua função varia, podendo resultar em excitação ou em inibição dos circuitos motores, e é por isso que ela atua por duas vias diferentes: a via direta, que facilita o movimento, e a via indireta, que o inibe. O detalhe de cada via será desenvolvido quando tratarmos do diencéfalo e dos núcleos da base. Para cada via existe um receptor predominante: na via direta predominam os receptores D1, que são excitatórios, e na via indireta os receptores D2, que são inibitórios — o que significa que a mesma molécula, liberada no mesmo lugar, produz efeitos opostos apenas porque encontra receptores diferentes, e é exatamente isso que permite que ela funcione como um ajuste fino de ganho e não como um simples interruptor.

Existem doenças que afetam essa via, e sobre elas falaremos nos capítulos adiante, mas é preciso entender desde já uma distinção terapêutica fundamental. Se a doença é degenerativa e destrói a substância negra, o problema é a falta de dopamina: os receptores estão lá, íntegros, esperando o neurotransmissor, então repor o precursor com levodopa funciona bem, e é o caso da doença de Parkinson. Se a doença destrói os neurônios do estriado que carregam esses receptores, o problema não é a produção e sim a perda do alvo: repor dopamina não tem como funcionar, porque não há mais quem a receba, e pior, a dopamina remanescente age de forma desequilibrada sobre os circuitos que sobraram, o que agrava os movimentos involuntários. É o caso da doença de Huntington, em que a degeneração começa justamente pelos neurônios estriatais da via indireta, aqueles que expressam D2, o que libera a via direta e produz a coreia. Nesse caso, o tratamento caminha no sentido oposto: usar fármacos que depletam dopamina.

APROFUNDANDO *Quatro vias dopaminérgicas e por que um antipsicótico causa tantos efeitos*

A dopamina do sistema nervoso central não circula por todo o cérebro, ela viaja por quatro vias anatomicamente definidas, e conhecer as quatro explica de uma vez o espectro inteiro de efeitos dos fármacos que agem sobre ela.

A via nigroestriatal sai da substância negra e vai ao estriado, e é a via motora que acabamos de descrever. Bloqueá-la produz sintomas parkinsonianos: rigidez, bradicinesia, tremor e, no uso crônico, discinesia tardia. A via mesolímbica sai da área tegmental ventral e vai ao núcleo accumbens e às estruturas límbicas, e é a via da motivação, da recompensa e da atribuição de relevância aos estímulos. Seu excesso está ligado aos sintomas positivos da psicose, e é o bloqueio dela que dá o efeito antipsicótico desejado. A via mesocortical sai da mesma área tegmental ventral e vai ao córtex pré-frontal, sustentando memória de trabalho, planejamento e iniciativa; sua hipofunção está associada aos sintomas negativos e cognitivos, e bloqueá-la piora apatia e embotamento. E a via tuberoinfundibular sai do hipotálamo e vai à hipófise, onde a dopamina é o freio fisiológico da secreção de prolactina; bloqueá-la eleva a prolactina e produz galactorreia, amenorreia e disfunção sexual.

Agora observe o problema terapêutico: um antagonista D2 clássico não consegue escolher a via. Ele bloqueia a mesolímbica, que é o objetivo, mas bloqueia igualmente a nigroestriatal, a mesocortical e a tuberoinfundibular, e daí vêm o parkinsonismo medicamentoso, a piora dos sintomas negativos e a hiperprolactinemia. É exatamente esse o raciocínio por trás dos antipsicóticos de segunda geração, que buscam seletividade regional e associam antagonismo de receptores de serotonina para modular o efeito em cada território. E é também o raciocínio

inverso da levodopa no parkinsoniano: ao repor dopamina para corrigir a via nigroestriatal, aumentamos também a mesolímbica, e daí os efeitos adversos de alucinação, delírio e comportamento compulsivo que limitam a dose. Voltaremos a esse equilíbrio no capítulo 10.

CONEXÃO *Capítulos 1.4, 10 e 11*

As vias direta e indireta serão desenvolvidas em detalhe no subcapítulo 1.4, sobre o diencéfalo e os núcleos da base. A farmacologia da levodopa, dos agonistas dopaminérgicos e dos depletores está no capítulo 10. E a fisiopatologia completa do Parkinson, do Huntington e das demais síndromes extrapiramidais aparece no capítulo 11.

1.3 Cerebelo

O CEREBELO É uma das estruturas mais interessantes de todo o sistema nervoso. Ele atua na maioria das nossas tarefas do dia a dia sem que percebamos, e qualquer alteração nele se torna imediatamente visível. Essa frase resume o paradoxo da estrutura: o cerebelo contém mais neurônios que todo o resto do encéfalo somado, ocupa apenas cerca de dez por cento do volume intracraniano, e ainda assim sua lesão não causa paralisia, não causa perda de sensibilidade e não causa perda de consciência. Ele não executa o movimento, não decide o movimento e não sente o movimento. Ele apenas o corrige — e é justamente por isso que o paciente com lesão cerebelar consegue fazer tudo, só não consegue fazer bem.

Para falarmos dele, primeiro precisamos voltar à embriogênese e à evolução. Um dos fatores de diferenciação que mais aumentava a capacidade de sobrevivência de uma espécie era o quão desenvolvido fosse o seu sistema nervoso, e o cerebelo cresceu em camadas sucessivas ao longo desse processo. Por isso ele é dividido, do ponto de vista filogenético, em três partes: o arquicerebelo, a porção mais antiga, relacionada ao equilíbrio primordial; o paleocerebelo, relacionado à postura e ao grau de contração muscular; e o neocerebelo, a porção mais recente e mais volumosa nos primatas, atuando na coordenação motora fina e no planejamento.

Podemos dividir o cerebelo também quanto à parte funcional, e essa divisão é a mais útil clinicamente porque cada parte recebe de uma fonte diferente e produz um tipo distinto de erro quando lesada. O vestibulocerebelo, como o próprio nome explica, liga o aparelho vestibular ao cerebelo para controle do tônus e do equilíbrio, já que o aparelho vestibular capta a aceleração e a posição da cabeça. O espinocerebelo faz a ligação da medula com o cerebelo, recebendo informação proprioceptiva contínua sobre o movimento que está efetivamente acontecendo, e é responsável pelo ajuste da musculatura axial e proximal durante a execução. O cerebrocerebelo conecta o córtex ao cerebelo e é o responsável pelo planejamento, pela cronometria e pela coordenação da motricidade fina e distal.

Se formos ligar as três partes em uma única linha de raciocínio, o exemplo é o seguinte. Você está caminhando e tropeça: ao perder o equilíbrio, estende a perna reflexamente, e isso é o vestibulocerebelo em ação. Depois de estender a perna, você percebe que pisou em falso e torceu o pé, e precisa corrigir o movimento em curso a partir da informação proprioceptiva que está chegando, e isso é o espinocerebelo. Em seguida, o cerebelo calcula o novo movimento que o córtex precisa realizar para que você não caia, e isso é o cerebrocerebelo. Só então a mensagem

corrigida chega ao córtex e desce até o grupo muscular específico pelo trato corticoespinhal. Três segundos de tropeço, três subdivisões cerebelares, uma sequência.

ANALOGIA *O sistema de estabilização da câmera*

Pense em uma câmera moderna com estabilizador de imagem. O fotógrafo decide para onde apontar e quando disparar, e é ele quem aperta o botão — essa é a função do córtex motor. O estabilizador não decide nada, não escolhe o enquadramento e não dispara a foto. Ele apenas mede continuamente o tremor da mão, compara com o enquadramento pretendido e movimenta as lentes na direção oposta, em milissegundos, para cancelar o erro.

Se você desliga o estabilizador, a câmera continua funcionando perfeitamente: liga, foca, dispara, salva a imagem. Nada está paralisado. Só que toda foto sai tremida, e quanto mais longa a exposição e mais precisão o enquadramento exigir, pior fica. É exatamente o que acontece na lesão cerebelar: nenhuma função é perdida, todas ficam imprecisas. E note a consequência mais elegante da analogia — o estabilizador precisa saber, ao mesmo tempo, o que o fotógrafo pretendia e o que a mão de fato fez. É por isso que o cerebelo recebe duas entradas gigantescas: uma cópia da ordem motora, que vem do córtex pela ponte, e o relato do que aconteceu, que vem da medula pelos tratos espinocerebelares.

ANATOMIA E OS TRÊS PEDÚNCULOS

Anatomicamente, o cerebelo tem duas porções laterais, os hemisférios cerebelares, e uma porção central estreita que os une, o vérmis. Essa divisão espacial se sobrepõe quase perfeitamente à divisão funcional, e é o que permite prever o quadro clínico pela localização: o vérmis corresponde às porções axiais, ligadas ao tronco e ao equilíbrio, e os hemisférios correspondem aos membros. Por isso, uma lesão do vérmis produz ataxia de tronco, com o paciente incapaz de sentar ou ficar de pé sem apoio, mas com força e coordenação dos membros relativamente preservadas quando testadas deitado; e uma lesão de hemisfério produz dismetria e tremor nos membros do mesmo lado, com o paciente capaz de andar razoavelmente. Na superfície, existe ainda a divisão em lobos, sendo o lobo floculonodular, na face inferior, o correspondente anatômico do vestibulocerebelo.

Toda a comunicação do cerebelo com o resto do sistema nervoso passa por três pares de pedúnculos, e conhecer o conteúdo de cada um é conhecer a fisiologia da estrutura. O pedúnculo cerebelar superior é predominantemente de saída e carrega as fibras que partem dos núcleos profundos em direção ao núcleo rubro e ao tálamo, e daí ao córtex motor. O pedúnculo cerebelar médio é o maior de todos e é exclusivamente de entrada, carregando as fibras pontocerebelares, ou seja, a cópia da intenção motora vinda do córtex — e o fato de ser o maior dos três diz quanto da atividade cerebelar é dedicada a antecipar o movimento. O pedúnculo cerebelar inferior é misto, trazendo os tratos espinocerebelares, as fibras olivocerebelares e as aferências vestibulares.

Além dos tratos já estudados na medula, temos algumas vias que precisam ser citadas aqui. O trato espinocerebelar informa o cerebelo sobre o movimento realizado, e vale notar que ele existe em duas versões: o dorsal, que sobe sem cruzar e traz informação proprioceptiva bruta dos receptores, e o ventral, que traz uma cópia da atividade dos próprios interneurônios medulares, ou seja, informa o cerebelo não apenas sobre o resultado, mas sobre a ordem que a medula acabou de dar. O complexo olivar inferior, que está localizado no bulbo e não na ponte, mantém

comunicação íntima com o córtex cerebelar e com os núcleos profundos, e é a via do aprendizado motor propriamente dito.

Essa via olivocerebelar é muito ativa em pianistas, por exemplo: ao tocar peças complexas, o cerebelo já aprendeu a sequência necessária de movimentos das mãos, e o pianista toca no automático, sem precisar prestar atenção em cada dedo, podendo até tocar de olhos fechados. O que aconteceu ali foi consolidação de um programa motor dentro do cerebelo, e é isso que chamamos de memória de procedimento — um tipo de memória que não passa pelo hipocampo e que por isso permanece preservada em pacientes que perderam completamente a capacidade de formar memórias declarativas.

Como falamos de planejamento de movimentos, é preciso saber que o principal trato que desce levando a mensagem antecipada do movimento pré-calculado é o reticuloespinhal, já detalhado no subcapítulo sobre a medula. E, por fim, temos os núcleos profundos do cerebelo, que são a única via de saída de toda a estrutura: o núcleo denteado, o maior, ligado ao cerebrocerebelo e à motricidade fina; os núcleos interpostos, formados pelo emboliforme e pelo globoso, ligados ao paleocerebelo; e o núcleo do fastígio, que realiza a via de integração mais importante do equilíbrio, conectando o aparelho vestibular ao sistema reticular e à medula, permitindo correções posturais em resposta a alterações de posição corpórea.

Um paciente com lesão do núcleo do fastígio, por exemplo, quando pedimos que se sente na cadeira, terá o tronco oscilando continuamente, mesmo que braços e pernas estejam perfeitamente normais. A explicação é topográfica: o fastígio pertence ao arquicerebelo, que governa a postura axial, enquanto o controle dos membros pertence ao paleo e ao neocerebelo, que não foram afetados. Esse contraste entre tronco instável e membros normais é o que se chama de ataxia axial ou de tronco, e reconhecê-la aponta diretamente para a linha média do cerebelo.

APROFUNDANDO *O circuito de três camadas e a lógica do erro*

O córtex cerebelar é notável por ser o mesmo em toda a sua extensão: três camadas, cinco tipos celulares, e um circuito repetido milhões de vezes, como um módulo de processamento padronizado. Da superfície para dentro: camada molecular, com as células estreladas e em cesto; camada de células de Purkinje, com uma única fileira desses neurônios gigantescos; e camada granular, com bilhões de células granulares.

A entrada chega por dois tipos de fibra, e a diferença entre elas é o ponto central. As fibras musgosas trazem toda a informação de fora — da ponte, da medula, dos núcleos vestibulares — e fazem sinapse nas células granulares, cujos axônios sobem, se bifurcam em T e correm paralelamente à superfície como fibras paralelas, atravessando e excitando milhares de células de Purkinje em sequência. Cada Purkinje recebe cerca de duzentas mil dessas sinapses fracas: é uma entrada de altíssima convergência e baixa intensidade, um retrato detalhado do contexto.

As fibras trepadeiras, por sua vez, vêm exclusivamente do complexo olivar inferior e são o oposto: cada célula de Purkinje recebe uma única fibra trepadeira, que se enrola nos seus dendritos e faz centenas de sinapses potentíssimas, capazes de despolarizá-la de forma maciça. Uma entrada, um efeito enorme. E o que essa fibra sinaliza é justamente o erro: quando o movimento executado não corresponde ao previsto, a oliva inferior dispara.

O resultado é o mecanismo de aprendizagem motora: quando uma fibra trepadeira dispara junto com um padrão específico de fibras paralelas ativas, aquelas sinapses paralelas são enfraquecidas

de forma duradoura, o que se chama depressão de longa duração. Ou seja, a combinação de comandos que levou ao erro passa a ter menos peso na próxima vez. O cerebelo não aprende o que fazer, ele aprende o que não repetir — e é por isso que o treino de um movimento consiste em errar cada vez menos, e não em acertar de primeira.

Por fim, um detalhe que define a saída: a célula de Purkinje é inibitória, gabaérgica, e é a única via de saída do córtex cerebelar. Ou seja, tudo que o córtex do cerebelo faz é inibir, de forma finamente graduada, os núcleos profundos, que estão tonicamente excitados. O cerebelo esculpe o movimento retirando material, como um escultor, e não adicionando.

POR QUE OS SINAIS CEREBELARES SÃO DO MESMO LADO

Outra característica que precisa ficar clara e que costuma gerar confusão: os sinais de lesão cerebelar são ipsilaterais à lesão, ao contrário dos sinais de lesão cortical, que são contralaterais. A explicação é uma dupla decussação. A via que sai do cerebelo cruza a linha média ao subir pelo pedúnculo superior, chegando ao tálamo e ao córtex motor do lado oposto; esse córtex, por sua vez, comanda a musculatura do lado oposto a ele, ou seja, do lado original do cerebelo. Dois cruzamentos se anulam. O hemisfério cerebelar direito acaba, portanto, influenciando o movimento do lado direito do corpo, e sua lesão produz dismetria à direita.

Essa regra tem um valor prático imediato na beira do leito: diante de um paciente com dismetria à direita, se houver hemiparesia associada, ela estará à esquerda se a lesão for cerebelar direita com extensão ao tronco, e ambos os achados estarão do mesmo lado se a lesão for hemisférica cerebral. É mais um caso em que a anatomia resolve a topografia sem exame de imagem.

Outra característica do cerebelo é que ele é fortemente afetado pelo álcool, e é por isso que o paciente que bebe perde o equilíbrio. Já que o cerebelo é responsável pelo equilíbrio, pelo retorno sobre os movimentos e pela previsão do movimento, ao caminhar o paciente desaba, porque a integração com o sistema vestibular está deprimida, ele não consegue corrigir movimentos e precisa de apoio para andar. Vale entender por que esse efeito é tão precoce e tão desproporcional: a célula de Purkinje é uma das mais sensíveis ao etanol em todo o sistema nervoso, tanto pela potenciação de receptores GABA-A quanto pela inibição de receptores NMDA nas suas sinapses, e no alcoolismo crônico ela é perdida de forma permanente, com predileção pela porção anterior e superior do vérmis. É por isso que o etilista crônico mantém uma ataxia de marcha mesmo sóbrio, com membros superiores relativamente preservados, um padrão que corresponde exatamente ao mapa somatotópico daquela região do vérmis.

Outras vias importantes do cerebelo incluem a via pontocerebelar, que integra o trato corticopontocerebelar, e é graças a ela que o cerebelo consegue suavizar nossos movimentos, de modo que testes simples como esticar o braço e tocar a ponta de um lápis sejam feitos de maneira fluida, sem ultrapassar o alvo. Essa capacidade de parar no ponto certo tem um nome fisiológico: é o controle da desaceleração terminal do movimento, que exige prever, ainda no meio do trajeto, quando começar a frear. Perder isso é exatamente o que produz a dismetria.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Exame cerebelar completo e o que cada achado significa*

As lesões diretas no cerebelo produzem um conjunto de achados característicos, e o exame é rápido quando feito em ordem.

Dismetria: prova índex-nariz e índex-índex do examinador nos membros superiores, e prova calcanhar-joelho nos inferiores, com os olhos abertos e depois fechados. O paciente ultrapassa ou não alcança o alvo. Complemente com a prova do rebote, empurrando o braço estendido do paciente e liberando — o membro atáxico oscila além da posição original antes de se estabilizar, porque falta o freio antagonista.

Disdiadococinesia: dificuldade em realizar movimentos rápidos e alternados. Peça pronação e supinação alternadas das mãos sobre a coxa, ou batidas rápidas do pé no chão, e compare os dois lados — do lado afetado o ritmo é irregular, a amplitude varia e o movimento se desorganiza.

Tremor intencional: ao realizar um movimento dirigido, como tocar a ponta de um lápis, o paciente começa a tremer, e o tremor aumenta à medida que a mão se aproxima do alvo; ao segurar o lápis e ficar em repouso, o tremor cessa. Esse padrão o diferencia do tremor de repouso do parkinsonismo e do tremor postural do tremor essencial.

Nistagmo: movimento oscilatório involuntário dos olhos, tipicamente horizontal e com a fase rápida na direção do olhar, mais evidente ao olhar para o lado da lesão.

Disartria: fala escandida, silábica, com variações irregulares de volume e ritmo, como se cada sílaba fosse pronunciada separadamente. Peça para repetir frases com sílabas repetidas.

Hipotonia e pêndulo: o tônus está reduzido do lado da lesão, os reflexos profundos ficam pendulares, com a perna oscilando várias vezes após o estímulo patelar.

Marcha e postura: marcha atáxica de base alargada, cambaleante, o clássico andar do bêbado, com desvio para o lado da lesão e incapacidade de andar em linha reta pé ante pé. Aqui vai a distinção mais importante do exame: no Romberg cerebelar o paciente já oscila com os olhos abertos e fechar os olhos piora pouco, enquanto na ataxia sensitiva por lesão de cordão posterior o paciente está estável com olhos abertos e desaba ao fechá-los, porque a visão estava compensando a propriocepção perdida. Ataxia que não muda ao fechar os olhos é cerebelar; ataxia que aparece ao fechar os olhos é sensitiva.

Ataxia axial versus apendicular: peça ao paciente para sentar sem apoio e depois examine os membros deitado. Tronco instável com membros normais indica lesão de vérmis; membros descoordenados com tronco estável indica lesão de hemisfério.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Quando a ataxia é emergência*

Três cenários transformam um quadro cerebelar em urgência, e todos são tratáveis.

Infarto ou hemorragia cerebelar. Instalação súbita de cefaleia occipital, vertigem, vômitos e ataxia, tipicamente por oclusão da cerebelar posteroinferior, da anteroinferior ou da superior. O perigo não é o déficit cerebelar em si, é o edema em um compartimento minúsculo: a fossa posterior tem pouco espaço, e o cerebelo edemaciado comprime o quarto ventrículo, causando hidrocefalia aguda, e hernia pelo forame magno, comprimindo o bulbo. O paciente pode estar conversando e evoluir para parada respiratória em horas. Sinais de alarme: rebaixamento progressivo, rigidez de nuca, torcicolo, bradicardia e hipertensão. A conduta é neurocirúrgica, com derivação ventricular e craniectomia descompressiva, e é uma das poucas situações em neurologia vascular com desfecho excelente quando operada em tempo.

Vertigem central versus periférica. Todo paciente com vertigem aguda e ataxia exige essa diferenciação, porque uma é benigna e a outra é um infarto. A favor de causa central: nistagmo que muda de direção com a direção do olhar, nistagmo vertical ou puramente torcional, ausência de perda auditiva, incapacidade de sentar ou caminhar sem apoio, e teste de impulso cefálico normal. A favor de periférica: nistagmo unidirecional que não muda com o olhar, com fase rápida batendo para longe do lado lesado, associação com hipoacusia e zumbido, e teste de impulso cefálico alterado. E uma regra simples que salva diagnósticos: paciente com vertigem que não consegue ficar de pé nem com apoio tem lesão central até prova em contrário.

Encefalopatia de Wernicke. Ataxia aguda ou subaguda acompanhada de confusão mental e de alteração da movimentação ocular, com nistagmo e paralisia do reto lateral, em etilista, desnutrido, paciente com vômitos prolongados ou pós-cirurgia bariátrica. É deficiência de tiamina e é emergência metabólica: a tiamina deve ser administrada por via parenteral antes de qualquer glicose, porque infundir glicose em um paciente depletado consome o pouco de tiamina restante e precipita a lesão. Retomaremos isso em detalhe no capítulo 12.

CONEXÃO *Capítulos 12, 14 e 19*

A degeneração cerebelar alcoólica, a encefalopatia de Wernicke e a síndrome de Korsakoff são desenvolvidas no capítulo 12. As malformações que acometem a fossa posterior, como a malformação de Chiari e a de Dandy-Walker, estão no capítulo 14. E a leitura tomográfica da fossa posterior, com os sinais de apagamento das cisternas e de hidrocefalia aguda que indicam descompressão, está no capítulo 19.

ENCERRANDO A ESTRUTURA

Antes de passarmos ao diencéfalo, vale consolidar o raciocínio que atravessa todo este subcapítulo. O cerebelo é um comparador: ele recebe, por um lado, a cópia da intenção motora vinda do córtex através da ponte, e por outro, o relato do que efetivamente ocorreu, vindo da medula e do aparelho vestibular. Ele calcula a diferença entre os dois, e devolve ao córtex, pelo tálamo, uma correção. Toda a semiologia cerebelar é, portanto, a semiologia de um erro de cálculo: a dismetria é errar a distância, o tremor intencional é errar a desaceleração, a disdiadococinesia é errar o ritmo, a disartria é errar a cronometria da fala e a ataxia é errar o ajuste postural. Nenhum desses achados é perda de função, todos são perda de precisão — e é por isso que o paciente cerebelar sabe exatamente o que quer fazer, tenta fazer, e erra.

1.4 Diencéfalo

AGORA FALAREMOS sobre o diencéfalo, uma região estrutural localizada logo acima do mesencéfalo, composta pelo tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo, e aproveitaremos para explicar também os núcleos da base, que ficam distribuídos entre toda essa região que já percorremos, do tronco encefálico até o diencéfalo. Se o tronco é o lugar onde as funções vitais são mantidas e o cerebelo é onde o movimento é corrigido, o diencéfalo é onde tudo é decidido antes de chegar à consciência: é ele quem escolhe qual informação merece subir ao córtex, quem mantém o corpo em equilíbrio interno e quem determina se estamos acordados ou dormindo.

Nessa região encontramos parte do sistema ventricular, e vale precisar a geografia porque é fácil confundir. O terceiro ventrículo é uma fenda estreita e vertical situada na linha média, entre os dois tálamos. Ele se comunica com cada um dos ventrículos laterais através dos forames interventriculares, ou forames de Monro, que são as duas aberturas anteriores e superiores; e se comunica com o quarto ventrículo, mais abaixo, através do aqueduto cerebral, que atravessa o mesencéfalo. Ou seja, os forames interventriculares ligam os laterais ao terceiro, e o aqueduto liga o terceiro ao quarto. Essa distinção não é preciosismo: uma obstrução nos forames de Monro dilata apenas os ventrículos laterais, e uma obstrução no aqueduto dilata os laterais e o terceiro, mantendo o quarto normal. O padrão da dilatação diz exatamente onde está a rolha.

O TÁLAMO

Primeiramente, sobre o tálamo, precisamos saber que ele atua como uma estação de retransmissão. Praticamente toda a informação que chega ao córtex passa antes por ele, e de lá cada sinal segue sua via específica conforme a informação que carrega. A única grande exceção é o olfato, que alcança o córtex sem estação talâmica obrigatória, e essa exceção não é aleatória: o olfato é a via sensorial mais antiga em termos evolutivos, e por isso está conectada diretamente ao sistema límbico, o que explica por que um cheiro dispara memória e emoção com uma intensidade que nenhuma outra modalidade sensorial alcança.

O tálamo possui uma região posterior chamada pulvinar, e imediatamente abaixo e lateralmente a ela encontramos duas estruturas importantes, os corpos geniculados, que juntos formam o metatálamo. O corpo geniculado medial é responsável pela integração dos estímulos auditivos e o lateral pelos visuais, e uma sugestão simples para lembrar é que medial começa com M de música, enquanto lateral começa com L de luz. O pulvinar, por sua vez, está ligado à integração visual de ordem superior e à atenção visual, ou seja, a decidir para onde olhar e o que merece ser processado.

Dos diversos núcleos do tálamo, cinco grupos merecem atenção. Os núcleos posteriores estão relacionados ao pulvinar e à integração visual. Os núcleos laterais se dividem em dois conjuntos funcionais: a porção ventral posterior, com os núcleos ventral posterolateral e ventral posteromedial, que recebe toda a sensibilidade do corpo e da face respectivamente e a projeta ao córtex somestésico; e a porção ventral anterior e ventral lateral, que recebe as informações motoras vindas dos núcleos da base e do cerebelo e as projeta ao córtex motor. Os núcleos anteriores são dedicados à memória e à emoção, integrando o circuito límbico. E os núcleos mediais e medianos estão ligados à motivação, ao comportamento e à emoção, com projeções para o córtex pré-frontal.

APROFUNDANDO *O tálamo não é um cabo, é um porteiro*

Chamar o tálamo de estação de retransmissão é correto, mas incompleto de uma forma importante. Se ele fosse apenas um cabo, o sinal entraria e sairia igual. Não é o que acontece: cada núcleo talâmico recebe do córtex mais fibras do que envia a ele. Ou seja, a maior parte da conversa é de cima para baixo, do córtex para o tálamo, e não o contrário. Isso significa que o córtex está continuamente dizendo ao tálamo o que ele quer receber.

O mecanismo dessa filtragem tem um nome anatômico: o núcleo reticular do tálamo, uma fina lâmina de neurônios gabaérgicos que envolve o tálamo como uma casca. Ele é o único núcleo talâmico que não projeta ao córtex; toda a sua saída é inibitória e vai para os outros núcleos

talâmicos. As fibras que sobem para o córtex e as que descem dele atravessam essa casca e deixam colaterais nela, então o reticular sabe o que está passando nos dois sentidos e pode inibir seletivamente o núcleo que estiver transmitindo informação irrelevante.

É esse circuito que explica dois fenômenos aparentemente distantes. O primeiro é a atenção: você consegue ler em uma sala com televisão ligada porque o córtex pré-frontal instrui o reticular a inibir a via auditiva e liberar a visual. O segundo é o sono: durante o sono de ondas lentas, os neurônios talamocorticais mudam seu modo de disparo de tônico para rítmico em salva, e essa oscilação, gerada pela interação entre o reticular e os núcleos de retransmissão, fecha o portão sensorial — é por isso que dormindo você não processa os sons do ambiente, mesmo com os ouvidos funcionando perfeitamente.

E há uma consequência clínica dramática: quando essa mesma oscilação talamocortical se generaliza e se sincroniza de forma anômala, o resultado é a crise de ausência, com o clássico padrão de ponta-onda a três hertz no eletroencefalograma. A crise de ausência é, literalmente, um episódio de sono sensorial acontecendo com o paciente de olhos abertos. É por isso que os fármacos que bloqueiam canais de cálcio tipo T dos neurônios talâmicos, como a etossuximida, são específicos para esse tipo de crise e inúteis nas outras.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As síndromes talâmicas*

Infarto talâmico lateral, no território das artérias tálamo-geniculadas, produz a síndrome de Déjerine-Roussy, que é uma das apresentações mais cruéis da neurologia vascular. Inicialmente há hemianestesia contralateral completa, com perda de todas as modalidades. Semanas depois, à medida que o tálamo desnervado se torna hiperexcitável, instala-se a dor central talâmica: dor espontânea, em queimação, intensa, no hemicorpo anestesiado, frequentemente com alodinia, em que o simples toque do lençol é doloroso. O paradoxo é o que define o quadro — o paciente não sente o estímulo, mas dói. Some hemiataxia, movimentos coreoatetósicos e a mão talâmica, com postura distônica dos dedos.

Infarto talâmico paramediano, no território das artérias talamoperfurantes, atinge os núcleos dorsomediais e a região intralaminar, e produz uma tríade que raramente é atribuída a lesão vascular na primeira avaliação: sonolência excessiva com rebaixamento flutuante, amnésia anterógrada grave e alteração do olhar vertical. Quando a lesão é bilateral, por variação anatômica em que uma única artéria de Percheron irriga os dois lados, o paciente pode chegar em coma com tomografia de crânio normal — e é exatamente por isso que a ressonância com difusão é indispensável no coma de causa não esclarecida.

Um último dado útil: o tálamo é um dos sítios mais típicos de hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva, junto com os núcleos da base, a ponte e o cerebelo. A hemorragia talâmica tem uma assinatura semiológica — desvio conjugado dos olhos para baixo e para dentro, como se o paciente estivesse olhando para a ponta do próprio nariz, com pupilas mióticas e pouco reativas, por compressão do mesencéfalo dorsal subjacente.

O HIPOTÁLAMO

Logo abaixo e à frente do tálamo está o hipotálamo, e é preciso começar por uma correção anatômica. A hipófise não é parte do hipotálamo: ela é uma glândula separada, alojada na sela túrcica, conectada ao hipotálamo por um pedículo chamado infundíbulo ou haste hipofisária. Mais que isso, ela tem duas metades de origens embrionárias completamente distintas. A

adeno-hipófise, ou lobo anterior, deriva de um brotamento do teto da boca primitiva, a bolsa de Rathke, e é tecido epitelial glandular verdadeiro; a neuro-hipófise, ou lobo posterior, é uma extensão do próprio tecido nervoso do hipotálamo, formada pelos terminais axonais de neurônios cujos corpos estão nos núcleos supraóptico e paraventricular.

Essa diferença de origem explica a diferença de funcionamento, e vale entendê-la porque organiza toda a endocrinologia da região. O hipotálamo comanda a adeno-hipófise por via química: neurônios liberam hormônios estimuladores ou inibidores em um sistema de vasos porta hipofisário, e esses hormônios chegam às células glandulares e ordenam a secreção de hormônio de crescimento, prolactina, ACTH, TSH, LH e FSH. Já a neuro-hipófise não é comandada, ela é o próprio hipotálamo: a ocitocina e o hormônio antidiurético são fabricados nos corpos neuronais do hipotálamo, transportados ao longo dos axônios e liberados diretamente na circulação pela terminação nervosa. Ou seja, em um dos lobos a hipófise obedece, no outro ela apenas guarda a ponta do neurônio.

A hipófise está relacionada a diversas funções, regulando de forma indireta o crescimento, o metabolismo tireoidiano, a resposta ao estresse, a reprodução e a lactação. Mas a função central do hipotálamo em si, e o motivo de ele ser tão pequeno e tão indispensável, é a homeostase: ele é o termostato, o osmostato, o centro da fome e da saciedade, o relógio biológico e o comando superior de todo o sistema nervoso autônomo. Cada uma dessas funções tem endereço próprio. O núcleo supraquiasmático é o marca-passo circadiano, e recebe informação de luz diretamente da retina, o que é a razão pela qual a luz sincroniza o nosso relógio. A região pré-óptica e o hipotálamo anterior dissipam calor, promovendo vasodilatação e sudorese; a região posterior conserva e produz calor, com vasoconstrição e tremores. Os núcleos ventromediais e o arqueado, com os neurônios que respondem à leptina e à grelina, controlam saciedade e fome. Os núcleos supraóptico e paraventricular controlam osmolaridade e volemia pelo hormônio antidiurético.

E aqui é preciso fazer uma correção conceitual importante em relação à memória. O hipotálamo não é a estrutura que registra o que aprendemos ao longo do dia; a codificação de novas memórias declarativas é função do hipocampo, no lobo temporal medial, e a consolidação dessas memórias para o córtex especializado acontece principalmente durante o sono. O que existe, e que é a origem provável dessa confusão, é uma participação hipotalâmica no circuito da memória: os corpos mamilares, que são estruturas hipotalâmicas posteriores, recebem do hipocampo através do fórnix e projetam ao núcleo anterior do tálamo, que por sua vez projeta ao giro do cíngulo, fechando o circuito de Papez. Então o hipotálamo é uma estação obrigatória no circuito, mas não é o bloco de notas.

A prova clínica disso é elegante e será desenvolvida no capítulo 12: na deficiência de tiamina, as lesões se concentram justamente nos corpos mamilares e nos núcleos talâmicos anteriores e dorsomediais, e o resultado é a síndrome de Korsakoff, com amnésia anterógrada grave, incapacidade de formar novas memórias e confabulação, em um paciente com inteligência, linguagem e atenção relativamente preservadas. Uma lesão de milímetros em duas pequenas eminências hipotalâmicas destrói a capacidade de registrar a própria vida, e é essa a demonstração anatômica de que o circuito importa mais que o volume.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Quando o hipotálamo falha*

Diabetes insipidus central: deficiência de hormônio antidiurético por lesão do hipotálamo ou da haste, como em craniofaringioma, germinoma, trauma, cirurgia hipofisária ou histiocitose. O paciente urina volumes enormes, mais de três litros por dia, de urina clara como água, tem sede intensa e insaciável e caracteristicamente prefere água muito gelada, além de noctúria e perda de peso. Laboratório: sódio sérico alto ou no limite superior, osmolaridade plasmática elevada e osmolaridade urinária baixa, com densidade urinária inferior a 1.005. O teste de restrição hídrica não concentra a urina, e a administração de desmopressina concentra — o que diferencia a forma central da nefrogênica, em que o rim não responde.

Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético: é o espelho da anterior, com excesso de hormônio. Pode decorrer de lesão do sistema nervoso central, de neoplasia produtora, principalmente o carcinoma pulmonar de pequenas células, ou de fármacos. O quadro é de hiponatremia com paciente euvolêmico: náusea, cefaleia, letargia, confusão e, na queda rápida do sódio, crise convulsiva e coma por edema cerebral. Laboratório: sódio baixo, osmolaridade plasmática baixa e, de forma característica, urina inapropriadamente concentrada com sódio urinário elevado. A correção precisa ser lenta, porque corrigir hiponatremia crônica rápido demais causa síndrome de desmielinização osmótica na ponte — um dano iatrogênico grave que voltaremos a discutir.

Lesão hipotalâmica extensa, por tumor, cirurgia ou trauma: obesidade hipotalâmica de instalação rápida e refratária a dieta, com hiperfagia incontrolável; desregulação térmica, com hipotermia ou hipertermia central sem infecção; sonolência excessiva e inversão do ciclo sono-vigília; perda da sensação de sede, que é particularmente perigosa porque o paciente desidrata sem se queixar; puberdade precoce ou atraso puberal; e alterações de comportamento, com irritabilidade e crises de raiva. É esse conjunto que torna o craniofaringioma uma doença de sobrevida longa e qualidade de vida ruim, como vimos no capítulo 4.

O EPITÁLAMO

O epitálamo tem como principal característica a presença da glândula pineal, que atua na produção de melatonina para o ciclo de sono e vigília, e explicaremos melhor esse ciclo adiante. Temos no epitálamo também a comissura das habênulas e os núcleos habenulares, e aqui cabe uma correção de mecanismo. A habênula não produz dopamina; ela faz o oposto. Ela é o principal centro de sinalização de recompensa negativa do encéfalo: seus neurônios aumentam o disparo justamente quando um resultado esperado não acontece, ou quando um estímulo aversivo ocorre. Essa saída excitatória chega ao núcleo tegmental rostromedial, que é gabaérgico, e este inibe os neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral e da substância negra.

Ou seja, a habênula é o freio da via dopaminérgica da recompensa, e é por isso que ela está associada à sensação de frustração e de decepção. A relevância disso vai além da curiosidade: a hiperatividade habenular está hoje entre os mecanismos mais estudados na depressão resistente e no comportamento de desamparo aprendido, e explica por que a anedonia — a incapacidade de sentir prazer — pode surgir não de uma falta de dopamina na origem, mas de um excesso de inibição sobre quem a produz.

O SUBTÁLAMO

Por fim, temos o subtálamo, situado no limite entre o mesencéfalo e o diencéfalo, e a principal característica a lembrar é que ele atua na regulação dos neurônios motores das vias extrapiramidais. Sua estrutura central é o núcleo subtalâmico, e ele é notável por ser o único

componente glutamatérgico, ou seja, excitatório, de todo o circuito dos núcleos da base, o que o torna peça-chave do freio motor que descreveremos a seguir. Lesões nele produzem hemibalismo, que é o movimento involuntário mais violento de toda a neurologia: arremessos amplos, súbitos e incessantes de todo um membro ou de um hemicorpo, de amplitude proximal, que exaurem o paciente e podem causar lesões articulares e perda de peso. A causa clássica é o infarto lacunar do núcleo subtalâmico, frequentemente em diabético hipertenso, e o quadro é contralateral à lesão.

OS NÚCLEOS DA BASE

Falaremos agora sobre os núcleos da base, que estão diretamente relacionados às vias direta e indireta da dopamina. Antes de detalhar essas vias, o ciclo de sono e vigília e a via do aprendizado, vamos aos sintomas clássicos da lesão de cada núcleo, porque eles formam um mapa clínico muito útil. Lesões no putâmen produzem coreia; lesões no globo pálido produzem atetose e distonia; lesões no subtálamo produzem hemibalismo; a degeneração da substância negra produz parkinsonismo; e lesões no núcleo caudado, especialmente na sua cabeça, produzem apatia e abulia.

Vale precisar a diferença entre esses movimentos involuntários, porque descrevê-los corretamente é metade do diagnóstico. A coreia é um movimento rápido, breve, irregular e imprevisível, que salta de um segmento corporal para outro e que o paciente frequentemente incorpora a um gesto aparentemente voluntário para disfarçá-lo. A atetose é mais lenta, contorcida e sinuosa, tipicamente distal, nas mãos e nos dedos. A distonia é uma contração sustentada que leva o segmento a uma postura anômala e mantida. E o balismo é a coreia levada ao extremo de amplitude, comprometendo a raiz do membro.

Na neurologia clínica, podemos agrupar esses núcleos de duas formas, e os dois agrupamentos existem porque descrevem parcerias funcionais reais. O putâmen com o globo pálido formam o núcleo lentiforme, e essa dupla está relacionada principalmente à supressão de movimentos indesejados e ao ajuste do tônus. O putâmen com o núcleo caudado formam o corpo estriado, ou neoestriado, que é a grande porta de entrada de todo o circuito e está relacionado tanto à seleção do movimento quanto à via emocional e motivacional, ligada a prazer, recompensa e frustração. Tanto é que pacientes com lesão do estriado, ou apenas da cabeça do caudado, apresentam apatia severa e perda de iniciativa, sem qualquer vontade de fazer nada, porque a via que atribui valor e urgência às ações foi desligada. Vale lembrar que esses agrupamentos são funcionais, feitos para descrever como núcleos vizinhos atuam juntos em uma via específica.

Porém, uma estrutura física que está ao lado do núcleo caudado e que tem extrema importância é a cápsula interna. O motivo é que dentro dela passa o trato corticoespinhal. Temos fibras corticoespinhais espalhadas por todo o córtex, já que cada região cortical é responsável por uma região corpórea, e aprenderemos mais sobre isso e sobre o homúnculo motor no subcapítulo sobre o telencéfalo. O que precisamos entender agora é que todas essas fibras convergem e se compactam na cápsula interna: ela é o ponto de encontro, o gargalo por onde passa, em poucos milímetros, toda a ordem motora destinada a um hemicorpo — e junto dela também as fibras sensitivas que sobem do tálamo ao córtex e as fibras corticobulbares.

Entendendo que ali é o ponto de convergência de todas as fibras corticoespinhais de todas as diferentes regiões, conseguimos entender por que a isquemia local causa paralisia de todo um lado do corpo. E é essa a correção necessária: a lesão da cápsula interna não paralisa o corpo

inteiro, ela produz hemiplegia completa e densa do lado oposto, poupando o lado da lesão, exatamente porque as fibras já cruzarão mais abaixo, no bulbo. É a lesão de menor volume capaz de causar o maior déficit motor de toda a neurologia — um infarto de menos de um centímetro cúbico deixa um paciente hemiplégico, enquanto um tumor dez vezes maior em um lobo frontal pode ser assintomático.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O infarto lacunar e a hemiplegia pura*

Os infartos lacunares são pequenos, de até quinze milímetros, causados pela oclusão de uma artéria perfurante profunda, tipicamente por lipo-hialinose secundária a hipertensão crônica e diabetes. Como essas artérias irrigam territórios compactos e funcionalmente puros, eles produzem síndromes muito características, e reconhecê-las permite prever a topografia com precisão notável.

Hemiparesia motora pura: fraqueza de face, braço e perna contralaterais, sem qualquer déficit sensitivo, visual ou de linguagem. A localização típica é a cápsula interna ou a base da ponte. É o retrato clínico da compactação de fibras: um território tão pequeno e tão homogêneo que só existe via motora nele.

Síndrome sensitiva pura: hipoestesia ou parestesia de todo o hemicorpo, sem fraqueza, por lesão do núcleo ventral posterolateral do tálamo.

Hemiparesia atáxica: fraqueza e ataxia do mesmo lado, por lesão da cápsula interna ou da ponte atingindo simultaneamente as fibras piramidais e as pontocerebelares.

Disartria com mão desajeitada: fala arrastada com incoordenação fina da mão contralateral, por lesão capsular ou pontina.

E o ponto prático que amarra tudo: a presença de afasia, hemianopsia, negligência ou rebaixamento de consciência afasta síndrome lacunar e aponta para infarto de território cortical, o que muda a investigação etiológica — lacunar sugere doença de pequenos vasos, e cortical sugere embolia de origem cardíaca ou carotídea. Isso será retomado no capítulo 2, sobre anatomia vascular.

AS VIAS DIRETA E INDIRETA DA DOPAMINA

Para entendermos essa via, vamos começar pela produção da dopamina e pela função dos núcleos da base sobre o tálamo. Como vimos, a dopamina é produzida na substância negra, na sua porção compacta, e é dali enviada ao estriado. Depois disso ela pode ativar dois circuitos, e no dia a dia esses dois circuitos oscilam continuamente: a via direta está relacionada à liberação do movimento e a via indireta à sua supressão. Precisamos desse equilíbrio entre as duas para controlar movimentos detalhados. Ao digitar no teclado do computador, por exemplo, estamos excitando os músculos que pressionam a tecla e, ao mesmo tempo, inibindo os que a manteriam pressionada, para que o dedo se retire. Então ambas as vias são de extrema importância, e o problema aparece quando, por alguma doença, uma delas passa a predominar sobre a outra.

Antes de detalhar cada via, é preciso estabelecer o princípio que rege todo o circuito, porque sem ele nada faz sentido. A saída final dos núcleos da base é feita por duas estruturas, o globo pálido interno e a substância negra reticulada, e essa saída é sempre inibitória, gabaérgica, e está permanentemente ativa. Ou seja, em repouso, os núcleos da base mantêm o tálamo motor continuamente freado. O tálamo, por sua vez, projeta ao córtex motor fibras excitatórias

glutamatérgicas. Logo, mover-se não é uma questão de ligar o tálamo, e sim de retirar o freio que o segura — um processo chamado desinibição. Guardar isso resolve a confusão mais comum do assunto: o globo pálido interno nunca excita o tálamo, ele apenas o inibe mais ou menos.

Na via direta, o córtex excita os neurônios do estriado que carregam receptores D1. Esses neurônios estriatais projetam diretamente ao globo pálido interno e são inibitórios, então eles reduzem a atividade do freio. Com o freio reduzido, o tálamo é liberado, excita o córtex motor e o movimento é liberado. A dopamina, ao se ligar aos receptores D1, é excitatória sobre esses neurônios estriatais, e portanto potencia essa via — ela aumenta a inibição do freio, e assim facilita o movimento.

Na via indireta, o córtex excita outro conjunto de neurônios do estriado, aqueles que carregam receptores D2. Esses neurônios projetam, também de forma inibitória, ao globo pálido externo, que por sua vez inibe o núcleo subtalâmico. A consequência é uma cadeia de três negativas: o estriado inibe o pálido externo, que deixa de inibir o subtalâmico, que então dispara livremente; e como o subtalâmico é excitatório, ele aumenta a atividade do globo pálido interno, ou seja, reforça o freio sobre o tálamo. O resultado é supressão do movimento. E aqui está o detalhe central que precisa ser corrigido em relação à descrição comum: a dopamina, ao se ligar aos receptores D2, é inibitória sobre esses neurônios estriatais, e portanto desliga a via indireta — ela reduz o freio.

Percebe-se então que a dopamina não age apenas na via direta; ela age nas duas, e nas duas ela empurra na mesma direção funcional, que é a de facilitar o movimento: excita a via que libera e inibe a via que suprime. É essa dupla ação que a torna tão decisiva e que explica por que a sua perda é tão devastadora.

Na doença de Parkinson, a degeneração da substância negra compacta reduz a dopamina disponível, e as duas consequências se somam: a via direta fica subativada, porque falta o estímulo D1, e a via indireta fica superativada, porque falta a inibição D2. O globo pálido interno passa a inibir o tálamo de forma excessiva e contínua, o tálamo deixa de excitar o córtex motor, e o resultado é o quadro hipocinético clássico, com bradicinesia, rigidez e dificuldade de iniciar movimentos. Nas doenças hipercinéticas acontece o inverso: na coreia de Huntington, a degeneração começa pelos neurônios estriatais da via indireta, justamente os que expressam D2, e sem a via indireta o freio se enfraquece, liberando movimentos que deveriam ter sido suprimidos. No hemibalismo, a perda do núcleo subtalâmico produz o mesmo efeito de forma ainda mais abrupta, porque elimina de uma vez o único componente excitatório que alimentava o freio.

ANALOGIA *O carro com dois pedais e um freio de mão puxado*

Imagine um carro estacionado em uma ladeira, com o freio de mão sempre puxado. Esse freio de mão é o globo pálido interno inibindo o tálamo: ele está permanentemente acionado, e o carro só anda se alguém o soltar. Mover-se, portanto, não é acelerar, é soltar o freio.

A via direta é a mão que solta o freio. A via indireta é uma segunda mão que o puxa ainda mais. E a dopamina é o instrutor ao lado: ela dá força à mão que solta e tira força da mão que puxa, ao mesmo tempo.

No Parkinson, o instrutor vai embora. A mão que solta fica fraca e a mão que puxa fica livre, então o freio permanece cravado: o paciente sabe exatamente para onde quer ir, tenta, e o carro

não sai do lugar — é a bradicinesia, e é também por isso que esses pacientes muitas vezes andam bem quando recebem uma pista externa, como uma faixa no chão para pisar, porque uma via alternativa consegue soltar o freio sem a dopamina. Na coreia, a mão que puxa o freio foi amputada: o carro desce a ladeira sozinho, em movimentos que ninguém pediu. E no hemibalismo, o cabo do freio arrebentou de uma vez.

E a estimulação cerebral profunda, o tratamento cirúrgico dessas doenças, se entende imediatamente por essa analogia: não se repõe o instrutor, apenas se desliga eletricamente a mão que puxa o freio — o núcleo subtalâmico ou o globo pálido interno.

A VIA DO APRENDIZADO E A FORMAÇÃO DA MEMÓRIA

Falaremos agora sobre a via do aprendizado. Ao aprendermos algo, precisamos entender que a memória em si funciona de uma maneira peculiar: ela nada mais é do que uma facilitação duradoura entre sinapses neuronais. Quando aprendemos algo novo durante o dia, essa informação é codificada no hipocampo, que funciona como um bloco de notas de capacidade limitada e de retenção curta. Ao final do dia, durante o sono, essas informações são reativadas e transferidas para as regiões corticais especializadas, em um processo chamado consolidação sistêmica: se for uma memória motora, ela migra para as áreas motoras e para o cerebelo; se for visual, para as áreas visuais; se for verbal, para as regiões temporais de linguagem.

O substrato celular dessa facilitação é a potenciação de longa duração. Quando um mesmo circuito é ativado repetidamente e de forma intensa, a despolarização da célula pós-sináptica remove o bloqueio de magnésio dos receptores NMDA, permitindo entrada de cálcio; esse cálcio ativa cascatas de quinases que inserem mais receptores AMPA na membrana e, se o estímulo persistir, disparam transcrição gênica e crescimento de novas espinhas dendríticas. O resultado é que a mesma sinapse, dali em diante, responde mais ao mesmo estímulo. É essa a base física do aprendizado, e é por isso que repetição espaçada funciona melhor que repetição concentrada: a consolidação exige tempo e sono, não apenas exposição.

Há uma consequência prática disso que vale para quem estuda medicina. Se a consolidação depende do sono, então uma noite sacrificada para estudar não apenas cansa, ela impede o arquivamento daquilo que foi estudado. E se a codificação depende do hipocampo, que tem capacidade limitada, então intercalar assuntos diferentes e revisar em intervalos crescentes é mais eficiente do que repetir o mesmo conteúdo por horas seguidas, porque cada reativação em um contexto novo reforça a sinapse em vez de apenas mantê-la temporariamente ativa.

O CICLO SONO-VIGÍLIA

Falaremos agora sobre o ciclo de sono e vigília. Durante o dia, no ciclo circadiano, nossos núcleos da rafe, presentes no tronco encefálico, produzem serotonina, e essa serotonina é o precursor a partir do qual a glândula pineal fabrica melatonina — mas apenas na ausência de luz, porque a via que comanda a pineal parte do núcleo supraquiasmático, é inibida pela luz que chega da retina e chega à glândula por um trajeto surpreendentemente longo, descendo pela medula até o gânglio cervical superior e voltando pelas fibras simpáticas. É esse percurso que explica por que a exposição à luz azul de telas à noite suprime a melatonina de forma tão eficiente, e por que pacientes com lesão medular cervical alta podem perder o ritmo de melatonina.

Vale aqui corrigir e detalhar o destino da serotonina, porque a versão comumente repetida inverte a direção da via. Quem é desviado em estados inflamatórios não é a serotonina, e sim o seu precursor, o triptofano. Como explicamos no subcapítulo anterior, a enzima indolamina-2,3-dioxigenase é induzida por citocinas inflamatórias e desvia o triptofano para a via das quinureninas, cujo produto final é o NAD+, sobrando menos triptofano para a síntese de serotonina e, por consequência, de melatonina. É por esse mecanismo que pacientes com doenças infecciosas e inflamatórias crônicas dormem mal e apresentam sintomas depressivos, e não por uma conversão da serotonina em vitamina. Vale também a precisão de que o cofator da explosão respiratória dos macrófagos é o NADPH, produzido pela via das pentoses-fosfato.

Quanto à distribuição, é verdade e importante que a serotonina do sistema nervoso central corresponde a uma fração pequena do total do corpo, algo em torno de cinco a dez por cento. A grande maioria é produzida no tubo digestivo, pelas células enterocromafins, e atua na motilidade intestinal, na secreção e no controle do fluxo sanguíneo esplâncnico; armazenada nas plaquetas, participa da hemostasia, do tônus vasomotor e da regeneração hepática após lesão; e tem ainda efeitos sobre o metabolismo ósseo, embora nesse ponto as evidências sejam conflitantes, com a serotonina de origem intestinal e a de origem central parecendo atuar em sentidos opostos sobre a formação óssea. Vale a precisão de que a serotonina não é obtida da dieta, ela é sintetizada no corpo a partir do triptofano, que é o aminoácido essencial que precisa vir da alimentação.

APROFUNDANDO *Dois processos independentes governam o sono*

A explicação mais comum do sono confunde dois sistemas que são, na verdade, completamente separados — e separá-los esclarece tudo, inclusive por que existe jet lag e por que uma noite em claro dá sono na hora errada.

O processo C, de circadiano, é o relógio. Ele é comandado pelo núcleo supraquiasmático, tem período próprio de aproximadamente vinte e quatro horas mesmo no escuro total, e é sincronizado pela luz. A melatonina é o mensageiro desse processo: ela não induz o sono por força farmacológica, ela informa ao corpo que é noite. É por isso que a melatonina é eficaz para deslocar horários, como no jet lag e no atraso de fase, e pouco eficaz como hipnótico em quem tem insônia com horário normal.

O processo S, de sono ou homeostático, é a ampulheta. Ele mede há quanto tempo você está acordado, e o seu mensageiro é a adenosina. Durante a vigília, o consumo de ATP pelos neurônios gera adenosina como produto de degradação, que se acumula progressivamente no espaço extracelular e se liga a receptores A1 e A2A, inibindo os núcleos promotores da vigília e ativando os promotores do sono. Quanto mais tempo acordado, mais adenosina, mais pressão para dormir. Durante o sono, ela é depurada.

O ponto central é este: a melatonina não é precursora da adenosina, e nenhuma delas produz a outra. São dois sinais independentes que se somam. O sono acontece bem quando os dois coincidem — muita adenosina acumulada e o relógio dizendo que é noite. Dormir de dia depois de uma noite em claro é ruim justamente porque só um dos dois processos está favorável: há adenosina de sobra, mas o relógio está gritando que é dia.

E é aqui que entra a cafeína. Ela é um antagonista competitivo dos receptores de adenosina, ou seja, ela ocupa o receptor sem ativá-lo, e o efeito depende da proporção entre as duas moléculas disputando o mesmo sítio. Daí decorre a lógica do cochilo com café: ao tirar um cochilo curto

de vinte a trinta minutos depois de ingerir a cafeína, a concentração de adenosina cai durante o cochilo, e quando a cafeína atinge o pico plasmático ela encontra muito menos competidor disputando os receptores, o que amplifica o efeito. Não é que a cafeína remova a adenosina já ligada — é que o cochilo muda o equilíbrio da disputa a favor dela. Guarde também que a cafeína não repõe a energia perdida: ela silencia o sinal de cansaço, e a adenosina continua acumulando por trás, o que explica a queda abrupta quando o efeito passa.

Durante toda a fisiologia do sono podemos dividi-lo em duas grandes etapas, o sono não REM e o sono REM, sendo REM a sigla de movimento rápido dos olhos, do inglês rapid eye movement. No sono não REM, ao analisar a atividade elétrica, percebemos ondas progressivamente mais lentas, amplas e sincronizadas, e ele ocupa a maior parte da noite, sendo subdividido em três estágios de profundidade crescente, com o terceiro correspondendo ao sono de ondas lentas, o sono profundo e restaurador. Já no sono REM temos os sonhos mais vívidos, lúcidos e surreais — sonhar que está voando enquanto sente o cheiro da fumaça da cidade, por exemplo —, com movimentação ocular rápida e um padrão elétrico paradoxalmente semelhante ao da vigília.

E aqui é preciso corrigir uma inversão que muda completamente a interpretação dos distúrbios do sono: a atonia muscular é característica do sono REM, e não do não REM. No sono não REM o tônus está reduzido, porém presente, e o corpo pode se mover; no sono REM existe uma inibição ativa e profunda dos motoneurônios espinhais, comandada por núcleos da ponte, que paralisa toda a musculatura esquelética com exceção do diafragma e dos músculos oculares. Essa paralisia existe por uma razão evidente: durante o REM o córtex motor está ativo, emitindo comandos dentro do sonho, e sem essa atonia nós executaríamos fisicamente tudo o que sonhamos.

Com essa correção, os fenômenos clínicos se explicam por si. O sonambulismo e o terror noturno ocorrem no sono não REM profundo, tipicamente no primeiro terço da noite, justamente porque ali existe tônus muscular disponível e a consciência está desligada — o paciente se levanta e caminha sem sonhar e sem lembrar. Já o transtorno comportamental do sono REM é o oposto: nele há perda patológica da atonia do REM, então o paciente encena fisicamente o sonho, com movimentos vigorosos, gritos e agressões, tipicamente na segunda metade da noite, e ele lembra do sonho correspondente.

Esse último ponto merece destaque porque tem valor prognóstico enorme e é frequentemente ignorado: o transtorno comportamental do sono REM é um dos marcadores prodrômicos mais fortes das doenças por deposição de alfa-sinucleína, e pode anteceder em uma década ou mais o surgimento da doença de Parkinson e da demência por corpos de Lewy. O motivo é anatômico: os núcleos pontinos que comandam a atonia do REM estão entre os primeiros a degenerar nessas doenças, antes da substância negra. Ou seja, o paciente que há anos se debate e fala durante o sono não está apenas dormindo mal, ele pode estar mostrando o primeiro sinal de uma doença que ainda não chegou aos movimentos da vigília.

Quanto à paralisia do sono, ela também se esclarece com a correção acima. Ela é um episódio em que a consciência retorna antes de a atonia do sono REM ser desfeita: o paciente acorda, percebe o ambiente, mas continua fisiologicamente paralisado, porque a inibição motora do REM ainda está ativa. E como o estado é de dissociação entre vigília e REM, é comum que o conteúdo onírico invada a percepção, gerando as alucinações hipnagógicas — figuras no quarto,

presença ameaçadora, sensação de peso no tórax. Juntando os dois elementos, atonia do REM mais consciência e imagens do sonho, entende-se exatamente por que o episódio é o que é: não se consegue mover porque ainda se está em REM, e se veem criaturas porque ainda se está sonhando. É um fenômeno benigno e comum, mas quando frequente e associado a sonolência diurna excessiva e a episódios de perda súbita do tônus desencadeados por emoção, deve levantar a suspeita de narcolepsia, doença causada pela perda dos neurônios hipotalâmicos produtores de orexina.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O que perguntar sobre o sono*

A história do sono é feita de perguntas específicas, e a maioria delas nunca é feita.

Insônia: dificuldade para iniciar o sono aponta mais para atraso de fase e ansiedade; despertar precoce com incapacidade de voltar a dormir aponta para depressão e para avanço de fase no idoso; despertares múltiplos apontam para apneia, dor, noctúria e refluxo. Pergunte pelo horário real de deitar e levantar nos dias livres, porque é ele que revela a fase do relógio.

Apneia obstrutiva do sono: pergunte ao acompanhante por ronco alto com pausas e engasgos, e ao paciente por sonolência diurna, cefaleia matinal, boca seca, noctúria e irritabilidade. No exame, procure obesidade central, circunferência cervical aumentada, retrognatia, hipertrofia de amígdalas e palato alto e estreito, além de hipertensão de difícil controle. A relevância neurológica é direta: apneia não tratada é fator de risco independente para acidente vascular cerebral, e é causa tratável de déficit cognitivo.

Sonolência diurna excessiva com cataplexia, ou seja, perda súbita do tônus desencadeada por riso, susto ou emoção, com o paciente consciente durante o episódio, mais paralisia do sono e alucinações hipnagógicas: essa tétrade é a narcolepsia tipo 1, e o exame confirmatório é a polissonografia com teste de latências múltiplas do sono, além da dosagem de orexina no líquor, que está baixa ou indetectável.

Comportamento anormal durante o sono: determine se ocorre na primeira ou na segunda metade da noite e se o paciente lembra de sonho. Primeira metade, sem lembrança, com o paciente confuso se acordado, sugere parassonia do sono não REM. Segunda metade, com sonho vívido correspondente ao comportamento, sugere transtorno comportamental do REM, e aí é obrigatório examinar cuidadosamente o paciente em busca de sinais parkinsonianos precoces: hipomimia, redução do balanço de um braço à marcha, micrografia, hiposmia e constipação.

Pernas inquietas: sensação desconfortável nas pernas, com urgência irresistível de movê-las, que piora ao repouso e à noite e alivia com movimento. Investigue ferritina, porque a deficiência de ferro é causa frequente e tratável, além de função renal e uso de antidepressivos.

Portanto, podemos concluir que, mesmo sem estar completamente elucidado, o sono é um processo vital e de suma importância para o corpo. E hoje sabemos algo que dá a essa afirmação um conteúdo concreto: é durante o sono de ondas lentas que o sistema glinfático aumenta de forma marcante o seu fluxo, com os espaços intersticiais se expandindo e permitindo que o líquor lave o parênquima cerebral, removendo metabólitos acumulados durante a vigília, entre eles o peptídeo beta-amiloide. Ou seja, dormir não é apenas descansar nem apenas consolidar memória, é também limpar o cérebro — e é essa descoberta que fundamenta a associação, hoje bem estabelecida, entre privação crônica de sono e risco de doença neurodegenerativa, assunto que retomaremos no capítulo 11.

> **CONEXÃO** *Capítulos 10, 11 e 13*
> A farmacologia da levodopa, dos agonistas dopaminérgicos, dos antipsicóticos e dos hipnóticos está no capítulo 10. A fisiopatologia completa do Parkinson, do Huntington e das demências, incluindo o papel do sono na depuração do amiloide, está no capítulo 11. E as mudanças fisiológicas do sono ao longo do envelhecimento, com a redução do sono de ondas lentas e o avanço de fase do idoso, estão no capítulo 13.

1.5 Telencéfalo

CHEGAMOS AO FINAL do nosso sistema nervoso central, o telencéfalo, também chamado de cérebro. Antes de nos aprofundarmos em cada estrutura e na função de cada região, vamos falar sobre os neurônios, os principais componentes dessa estrutura magnífica. E a ordem aqui não é arbitrária: não é possível entender por que uma lesão do giro frontal inferior rouba a fala de alguém sem antes entender como um neurônio conversa com o próximo, porque tudo que o córtex faz é uma consequência emergente desse único mecanismo repetido em escala absurda — cerca de oitenta e seis bilhões de neurônios e um número de sinapses da ordem de centenas de trilhões.

O NEURÔNIO E O POTENCIAL DE AÇÃO

Ao falarmos sobre neurônios, temos que entender o que eles são: células cuja comunicação é baseada em eletricidade e em substâncias químicas chamadas neurotransmissores. O neurônio funciona de maneira peculiar. Ele necessita de estímulos, que são captados pelos dendritos e conduzidos até uma região específica, o cone de implantação do axônio, também chamada de zona de disparo, que é onde se decide se haverá ou não potencial de ação. O mecanismo é o seguinte: os estímulos captados pelos dendritos geram potenciais graduados, que se somam; caso a soma atinja uma carga mínima, chamada limiar, esses potenciais se convertem em potencial de ação, que tem uma propriedade fantástica — ele não perde carga ao longo do trajeto, porque possui capacidade regenerativa. Os potenciais graduados, ao contrário, se dissipam com a distância, como qualquer corrente elétrica em um meio condutor imperfeito.

Toda célula possui um potencial de repouso, e aqui é preciso fazer uma correção importante sobre o que o determina. O potencial de repouso não é estabelecido por íons de cálcio fixados na face externa da membrana; ele é determinado essencialmente por dois fatores: a permeabilidade seletiva da membrana ao potássio em repouso, através de canais de vazamento que estão sempre abertos, e o trabalho contínuo da bomba de sódio e potássio, que retira três íons de sódio para cada dois de potássio que traz para dentro, gerando e mantendo os gradientes. Como a membrana em repouso é muito mais permeável ao potássio do que ao sódio, o potencial de repouso fica próximo do potencial de equilíbrio do potássio, em torno de setenta milivolts negativos.

O cálcio extracelular tem, sim, um papel, mas outro: ele se liga a cargas negativas da superfície externa da membrana e estabiliza os canais de sódio voltagem-dependentes, tornando-os menos propensos a abrir. Por isso a hipocalcemia não muda o potencial de repouso, ela aumenta a excitabilidade da membrana, e é exatamente esse o mecanismo das parestesias, das cãibras, do espasmo carpopedal e dos sinais de Chvostek e de Trousseau que aparecem na queda do cálcio

— um exemplo de como distinguir o que fixa o repouso do que ajusta o limiar tem consequência clínica direta.

Dito isso, o potencial de ação é ditado pelos canais de sódio voltagem-dependentes. O que isso quer dizer é que a membrana tende a ficar em uma carga de setenta milivolts negativos, e que ao atingir um limiar em torno de cinquenta e cinco a quarenta milivolts negativos, por soma de estímulos externos, isso é suficiente para que os canais de sódio voltagem-dependentes daquela região se abram em cascata, gerando influxo massivo de sódio e fazendo a membrana disparar de negativa para cerca de trinta ou quarenta milivolts positivos em um piscar de olhos. Depois desse influxo, os canais de sódio entram em um estado inativado, com uma segunda comporta que se fecha, e abrem-se então os canais de potássio voltagem-dependentes, mais lentos, que jogam potássio para fora e restabelecem o potencial negativo. No capítulo 6.2, sobre acidentes farmacológicos, veremos como alterações desses íons afetam essa comunicação.

APROFUNDANDO *Por que o impulso só vai para frente e por que existe um teto de frequência*

Existe um detalhe do canal de sódio que resolve dois problemas de engenharia ao mesmo tempo, e ele merece ser compreendido em detalhe. O canal tem duas comportas independentes: uma de ativação, que está fechada no repouso e abre rapidamente com a despolarização, e uma de inativação, que está aberta no repouso e fecha lentamente depois da despolarização. A consequência é que o canal passa obrigatoriamente por três estados em sequência: fechado e disponível, aberto, e inativado e indisponível. E para voltar ao primeiro estado, ele precisa que a membrana se repolarize.

Disso decorre o período refratário absoluto: enquanto os canais estão inativados, nenhum estímulo, por forte que seja, gera novo potencial de ação. E disso decorrem duas propriedades fundamentais. A primeira é a unidirecionalidade: quando o impulso avança, a região que ficou atrás está refratária, então ele não pode voltar. A segunda é o teto de frequência: como cada disparo exige um tempo de recuperação, existe um número máximo de potenciais por segundo que uma fibra consegue transmitir, e é por isso que a intensidade de um estímulo é codificada por frequência de disparo até um limite, e acima dele por recrutamento de mais fibras.

O período refratário tem ainda uma aplicação farmacológica de primeira ordem. Os anestésicos locais, como a lidocaína, e vários antiepilépticos, como a fenitoína e a carbamazepina, ligam-se preferencialmente ao canal de sódio no estado inativado. Isso significa que eles agem de forma dependente do uso: quanto mais a fibra dispara, mais tempo seus canais passam inativados, e mais o fármaco se acumula neles. É uma seletividade elegante — o fármaco silencia justamente o neurônio que está disparando demais, poupando relativamente os que disparam em frequência normal. É por isso que esses fármacos controlam crises epilépticas e dor neuropática sem abolir toda a atividade neural.

Essa passagem de sinais é vital para que nosso corpo consiga se comunicar entre as diferentes células, funcionando praticamente como um computador que precisa de eletricidade para se comunicar internamente, e ela é extremamente rápida devido à presença da bainha de mielina ao redor dos axônios — e temos doenças que a degeneram, com sintomas como lentificação e fadiga, já que o sinal passa a demorar mais. A importância da bainha de mielina é sua função de isolante, como uma borracha em torno de um fio: quando a carga elétrica está passando do corpo do neurônio pelo axônio, precisamos que a mielina isole aquela região para que a corrente não se dissipe pela membrana e a mensagem não se perca.

Porém, a bainha não é contínua. Entre um segmento de mielina e o seguinte existem pequenas interrupções chamadas nódulos de Ranvier, e é ali, e praticamente só ali, que se concentram os canais de sódio voltagem-dependentes. Quando a corrente despolarizante gerada em um nódulo se propaga passivamente pelo interior do axônio isolado, ela alcança o nódulo seguinte e abre aqueles canais de forma abrupta, regenerando o potencial de ação em plena amplitude. É por isso que o potencial de ação não perde carga: ele se reconstrói a cada nódulo, saltando de um para o outro, e é esse salto que dá nome ao fenômeno, condução saltatória.

Se houvesse dissipação, imagine o seguinte: desceria uma carga do córtex para o músculo realizar a contração, e no meio do caminho ela cairia à metade, então o músculo receberia metade da mensagem e contrairia parcialmente. É exatamente isso que acontece nas doenças desmielinizantes, e é por isso que o sintoma delas não é paralisia total e sim lentidão, fadiga e falha intermitente de condução, tipicamente pior com o aumento da temperatura corporal, o que se chama fenômeno de Uhthoff. Temos doenças que afetam essa região e elas serão explicadas em outros capítulos.

ANALOGIA *O fio de cobre e os repetidores de sinal*

Pense em um cabo de rede muito longo. Se ele fosse apenas cobre nu, o sinal se degradaria com a distância e chegaria ilegível ao destino. Duas soluções são possíveis: envolver o cabo com isolamento de alta qualidade, ou instalar repetidores que reconstroem o sinal a cada trecho. O axônio mielinizado usa as duas ao mesmo tempo: a mielina é o isolamento, e os nódulos de Ranvier são os repetidores.

Agora observe por que essa combinação é tão eficiente. Um repetidor a cada metro seria lento, porque cada reconstrução consome tempo. A mielina permite que o sinal viaje rapidamente, de forma passiva, por trechos longos, e só precise ser reconstruído de vez em quando. É por isso que uma fibra mielinizada grossa conduz a mais de cem metros por segundo, enquanto uma fibra fina amielínica conduz a menos de dois.

E a analogia explica a doença: na desmielinização, o isolamento se rompe mas os repetidores permanecem. O sinal passa a se dissipar nos trechos desnudos e pode não chegar com força suficiente para acionar o próximo repetidor — então a condução não fica apenas mais lenta, ela fica intermitente e dependente das condições. Um fio com isolamento ruim funciona no tempo seco e falha na umidade; o axônio desmielinizado conduz no frio e falha no calor.

O POTENCIAL GRADUADO E A SINAPSE

Agora que entendemos o potencial de ação, vamos entender a geração do potencial graduado, já que são vários deles somados que chegam à zona de disparo e, se tiverem força suficiente, desencadeiam o potencial de ação. O mecanismo é curioso porque aqui, em vez de cargas, temos neurotransmissores: moléculas armazenadas em vesículas dos neurônios vizinhos, liberadas na fenda sináptica, que é a região de comunicação entre neurônios ou entre neurônio e outra célula, e que têm capacidade de alterar o meio interno da célula adjacente.

Vale detalhar a sequência, porque ela é o alvo de muitos fármacos e de muitas toxinas que veremos no capítulo 6. O potencial de ação chega ao terminal pré-sináptico e abre canais de cálcio voltagem-dependentes; o cálcio que entra é o gatilho que faz as vesículas se fundirem com a membrana, através de um complexo de proteínas de ancoragem, e liberarem o neurotransmissor por exocitose; o neurotransmissor difunde pela fenda, que tem apenas alguns

nanômetros, e se liga a receptores na membrana pós-sináptica; e é retirado da fenda por recaptação, por degradação enzimática ou por difusão. Cada uma dessas etapas é um ponto de ataque: a toxina botulínica cliva as proteínas de ancoragem e impede a fusão da vesícula; os inibidores da colinesterase bloqueiam a degradação; e os antidepressivos inibem a recaptação.

Há ainda uma distinção conceitual que organiza toda a farmacologia do sistema nervoso: existem dois tipos de receptor. Os ionotrópicos são eles próprios canais iônicos, abrem em milissegundos e produzem efeitos rápidos e breves — são os receptores da transmissão ponto a ponto, da informação. Os metabotrópicos estão acoplados a proteínas G, não são canais, e agem por meio de segundos mensageiros, com efeitos que levam centenas de milissegundos a segundos e duram muito mais — são os receptores da modulação, do ajuste de ganho. Guarde esse par, porque ele explica por que o glutamato transmite o conteúdo de uma mensagem enquanto a dopamina e a serotonina ajustam o volume de circuitos inteiros.

OS PRINCIPAIS NEUROTRANSMISSORES

Falaremos dos principais neurotransmissores do nosso sistema nervoso: acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato, norepinefrina e epinefrina, e serotonina.

A acetilcolina tem dois tipos de receptor. Chamamos genericamente de colinérgicos os receptores para acetilcolina, e ela é a responsável pela transmissão na via parassimpática. Se o receptor ao qual ela se liga está acoplado a proteína G, chamamos de receptor muscarínico, presente principalmente em músculo liso, músculo cardíaco e glândulas; se o receptor é ele próprio um canal iônico, chamamos de receptor nicotínico, presente principalmente na musculatura esquelética e nos gânglios autonômicos. De modo geral a ação da acetilcolina é excitatória: ao se ligar ao receptor nicotínico, ela promove influxo de cargas positivas. Porém, se ela permanecer ligada por muito tempo e não for removida, o resultado é extremamente problemático, e falaremos sobre isso no capítulo sobre acidentes agrícolas.

Vale registrar a exceção que prova a regra do parágrafo anterior: no coração, a acetilcolina age sobre receptores muscarínicos do tipo M2, acoplados a proteína G inibitória, que abrem canais de potássio e hiperpolarizam o nó sinoatrial. Ou seja, o mesmo neurotransmissor que excita o músculo esquelético desacelera o coração — a diferença não está na molécula, está no receptor que ela encontra. É o princípio mais importante da neurofarmacologia e vale repeti-lo: o efeito não é propriedade do neurotransmissor, é propriedade do par neurotransmissor-receptor.

Em contrapartida, se a acetilcolina responde pela via parassimpática, a epinefrina e a norepinefrina, ou adrenalina e noradrenalina, respondem pela via simpática. Uma curiosidade importante: mesmo que ambas as vias envolvam influxo de cargas positivas em suas sinapses, por pertencerem a sistemas opostos a sintomatologia de cada uma é o inverso da outra. Vale aqui uma correção bioquímica: a acetilcolina não é precursora da adrenalina e da noradrenalina. As catecolaminas são sintetizadas a partir do aminoácido tirosina, pela sequência tirosina, L-DOPA, dopamina, noradrenalina e adrenalina. O que existe, e que é provavelmente a origem dessa confusão, é o fato de que a acetilcolina é o neurotransmissor da sinapse pré-ganglionar: o neurônio que sai da medula libera acetilcolina sobre receptores nicotínicos no gânglio, e é o neurônio pós-ganglionar, ou a medula adrenal, que então libera noradrenalina ou adrenalina. A acetilcolina é o gatilho da liberação, não a matéria-prima.

De modo geral, a adrenalina responde pela via de luta ou fuga, enquanto a acetilcolina responde pela via de repouso e digestão. Por exemplo, quando vemos um paciente que acaba de sofrer um acidente de trânsito conseguir levantar e sair andando sem sentir dor, isso ocorre por conta da via de luta ou fuga; depois que ele identifica que não há mais perigo, essa via desliga e ele desfalece. É um exemplo simples apenas para visualizarmos a importância dessa via, e vale acrescentar o mecanismo: a analgesia daquele momento é mediada pela liberação maciça de opioides endógenos e pela ativação das vias descendentes do mesencéfalo que já descrevemos, e não apenas pela adrenalina.

Agora, falando mais sobre a comunicação entre neurônios propriamente dita — já que a acetilcolina e a adrenalina são mais características da comunicação de um neurônio com um músculo ou um órgão —, temos dois neurotransmissores clássicos. O primeiro é o GABA, sintetizado no neurônio pré-sináptico a partir do glutamato pela enzima glutamato descarboxilase e liberado na fenda sináptica pelo terminal pré-sináptico. Sua principal função é se ligar a receptores que são canais para cargas negativas, principalmente cloro, e por isso o GABA é o grande depressor do sistema nervoso central. O glutamato, por sua vez, é o grande excitador, já que se liga a canais permeáveis a cargas positivas. Vale a precisão de que a liberação é sempre pré-sináptica: quem produz e libera é o neurônio que envia, e quem tem os receptores é o neurônio que recebe.

APROFUNDANDO *Glutamato e GABA: os dois pilares e onde os fármacos entram*

Essa dupla merece detalhamento porque praticamente toda a farmacologia neurológica passa por ela. Estima-se que mais de oitenta por cento das sinapses do encéfalo usem glutamato ou GABA; todos os outros neurotransmissores são moduladores que ajustam esse eixo.

O glutamato tem três receptores ionotrópicos principais. O AMPA é rápido, permeável a sódio, e responde pela transmissão excitatória comum. O NMDA é peculiar e fascinante: ele é permeável também ao cálcio, precisa de glicina ou D-serina como coagonista, e no potencial de repouso seu poro está fisicamente obstruído por um íon magnésio. Isso significa que ele só conduz se duas condições coincidirem — glutamato presente e membrana já despolarizada, o que expulsa o magnésio. Ou seja, o NMDA é um detector de coincidência, e é exatamente por isso que ele é o receptor do aprendizado: ele dispara apenas quando a entrada e a atividade da célula acontecem juntas, o que é a definição física da regra de Hebb. O terceiro é o cainato, de papel mais modulatório.

O GABA tem dois receptores principais. O GABA-A é ionotrópico, um canal de cloro, e é o sítio de ação dos benzodiazepínicos, que aumentam a frequência de abertura do canal, dos barbitúricos, que aumentam o tempo de abertura, dos anestésicos como o propofol e do próprio etanol. Note a diferença de mecanismo entre benzodiazepínico e barbitúrico, porque ela explica a diferença de segurança: o benzodiazepínico apenas potencia o GABA endógeno, então há um teto para o seu efeito, enquanto o barbitúrico em dose alta abre o canal por conta própria, sem teto — e é por isso que a intoxicação por barbitúrico é letal por depressão respiratória e a por benzodiazepínico isolado raramente é. O GABA-B é metabotrópico, abre canais de potássio e é o alvo do baclofeno, usado na espasticidade.

E o desequilíbrio desse eixo explica duas grandes categorias de doença. Excesso de glutamato, ou falha na sua remoção da fenda pelos astrócitos, produz excitotoxicidade: o cálcio entra em excesso pelo NMDA, ativa proteases, fosfolipases e a óxido nítrico sintase, gera radicais livres e disparara a morte celular. Esse é o mecanismo final comum da isquemia cerebral, do trauma,

da epilepsia prolongada e de várias doenças degenerativas, e é por isso que ele reaparecerá em quase todos os capítulos deste livro. Falta de inibição gabaérgica, por sua vez, é o substrato da epilepsia e do estado de mal convulsivo, e é por isso que o tratamento agudo da crise é um benzodiazepínico.

Para finalizar, temos dois neurotransmissores já mencionados nos subcapítulos anteriores: a serotonina e a dopamina. Ambas podem ser excitatórias ou inibitórias, dependendo do receptor e da região a que se ligam. A serotonina está associada principalmente à sensação de tranquilidade, plenitude e satisfação, além de participar da regulação do sono, do apetite, da dor e do humor. A dopamina está ligada de forma marcante à via mesolímbica, responsável pela busca e pela recompensa, e é o substrato do vício.

O que precisamos saber sobre a via límbica, ou via do prazer e da recompensa, é que ela envolve o córtex límbico, com o giro do cíngulo entre suas principais estruturas, em associação com os núcleos da base, convergindo para o núcleo accumbens, que é o ponto central do circuito. Todas as atividades que geram vício estão relacionadas a essa via, já que ao excitá-la temos liberação massiva de dopamina no accumbens. E aqui há um detalhe fisiológico decisivo: o cérebro interpreta esse influxo excessivo como um desvio a ser corrigido e, pelo princípio de regulação para baixo, reduz o número e a sensibilidade dos receptores dopaminérgicos. O resultado é que o circuito passa a exigir estímulos cada vez mais intensos para produzir a mesma sensação inicial, que nunca é recuperada. É por isso que indivíduos que usam cocaína, por exemplo, têm um pico intenso na primeira exposição e depois buscam doses maiores ou substâncias mais potentes, porque a via já desenvolveu tolerância.

APROFUNDANDO *Por que a dopamina não é a molécula do prazer*

Existe uma imprecisão muito difundida que vale desfazer, porque ela muda a compreensão do vício. A dopamina no núcleo accumbens não codifica prazer, ela codifica erro de previsão de recompensa. Isso significa que os neurônios dopaminérgicos disparam quando algo é melhor do que o esperado, não disparam quando é exatamente como esperado, e reduzem o disparo abaixo da linha de base quando é pior do que o esperado.

A demonstração experimental é elegante: um animal que recebe suco inesperado tem um pico de dopamina; quando um som passa a anunciar o suco de forma consistente, o pico migra do suco para o som, e o suco em si deixa de gerar pico, porque já era esperado; e se o som toca e o suco não vem, há uma queda abaixo da linha de base, que é a assinatura fisiológica da frustração — exatamente o sinal que a habênula, discutida no subcapítulo anterior, ajuda a produzir.

Duas consequências importantes decorrem disso. A primeira é a distinção entre querer e gostar: a dopamina sustenta o querer, a motivação, a busca, enquanto o prazer propriamente dito depende mais de sistemas opioides e canabinoides endógenos. É por isso que o dependente em fase avançada descreve, de forma aparentemente contraditória, que já não sente prazer com a substância mas não consegue parar de procurá-la — o sistema de gostar se esgotou e o sistema de querer continua funcionando e hipersensibilizado aos gatilhos.

A segunda é por que as substâncias de abuso são tão eficazes: elas não geram uma recompensa maior, elas produzem um sinal de erro de previsão que nunca se extingue, porque age farmacologicamente a jusante da previsão. Nenhuma quantidade de experiência ensina o

circuito a esperar aquele pico, e por isso ele nunca deixa de ser sinalizado como novidade valiosa. É uma falha de arquitetura, não de caráter, e entender isso é parte de tratar bem esses pacientes.

CLASSIFICAÇÕES DOS NEURÔNIOS

Agora que entendemos como a comunicação neural é realizada, falaremos de algumas classificações. Primeiro temos os neurônios motores primário e secundário: os primários são aqueles cujos corpos estão no córtex, e os secundários aqueles cujos corpos estão no corno anterior da medula e cujos axônios vão até o músculo. Basicamente, podemos dividi-los como os primários pertencendo ao sistema nervoso central e os secundários fazendo a ponte para o periférico, e é essa dupla que corresponde ao que chamamos, na clínica, de neurônio motor superior e neurônio motor inferior, cuja diferença semiológica detalhamos no subcapítulo 1.1.

Além dos motores, há uma classificação para os sensitivos: caso estejam relacionados a sensações superficiais, são chamados de sensitivos somáticos, e caso conduzam sensações de vísceras, de sensitivos viscerais. Ambos, por serem responsáveis por levar a mensagem das sensações até o córtex, integram o grupo dos neurônios aferentes, somáticos e viscerais. Já os neurônios responsáveis pelo controle muscular e glandular são classificados como eferentes. A regra é simples e vale fixá-la: aferente traz informação para o centro, eferente leva ordem do centro para a periferia.

Essa é uma classificação simples, porém, além dela, vale ressaltar o sistema nervoso entérico. Mencionei anteriormente apenas os sistemas nervosos central e periférico, mas no sistema digestivo existe uma rede neural tão extensa — com número de neurônios comparável ao da medula espinhal inteira — que foi criada uma classificação própria para essa região. O sistema nervoso entérico tem capacidade quase independente do central e do periférico, e é por isso que pacientes com lesões medulares baixas, paraplégicos, conseguem se alimentar e manter motilidade gastrointestinal sem depender de estímulos centrais. Ele possui seus próprios circuitos reflexos completos, com neurônios sensitivos, interneurônios e neurônios motores organizados em dois plexos, o mientérico, que controla a motilidade, e o submucoso, que controla secreção e fluxo sanguíneo local.

Para facilitar o entendimento da comunicação, é importante identificar que ao lado da medula existem gânglios nervosos, que são agrupamentos de corpos neuronais situados fora da proteção do sistema nervoso central. Menciono-os porque normalmente a comunicação entre o sistema nervoso entérico e o central ocorre através deles: imagine esses gânglios como pontos de encontro onde os diferentes sistemas se conectam. E vale acrescentar um dado anatômico com consequência prática: a medula adrenal é, embrionariamente, um gânglio simpático modificado cujas células perderam os axônios e passaram a lançar seu produto na corrente sanguínea — é por isso que ela libera adrenalina e noradrenalina como hormônios, e é por isso que o feocromocitoma, um tumor dessas células, produz crises de hipertensão paroxística com cefaleia, sudorese e palpitação.

AS CÉLULAS DA GLIA

Falaremos agora das nossas células de suporte, também chamadas de células da glia, e aqui é necessário corrigir a distribuição entre os dois sistemas, porque trocá-la inverte todo o raciocínio sobre doenças desmielinizantes.

No sistema nervoso central temos quatro tipos. A micróglia é a população de macrófagos residentes do tecido nervoso, derivada do saco vitelino e não da medula óssea, responsável pela vigilância imune, pela fagocitose de restos celulares e pela poda sináptica durante o desenvolvimento — e vale notar que ela não tem atividade inferior à dos macrófagos, ela tem um perfil próprio, sendo capaz tanto de reparar quanto de agravar lesões conforme o estado em que é ativada. As células ependimárias revestem as cavidades ventriculares e, organizadas nos plexos coroides, produzem o líquor. Os astrócitos são as nossas principais células de barreira: eles envolvem os capilares com seus pés vasculares e induzem a barreira hematoencefálica, tamponam o potássio extracelular, removem o glutamato da fenda sináptica impedindo excitotoxicidade, armazenam glicogênio e sustentam o metabolismo neuronal. E os oligodendrócitos são os responsáveis pela formação da bainha de mielina no sistema nervoso central, com a característica notável de que um único oligodendrócito emite prolongamentos que mielinizam segmentos de dezenas de axônios diferentes.

No sistema nervoso periférico temos dois tipos. As células de Schwann são as responsáveis pela mielinização, com a diferença fundamental de que cada célula de Schwann mieliniza um único segmento de um único axônio, envolvendo-o por completo. E as células satélites, que circundam os corpos neuronais nos gânglios, oferecendo suporte estrutural e metabólico.

Essa diferença entre uma célula para muitos axônios e uma célula para um segmento tem duas consequências enormes. A primeira é imunológica: um único ataque autoimune a antígenos de oligodendrócito desmieliniza simultaneamente muitos axônios em uma placa, o que é a base da esclerose múltipla, enquanto no periférico o mesmo ataque produz desmielinização segmentar dispersa, como na síndrome de Guillain-Barré. A segunda é regenerativa: a célula de Schwann sobrevive à lesão do axônio, proliferando e formando um tubo que guia o cone de crescimento de volta ao alvo, o que permite regeneração periférica real; o oligodendrócito não faz isso, e o ambiente do sistema nervoso central produz moléculas inibidoras do crescimento axonal e uma cicatriz glial de astrócitos reativos que bloqueia fisicamente a regeneração. No capítulo 16 falaremos mais sobre o sistema nervoso periférico e sobre essa capacidade regenerativa.

EXCITAÇÃO, INIBIÇÃO E POR QUE O CÉREBRO NÃO ENTRA EM CURTO

Os neurônios também recebem estímulos moduladores, e é preciso entender por quê. Dentro do cérebro, como estamos em um sistema fechado e altamente interconectado, é necessário que exista a capacidade de ligar e desligar circuitos. Se fosse um ciclo fechado em que o primeiro neurônio, após estimular o segundo, terminasse sendo estimulado novamente ao final da alça, criaríamos uma onda de sinalização interna tão intensa que o córtex seria incapaz de enviar sinais precisos, e o paciente evoluiria rapidamente com um quadro convulsivo e, em poucos minutos, para óbito. Nosso corpo, para impedir isso, dispõe de três categorias funcionais de neurônios.

Os neurônios inibitórios têm como função enviar cargas negativas para impedir o disparo de potenciais de ação na zona de disparo, e a molécula que predomina neles é o GABA. Os interneurônios têm a função de repassar a mensagem adiante ou de conectar circuitos locais, já

que precisamos de estações intermediárias para levar uma mensagem do cérebro até o hálux. E os neurônios excitatórios enviam cargas positivas para facilitar o disparo, usando predominantemente glutamato.

Essa via de facilitação mediada por neurônios excitatórios é o princípio da memória que já discutimos: quanto mais facilitada aquela via, mais fácil é disparar o potencial de ação. É por isso que existem tópicos cuja simples menção nos permite lembrar com clareza, enquanto outros, mesmo com esforço deliberado, não conseguimos recuperar — tudo isso pelo princípio de facilitação sináptica.

APROFUNDANDO *Os dois tipos de inibição e como o cérebro impede a epilepsia*

Vale detalhar como essa proteção é feita, porque existem dois arranjos distintos e cada um previne um problema diferente.

A inibição por retroalimentação funciona assim: o neurônio excitatório, ao disparar, ativa também um interneurônio inibitório que volta e inibe ele mesmo. É um termostato — quanto mais ele dispara, mais é freado. Na medula, o exemplo clássico é a célula de Renshaw, que recebe uma colateral do motoneurônio alfa e o inibe, limitando a intensidade da contração; e vale saber que é exatamente essa célula que a toxina tetânica desliga, ao bloquear a liberação de glicina e GABA nas suas sinapses, o que produz a contração muscular sustentada e generalizada do tétano.

A inibição por alimentação anterógrada funciona de outra forma: a mesma fibra que excita um neurônio excita, em paralelo, um interneurônio inibitório que atinge os neurônios vizinhos. O efeito é o contraste, ou inibição lateral: o circuito ativo silencia os seus vizinhos, tornando o sinal nítido em vez de difuso. É esse arranjo que permite discriminar dois pontos próximos na pele, distinguir bordas na visão e separar frequências sonoras.

E há uma terceira camada de proteção, química e não anatômica: o próprio glutamato, ao se acumular, ativa autorreceptores metabotrópicos pré-sinápticos que reduzem sua liberação, e os astrócitos removem ativamente o glutamato da fenda por transportadores.

Quando essas proteções falham, o resultado tem nome: epilepsia. É por isso que perda de interneurônios gabaérgicos no hipocampo, mutações em canais que aumentam excitabilidade, e falha dos transportadores astrocitários de glutamato aparecem todos como mecanismos epileptogênicos. E é por isso, também, que a crise epiléptica não é uma doença do neurônio excitatório, é uma doença do sistema de freio.

AS COLUNAS AFERENTES E EFERENTES

Terminando o tópico sobre neurônios, falaremos detalhadamente sobre as colunas aferentes e eferentes do tronco encefálico, retomando e completando a lógica embrionária apresentada no subcapítulo 1.2.

A coluna eferente somática é composta por neurônios que originam fibras para a inervação dos músculos oculares e linguais, e os pares cranianos pertencentes a ela são: o núcleo do oculomotor (III), inervando os músculos extrínsecos do olho, ou seja, os retos superior, medial e inferior, o oblíquo inferior e o levantador da pálpebra; o núcleo do troclear (IV), inervando o oblíquo superior; o núcleo do abducente (VI), inervando o reto lateral; e o núcleo do hipoglosso (XII), inervando os músculos da língua, ou seja, genioglosso, estiloglosso, hioglosso e os

músculos intrínsecos transverso e vertical — com a ressalva de que o palatoglosso, apesar do nome, não é inervado pelo hipoglosso e sim pelo plexo faríngeo do vago.

A coluna eferente visceral geral abriga os neurônios pré-ganglionares do sistema parassimpático. As fibras que saem desses núcleos, antes de atingirem seus alvos, fazem sinapse em um gânglio periférico. Pertencem a ela: o núcleo de Edinger-Westphal, que faz parte do complexo do oculomotor e origina fibras para o gânglio ciliar, inervando o músculo ciliar e o esfíncter da pupila; o núcleo lacrimal, situado na ponte, cujas fibras saem pelo nervo facial, passam pelo nervo petroso maior e pelo nervo do canal pterigóideo e chegam ao gânglio pterigopalatino, de onde partem fibras para a glândula lacrimal; o núcleo salivatório superior, situado na ponte, cujas fibras saem pelo nervo intermédio, que é o ramo visceral do nervo facial, e alcançam o gânglio submandibular pelo nervo lingual, inervando as glândulas submandibular e sublingual; o núcleo salivatório inferior, situado no bulbo, cujas fibras saem pelo glossofaríngeo e chegam ao gânglio ótico pelos nervos timpânico e petroso menor, inervando a parótida; e o núcleo dorsal do vago, situado no bulbo, cujas fibras saem pelo nervo vago e fazem sinapse em pequenos gânglios nas paredes das vísceras torácicas e abdominais.

A coluna eferente visceral especial, também chamada de branquiomotora, dá origem às fibras que inervam músculos derivados dos arcos faríngeos, ou seja, a musculatura da mandíbula, da face, da faringe e do pescoço. Os núcleos pertencentes a ela são: o núcleo motor do trigêmeo, na ponte, cujas fibras saem pela divisão mandibular e inervam os músculos da mastigação — temporal, masseter e pterigóideos lateral e medial —, além do milo-hióideo e do ventre anterior do digástrico, que podem ser considerados acessórios da mastigação por participarem da deglutição; o núcleo do facial, na ponte, cujas fibras saem pelo sétimo par e inervam a musculatura da mímica — zigomáticos, risório, orbicular da boca, bucinador, frontal e a musculatura mentoniana — além do ventre posterior do digástrico; e o núcleo ambíguo, no bulbo, cujas fibras inervam a musculatura da laringe e da faringe e saem pelos nervos glossofaríngeo, vago e acessório.

A coluna aferente somática recebe as fibras que trazem grande parte da sensibilidade somática da cabeça, e é a única coluna que se estende ao longo de todo o tronco encefálico. Aqui é preciso corrigir a atribuição de cada um dos três núcleos, porque trocá-los inverte a semiologia da face. O núcleo do trato mesencefálico do trigêmeo recebe impulsos proprioceptivos originados nos receptores dos músculos da mastigação e dos músculos extrínsecos do olho, informando posição e força de mordida, e é o único núcleo sensitivo do sistema nervoso central cujos corpos celulares de primeira ordem estão dentro do próprio encéfalo. O núcleo sensitivo principal, na ponte, recebe o tato discriminativo e a pressão de toda a face. E o núcleo do trato espinhal do trigêmeo, que desce do bulbo até os primeiros segmentos cervicais, recebe a dor e a temperatura da face e da cabeça.

Essa descida do núcleo do trato espinhal até a medula cervical alta tem uma consequência clínica valiosa: ela explica por que lesões cervicais altas podem causar alteração de sensibilidade na face, e explica também a organização em cebola do território trigeminal, em que lesões mais baixas do núcleo afetam preferencialmente a periferia da face e lesões mais altas afetam a região perioral e nasal. Por fim, a coluna aferente visceral é formada por um único núcleo, o do trato solitário, responsável pela gustação e por toda a aferência visceral, incluindo a dos barorreceptores e quimiorreceptores.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Examinando os doze pares em cinco minutos*

Um roteiro prático, na ordem em que se faz na prática, com o que cada passo revela.

Olfatório (I): teste cada narina separadamente com substância aromática não irritante. Anosmia unilateral sugere meningioma do sulco olfatório; bilateral e precoce é marcador prodrômico de Parkinson.

Óptico (II): acuidade, campo por confrontação em quatro quadrantes, reflexo fotomotor direto e consensual com teste da luz oscilante, e fundoscopia obrigatória procurando papiledema e atrofia óptica.

Oculomotor, troclear e abducente (III, IV, VI): motricidade ocular nas nove posições, buscando diplopia, ptose, tamanho e reatividade pupilar, e nistagmo. Lembre-se do par de regras: o reto lateral abduz, por isso sua paralisia dá estrabismo convergente; o oblíquo superior deprime o olho aduzido, por isso sua paralisia dá diplopia vertical ao descer escada e o paciente inclina a cabeça para o lado oposto.

Trigêmeo (V): sensibilidade nas três divisões, reflexo corneano, força de mordida palpando masseter e temporal, e desvio da mandíbula à abertura, que ocorre para o lado paralisado.

Facial (VII): peça para elevar as sobrancelhas, fechar os olhos com força contra resistência, mostrar os dentes e inflar as bochechas, comparando metade superior e inferior — é essa comparação que distingue central de periférica.

Vestibulococlear (VIII): teste de sussurro ou atrito de dedos, testes de Weber e Rinne com diapasão para separar perda condutiva de neurossensorial, e avaliação de equilíbrio com Romberg e marcha.

Glossofaríngeo e vago (IX, X): observe a elevação simétrica do palato ao dizer "ah", procurando o sinal da cortina; teste o reflexo nauseoso; avalie voz e deglutição, e peça para tossir, porque tosse fraca e voz molhada indicam risco de aspiração.

Acessório (XI): força para elevar os ombros contra resistência e rodar a cabeça, com inspeção do trapézio e do esternocleidomastóideo buscando atrofia.

Hipoglosso (XII): protrusão da língua, procurando desvio para o lado da lesão, atrofia e fasciculações — e a presença de fasciculações linguais em paciente com disartria e disfagia progressivas é um achado de peso, pois sugere doença do neurônio motor.

OS TIPOS DE MEMÓRIA

Agora voltaremos a falar sobre a memória, especificamente sobre os seus tipos. Antes, vale relembrar o mecanismo: aquilo que aprendemos durante o dia é codificado no hipocampo, que durante o sono redireciona essa informação ao córtex, onde se formam as memórias de longo prazo. Porém, no dia a dia, nosso cérebro aprendeu a usar de maneira prática as informações que recebe, e por isso classificamos a memória em categorias.

A memória de trabalho é a que mantém e manipula informação por segundos a poucos minutos, o tempo necessário para concluir uma tarefa, e depende principalmente do córtex pré-frontal dorsolateral, não do hipocampo. É ela que sustenta um número de telefone enquanto você o digita, ou o começo de uma frase enquanto você lê o fim dela. Ela é responsável por boa parte do esquecimento de conteúdo estudado: quando estudamos apenas para passar em uma

prova, o cérebro trata grande parte daquele conteúdo como informação de uso imediato, e ao terminar a prova tende a descartá-lo, porque nada sinalizou que aquilo precisava ser arquivado.

A memória de longo prazo, por sua vez, divide-se em dois grandes ramos, e essa divisão é clinicamente decisiva. A memória declarativa, ou explícita, é aquela que pode ser verbalizada, e se subdivide em episódica, que são os eventos da própria vida com sua marca de tempo e lugar, e semântica, que é o conhecimento de fatos e conceitos desvinculado do momento em que foram aprendidos. Ela depende do hipocampo e do lobo temporal medial. A memória não declarativa, ou implícita, inclui as habilidades motoras e os hábitos, que dependem do cerebelo e do estriado, o condicionamento clássico, que depende da amígdala e do cerebelo, e a facilitação por exposição prévia. Ela não depende do hipocampo — e é por isso que um paciente com amnésia hipocampal grave, incapaz de dizer o que comeu no almoço, consegue aprender a tocar uma sequência no piano ao longo de dias de treino, melhorando objetivamente, e ainda assim jurar que nunca viu aquele instrumento antes.

Quanto ao substrato físico, podemos dividir a memória conforme o tipo de alteração que ela produz na sinapse. A memória de curta duração corresponde a uma mudança apenas funcional: mais neurotransmissor liberado, mais receptores disponíveis na membrana, sem qualquer alteração de estrutura, e por isso ela se desfaz. A memória de longa duração corresponde a uma mudança conformacional: o neurônio sintetiza novas proteínas, forma novas espinhas dendríticas e estabelece novas sinapses, alterando fisicamente a sua estrutura para guardar aquela informação, e por isso ela pode acompanhar a pessoa por toda a vida.

Entre as duas existe a memória de duração intermediária, que corresponde a mudanças funcionais mais robustas e duradouras, porém ainda sem reestruturação completa, e que persiste de horas a semanas antes de se desfazer ou se consolidar. Grande parte do que se sabe sobre esses três níveis vem do modelo da Aplysia, uma lebre-do-mar cujo sistema nervoso simples permitiu mapear o circuito inteiro de um reflexo e observar o que muda em cada tipo de memória. Nesse modelo, a serotonina é o neurotransmissor modulador liberado pelos interneurônios facilitadores, e vale a correção: ela não é precursora da memória intermediária, ela é o sinal que a desencadeia, ativando a via do AMP cíclico e da proteína quinase A, que fosforila canais e aumenta a liberação de neurotransmissor. Quando o estímulo se repete de forma espaçada, essa mesma via alcança o núcleo, ativa o fator de transcrição CREB e dispara a síntese de proteínas e o crescimento de novas conexões — ou seja, a memória intermediária, quando reforçada, se converte em memória estrutural e duradoura. Esse achado valeu o Nobel a Eric Kandel e é a razão pela qual repetição espaçada funciona melhor que repetição concentrada.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Amnésias: separar o que falhou*

Diante de uma queixa de memória, três perguntas organizam o raciocínio.

Primeira: é anterógrada ou retrógrada? Amnésia anterógrada é a incapacidade de formar novas memórias a partir de um ponto; retrógrada é a perda do que já estava armazenado antes dele. Lesões hipocampais bilaterais produzem amnésia anterógrada densa com preservação relativa das memórias antigas, porque as antigas já foram transferidas ao córtex.

Segunda: o déficit é de armazenar ou de recuperar? Ofereça pistas e opções. Se o paciente não se beneficia de pistas, o problema é de codificação e armazenamento, típico de doença de Alzheimer com lesão hipocampal. Se ele melhora muito com pistas, o problema é de

recuperação, típico de síndromes frontais e subcorticais, como na depressão, no Parkinson e na demência vascular.

Terceira: há confabulação? A produção espontânea de relatos falsos sem intenção de mentir, preenchendo lacunas, é característica da síndrome de Korsakoff, por lesão dos corpos mamilares e do tálamo dorsomedial, e aparece também em lesões frontais.

Quadros específicos a reconhecer: amnésia global transitória, com episódio súbito de amnésia anterógrada durando algumas horas, em que o paciente repete a mesma pergunta insistentemente, mantém identidade e habilidades preservadas e recupera-se completamente; amnésia pós-traumática, cuja duração é o melhor preditor isolado de prognóstico no trauma craniano, o que veremos no capítulo 8; e encefalite herpética, que tem tropismo temporal medial e pode deixar amnésia devastadora como sequela definitiva.

O CÓRTEX: DIVISÕES E MAPAS

Agora que finalizamos a parte celular, vamos falar sobre o córtex. Primeiramente, precisamos conhecer as principais divisões: os lobos frontal, parietal, occipital, temporal e o lobo da ínsula. A ínsula fica escondida no fundo do sulco lateral, coberta pelos opérculos frontal, parietal e temporal, e é imediatamente lateral aos núcleos da base, que ficam profundos a ela — a relação é de vizinhança, não de continência. Alguns autores incluem ainda o lobo límbico, formado pelas estruturas da face medial que discutiremos adiante.

No córtex temos a área somatossensorial, a principal área sensitiva, situada no giro pós-central, e dentro dela existe o homúnculo sensitivo, que é a representação de como o cérebro organiza o corpo segundo as diferentes regiões de sensação. Analogamente, no giro pré-central temos a área motora primária, com o homúnculo motor, que segue a mesma lógica: pontos específicos do córtex projetam fibras corticoespinhais para grupos musculares específicos.

Podemos perceber, sobretudo no homúnculo motor, que as mãos e a face ocupam uma extensão cortical enormemente desproporcional ao seu tamanho real, com múltiplas subáreas dedicadas ao controle fino, enquanto os membros inferiores ocupam um território pequeno. Isso demonstra que o nosso cérebro possui vias extremamente detalhadas para o controle fino da mão e da fala. E há um detalhe topográfico com consequência vascular imediata, que será central no capítulo 2: a representação do membro inferior fica na face medial do hemisfério, dentro da fissura inter-hemisférica, enquanto a da mão e da face fica na convexidade lateral. Como a face medial é irrigada pela artéria cerebral anterior e a convexidade pela cerebral média, o padrão do déficit motor diz qual artéria ocluiu — predomínio no membro inferior aponta cerebral anterior, e predomínio em face e membro superior aponta cerebral média.

APROFUNDANDO *Seis camadas e a coluna cortical*

O córtex cerebral tem uma arquitetura surpreendentemente uniforme: seis camadas celulares, presentes em praticamente toda a sua extensão, com variações de espessura relativa conforme a função. Numerando da superfície para a profundidade: a camada I é quase sem corpos celulares, feita de fibras horizontais; a II é de pequenas células granulares; a III de células piramidais médias; a IV de células granulares; a V de grandes células piramidais; e a VI de células fusiformes.

O que importa é o significado funcional dessas camadas, porque ele explica a diferença entre córtex motor e sensitivo. A camada IV é a camada de entrada: é ela que recebe as fibras vindas do tálamo. A camada V é a camada de saída para estruturas subcorticais: é dela que partem as fibras corticoespinhais, e é nela que estão as células de Betz, os maiores neurônios do sistema nervoso. E as camadas II e III são as de conexão com outras áreas corticais.

Daí decorre uma consequência observável no microscópio: no córtex sensitivo primário, que recebe muito do tálamo, a camada IV é espessa e bem definida, e por isso ele é chamado de córtex granular; no córtex motor primário, que envia muito e recebe pouco do tálamo, a camada IV é rarefeita e a camada V é proeminente, e por isso ele é chamado de agranular. A citoarquitetura prediz a função, e foi exatamente essa observação que permitiu a Brodmann dividir o córtex em áreas numeradas antes de qualquer técnica funcional existir — as áreas 1, 2 e 3 são o córtex somestésico, a 4 é o motor primário, a 6 é a pré-motora, a 17 é a visual primária, a 41 e 42 são as auditivas, a 44 e 45 são a área de Broca e a 22 é a de Wernicke.

Além das camadas horizontais, há uma organização vertical: a coluna cortical, um cilindro de cerca de meio milímetro de diâmetro atravessando as seis camadas, cujos neurônios respondem à mesma propriedade do estímulo — a mesma orientação de uma linha no córtex visual, o mesmo ponto da pele no somestésico. O córtex é, nesse sentido, um mosaico de milhões de módulos verticais idênticos em estrutura e diferentes apenas naquilo a que estão conectados. É essa uniformidade que dá ao córtex a sua plasticidade: um território privado da sua entrada habitual pode ser recrutado por outra modalidade, e é por isso que o córtex occipital de uma pessoa cega é ativado durante a leitura em braile.

AS CINCO GRANDES ÁREAS FUNCIONAIS

Temos diversas regiões especializadas no córtex, mas se separarmos as cinco principais, teremos as seguintes. A região pré-central é responsável pelo controle motor e integra a via de associação motora, que une diferentes regiões do lobo frontal para detalhar a mensagem motora antes da execução. A região pós-central atua principalmente na interpretação sensorial, com toda a região vizinha formando a área de associação somatossensorial, responsável por transformar sensações brutas em percepções com significado — reconhecer um objeto pelo tato, por exemplo.

A terceira é a área de Broca, responsável pela formulação motora das palavras, e lesões nela tornam a pessoa incapaz de produzir fala fluente, quadro chamado de afasia motora ou afasia de expressão. A quarta é a área de Wernicke, na região parieto-têmporo-occipital esquerda, que atua na compreensão da linguagem; lesões nessa região produzem afasia sensorial, em que o paciente fala fluentemente mas formula frases sem sentido e desconexas, e não compreende o que lhe é dito.

E a quinta merece uma observação especial: do lado direito não existe uma área de Wernicke, e aquela região homóloga é ocupada por funções de outra natureza, ligadas à prosódia, à pragmática e à interpretação do sentido implícito. Ao lesar a região oposta à área de Wernicke, o paciente perde a capacidade de entender ironia, piadas de duplo sentido e comunicação não verbal, e pode desenvolver aprosódia, falando de forma monótona e sem inflexão emocional, além de não reconhecer a emoção na voz de quem fala com ele. É um déficit devastador socialmente e que passa completamente desapercebido em um exame neurológico convencional, porque a linguagem, no sentido estrito, está intacta.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Classificando uma afasia em três perguntas*

Existe um algoritmo simples e poderoso para classificar qualquer afasia à beira do leito, e ele se baseia em avaliar três funções na ordem: fluência, compreensão e repetição.

Primeiro, a fala é fluente? Ouça o paciente falar espontaneamente. Fala escassa, esforçada, telegráfica, com poucas palavras por frase, é não fluente. Fala abundante, com ritmo e melodia normais, mas com parafasias e palavras inventadas, é fluente.

Segundo, ele compreende? Dê ordens de complexidade crescente sem gesticular, começando com um passo e depois com três.

Terceiro, ele repete? Peça para repetir uma frase longa e sem sentido contextual.

Com isso, o diagnóstico se monta. Não fluente, compreende bem, não repete bem: afasia de Broca, no giro frontal inferior esquerdo. O paciente tem consciência do próprio déficit, o que causa frustração intensa, e frequentemente há hemiparesia direita associada, pela proximidade com a área motora. Fluente, não compreende, não repete: afasia de Wernicke, no giro temporal superior posterior esquerdo. O paciente não tem consciência do déficit, o que pode levar a diagnóstico equivocado de quadro psiquiátrico, e tipicamente não há hemiparesia, podendo haver hemianopsia. Fluente, compreende bem, não repete: afasia de condução, por lesão do fascículo arqueado, que conecta as duas áreas — o paciente entende e fala, mas não consegue transmitir a informação de uma área para a outra. Não fluente, não compreende, não repete: afasia global, por lesão extensa do território da cerebral média esquerda.

E existe um par que fecha o quadro: as afasias transcorticais, em que a repetição está preservada e todo o resto está alterado, porque as áreas de linguagem estão intactas mas desconectadas das áreas de associação ao redor, tipicamente por infarto em zona de fronteira vascular.

Um último ponto prático: sempre pergunte pela dominância manual, porque em praticamente todos os destros e na maioria dos sinistros a linguagem é do hemisfério esquerdo, e essa é a informação que transforma uma afasia em um localizador de lado.

OS LOBOS, GIRO POR GIRO

Agora, falando sobre os grandes lobos, no lobo frontal possuímos algumas regiões específicas. O giro pré-central atua na função motora primária. O giro frontal superior funciona como área pré-motora e motora suplementar, auxiliando no planejamento e no refinamento da ação. O giro frontal inferior aloja, nas suas porções triangular e opercular, a área de Broca. E o giro frontal médio auxilia o superior no planejamento motor e abriga o campo ocular frontal, responsável pelos movimentos sacádicos voluntários do olhar — motivo pelo qual uma lesão frontal aguda desvia conjugadamente os olhos para o lado da lesão.

Vale acrescentar o córtex pré-frontal propriamente dito, a porção mais anterior do lobo, porque ele é a estrutura que mais distingue o cérebro humano e a que produz os quadros clínicos mais mal interpretados. Sua porção dorsolateral sustenta as funções executivas: planejar, sequenciar, manter atenção, inibir respostas automáticas e alternar entre estratégias. Sua porção orbitofrontal e ventromedial sustenta o julgamento social, o controle de impulsos e a antecipação das consequências emocionais de uma escolha. Lesões dorsolaterais produzem apatia, perda de iniciativa, perseveração e incapacidade de planejar; lesões orbitofrontais produzem desinibição, impulsividade, comportamento socialmente inadequado, jocosidade, hipersexualidade e completa perda de crítica — e como a linguagem, a força e a memória podem estar normais,

esses pacientes são frequentemente rotulados como tendo mudado de personalidade ou como portadores de doença psiquiátrica primária.

No lobo parietal, as principais estruturas são: o giro pós-central, responsável pela integração sensorial de todo o corpo; o giro angular, associado à leitura, à escrita e ao cálculo; e o giro supramarginal, que trabalha em conjunto com o angular. Lesões nesses dois giros produzem um quadro clássico em que o paciente enxerga perfeitamente mas não consegue associar aquela visão à leitura, o que se chama alexia. E no lobo parietal esquerdo está também a área de Wernicke, já explicada.

Vale detalhar duas síndromes parietais, porque elas são o melhor exemplo de assimetria hemisférica. Do lado esquerdo, a lesão do giro angular produz a síndrome de Gerstmann, com quatro elementos que devem ser testados diretamente: agrafia, ou incapacidade de escrever; acalculia, ou incapacidade de realizar cálculos simples; agnosia digital, ou incapacidade de nomear e identificar os próprios dedos; e desorientação direita-esquerda. Do lado direito, a lesão parietal produz a síndrome de negligência ou heminegligência: o paciente ignora o hemiespaço esquerdo, come apenas metade do prato, barbeia apenas metade do rosto, desenha apenas metade de um relógio e, nos casos mais marcantes, apresenta anosognosia, negando a própria hemiplegia mesmo diante da evidência. A razão dessa assimetria é que o hemisfério direito sustenta a atenção espacial para os dois lados, enquanto o esquerdo cuida apenas do direito — por isso a lesão direita causa negligência grave e a esquerda, quase nenhuma.

No lobo temporal temos os giros superior, médio e inferior, responsáveis pelo processamento auditivo e pela identificação de objetos, e ao afastarmos o sulco lateral podemos ver o giro temporal transverso, que é o córtex auditivo primário. Vale acrescentar duas estruturas profundas do lobo temporal medial cuja importância clínica é enorme: o hipocampo, responsável pela codificação de novas memórias declarativas, e a amígdala, responsável por atribuir valor emocional, especialmente medo, aos estímulos, e por disparar a resposta autonômica correspondente. A porção inferior do lobo temporal, no giro fusiforme, é especializada em reconhecimento de faces, e sua lesão bilateral produz prosopagnosia, a incapacidade de reconhecer rostos familiares, inclusive o próprio, com preservação da capacidade de reconhecer a mesma pessoa pela voz.

No lobo occipital temos principalmente o sulco calcarino, em cujas paredes se aloja o córtex visual primário, com o cuneus acima e o giro lingual abaixo. Vale a ressalva de que o processamento visual ocorre em etapas: na primeira, detectamos elementos brutos como bordas, contraste, orientação e movimento; na segunda, integramos esses elementos em objetos reconhecíveis, identificando o que é e onde está; e na terceira, associamos aquilo que vimos a memória e emoção. Essas etapas correm por duas grandes correntes, a dorsal, em direção ao parietal, que responde onde está e como alcançá-lo, e a ventral, em direção ao temporal, que responde o que é aquilo. Uma lesão da corrente dorsal produz um paciente que reconhece o objeto mas não consegue alcançá-lo com precisão; uma lesão da ventral produz o oposto, um paciente que alcança com precisão um objeto que não consegue identificar.

Por fim, o lobo da ínsula está relacionado à gustação e, além disso, é o principal córtex interoceptivo, ou seja, a região que representa o estado interno do corpo — fome, sede, náusea, falta de ar, batimento cardíaco, dor visceral — e que integra essa informação à emoção. E na face medial de todo o cérebro estão as estruturas que compõem a área límbica: o uncus, o giro para-hipocampal, o istmo do giro do cíngulo e o giro do cíngulo, formando um anel em torno do

corpo caloso. A importância da área límbica e a via de convergência para o núcleo accumbens, responsável pelo circuito do vício, já foram apresentadas.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Localizando pelo campo visual*

A via visual é a mais longa do encéfalo e atravessa todos os lobos, o que a torna o melhor localizador único de que dispomos. O padrão do defeito diz o ponto exato da lesão, e o exame de confrontação leva menos de um minuto.

Perda monocular completa: lesão do nervo óptico daquele olho, anterior ao quiasma.

Hemianopsia bitemporal: lesão no centro do quiasma, atingindo as fibras cruzadas vindas das retinas nasais. É o padrão do macroadenoma hipofisário e do craniofaringioma, como vimos no capítulo 4.

Hemianopsia homônima contralateral: lesão retroquiasmática, no trato óptico, no corpo geniculado lateral ou em toda a radiação óptica. Quanto mais posterior a lesão, mais congruentes, ou seja, mais simétricos entre os dois olhos, são os defeitos.

Quadrantanopsia superior homônima: lesão das fibras que fazem a alça de Meyer, que passam pelo lobo temporal. Chama-se, por isso, defeito em fatia de torta, e é um localizador temporal preciso.

Quadrantanopsia inferior homônima: lesão das fibras que passam pelo lobo parietal.

Hemianopsia homônima com preservação macular: lesão occipital, tipicamente por oclusão da artéria cerebral posterior, poupando o polo occipital, que recebe irrigação colateral da cerebral média.

Cegueira cortical com pupilas normais e reflexo fotomotor preservado: lesão occipital bilateral. Quando o paciente nega estar cego e confabula sobre o que vê, o quadro é a síndrome de Anton, e é um exemplo notável de anosognosia.

OS FASCÍCULOS DE ASSOCIAÇÃO

O cérebro possui fascículos que interligam diferentes lobos. Imagine que o cérebro fosse uma cidade cheia de ruas estreitas onde passa apenas um carro por vez, com destinos diversos; os fascículos são como avenidas alargadas, que permitem a passagem de vários veículos ao mesmo tempo rumo ao mesmo destino. Os principais são quatro.

O fascículo arqueado é responsável pela linguagem, conectando a área de Wernicke à área de Broca, e sua lesão isolada produz a afasia de condução descrita acima: o paciente compreende e fala, mas não consegue repetir, porque a informação não atravessa a ponte entre as duas áreas. O fascículo uncinado conecta o polo temporal ao córtex orbitofrontal e é responsável pelo comportamento, pela regulação emocional e pela memória associativa, sendo uma das vias mais precocemente degeneradas na demência frontotemporal.

O fascículo longitudinal superior integra o lobo parietal ao frontal, conectando a informação sobre o espaço e o corpo ao planejamento da ação. Lesões nessa via produzem alterações típicas: dificuldade de execução de gestos aprendidos, o que se chama apraxia, e falha nas tarefas visuoconstrutivas — ao pedir ao paciente que copie a figura de um pentágono dentro de outro, ele não consegue, porque perdeu a capacidade de integrar a forma percebida ao programa motor necessário para reproduzi-la. Esse teste simples, feito com papel e lápis, é um dos itens do

miniexame do estado mental e vale mais do que parece: ele testa, em um único gesto, percepção espacial, planejamento e execução. O fascículo longitudinal inferior, por fim, integra o lobo temporal ao occipital e é responsável pelo processamento visual de reconhecimento, ou seja, pela corrente ventral que responde o que é aquilo.

Vale acrescentar a essa lista o maior feixe de todos, que não conecta lobos e sim hemisférios: o corpo caloso, com cerca de duzentos milhões de axônios. Sua secção produz a síndrome de desconexão inter-hemisférica, em que cada hemisfério passa a operar com a informação que recebe sem acesso à do outro. O resultado é notável: um objeto colocado na mão esquerda, com os olhos fechados, é reconhecido pelo hemisfério direito, mas o paciente não consegue nomeá-lo, porque a linguagem está no esquerdo e a informação não atravessa. Nos casos mais dramáticos surge a apraxia diagonística, em que uma das mãos age contra a intenção declarada do paciente, desabotoando o que a outra abotoou.

AS MENINGES

Por fim, para finalizarmos este subcapítulo, temos as meninges, estruturas que revestem o encéfalo e a medula para servir de proteção. São três ao todo. A dura-máter é a mais externa e se divide em duas lâminas: a periósteа, que está em contato com o osso do crânio, e a meníngea, que está em contato com a aracnoide. Ela é a meninge inervada, e é esse detalhe que explica um dos fenômenos mais universais da medicina: a cefaleia não é dor do cérebro. O parênquima cerebral não possui receptores nociceptivos, e é por isso que existem cirurgias realizadas com o paciente acordado, manipulando o córtex sem que ele refira dor. A dor de cabeça vem da dura-máter, dos grandes vasos e dos seios venosos, inervados por ramos do trigêmeo, e o mecanismo envolve a ativação do sistema trigeminovascular com liberação de peptídeos vasoativos, entre eles o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina — cuja descoberta deu origem a uma classe inteira de medicamentos específicos para migrânea.

A aracnoide-máter situa-se entre a dura e a pia. Ela é uma meninge de arquitetura descontínua, atravessada pelo espaço subaracnóideo, por onde circula o líquor, e se fixa à pia através de colunas chamadas trabéculas aracnoides. A camada que se justapõe à dura é a barreira aracnoide, que fecha o espaço subaracnóideo e impede a passagem livre de substâncias. Uma característica funcional importante da aracnoide é sua capacidade de invaginar para dentro dos seios venosos durais, principalmente o seio sagital superior, formando as granulações ou vilosidades aracnoides, e é por elas que o líquor é reabsorvido para o sistema venoso. É esse o ponto final do trajeto do líquor, e é a fibrose dessas granulações, após hemorragia ou meningite, que causa hidrocefalia comunicante.

A última meninge é a pia-máter, que adere intimamente à superfície do encéfalo, acompanhando todos os giros e sulcos, e faz contato com os pés dos astrócitos, participando da interface entre o tecido nervoso e o líquor. Essas meninges também podem ser classificadas em dois grandes grupos: a paquimeninge, que é a dura-máter, e a leptomeninge, que compreende a aracnoide e a pia — e é esse o termo usado quando falamos de carcinomatose leptomeníngea e de realce leptomeníngeo na imagem, como no capítulo 4.

Vale reforçar que a dura-máter, ao se dobrar sobre si mesma, forma algumas estruturas que compartimentam a cavidade craniana. A foice do cérebro, ou falx cerebri, desce na linha média separando os dois hemisférios. A foice do cerebelo separa parcialmente os hemisférios cerebelares. E a tenda do cerebelo, ou tentório cerebelar, é a prega horizontal que separa o

compartimento supratentorial, com os hemisférios cerebrais, do infratentorial, com o cerebelo e o tronco. Mesmo com essa separação, graças ao corpo caloso mantemos a comunicação entre os hemisférios.

E essas pregas não são apenas divisórias anatômicas, elas definem por onde o encéfalo pode herniar quando a pressão aumenta, o que as torna centrais no capítulo 8. A herniação subfalcina empurra o giro do cíngulo por baixo da foice do cérebro e comprime a artéria cerebral anterior. A herniação uncal empurra o uncus do lobo temporal pela borda livre do tentório e comprime o terceiro nervo e o mesencéfalo, produzindo a midríase arreativa unilateral já descrita. A herniação central desloca o diencéfalo verticalmente para baixo. E a herniação das amígdalas cerebelares pelo forame magno comprime o bulbo e causa parada respiratória. O tentório é, nesse sentido, a estrutura que determina a sequência dos sinais na deterioração neurológica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Os três espaços e os três hematomas*

Cada intervalo entre as meninges é um espaço potencial, e cada um produz uma coleção com mecanismo, imagem e evolução próprios. Reconhecê-los pela imagem e pela história é uma das habilidades mais úteis do plantão.

Hematoma extradural, ou epidural: entre o osso e a dura-máter. Origem tipicamente arterial, por laceração da artéria meníngea média em fratura do osso temporal, que é fino na região escamosa. Como o sangue precisa descolar a dura do osso, ele fica contido pelas suturas e assume forma biconvexa, ou lenticular, na tomografia. A história clássica é o intervalo lúcido: trauma com perda breve de consciência, recuperação completa por minutos a horas, e depois deterioração rápida com cefaleia, vômitos, rebaixamento e midríase ipsilateral. É a emergência neurocirúrgica com melhor prognóstico quando drenada em tempo, e a pior tragédia quando o intervalo lúcido é interpretado como ausência de gravidade.

Hematoma subdural: entre a dura e a aracnoide. Origem venosa, por ruptura das veias que atravessam esse espaço para desembocar nos seios durais. Como não há barreira de sutura, o sangue se espalha amplamente e assume forma de crescente, côncava para o parênquima. Na forma aguda, associa-se a trauma grave e a lesão parenquimatosa subjacente, com prognóstico pior que o extradural. Na forma crônica, ocorre em idosos e em etilistas, cujo cérebro atrofiado estira essas veias, e o trauma pode ser mínimo ou não recordado; o quadro é arrastado, com cefaleia, confusão, alteração de marcha e déficit focal flutuante ao longo de semanas, e é um dos grandes imitadores de demência — e um dos poucos que se resolve com cirurgia.

Hemorragia subaracnóidea: dentro do espaço por onde circula o líquor. Causa espontânea mais frequente é a ruptura de aneurisma sacular. O quadro é a pior cefaleia da vida, de instalação súbita e explosiva, frequentemente com perda de consciência, vômitos, rigidez de nuca e fotofobia. O sangue se distribui pelas cisternas e sulcos na tomografia, e quando esta é normal e a suspeita permanece, a punção lombar mostra líquor hemorrágico que não clareia entre os tubos e, após centrifugação, xantocromia. Retomaremos essa doença em detalhe no capítulo 2.

CONEXÃO *Capítulos 2, 8 e 19*

A irrigação de cada território cortical descrito aqui, com a correlação entre artéria ocluída e síndrome clínica, é o assunto do capítulo 2. As herniações, os hematomas e o manejo da hipertensão intracraniana estão no capítulo 8. E a leitura tomográfica de cada uma dessas coleções, com os sinais que as diferenciam, está no capítulo 19.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

DISOUKY, A. et al. Human hippocampal neurogenesis in adulthood, ageing and Alzheimer's disease. Nature, v. 652, p. 1264-1273, 2026. DOI: 10.1038/s41586-026-10169-4.

BLUMENFELD, H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2021.

BORBÉLY, A. A. et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. Journal of Sleep Research, v. 25, p. 131-143, 2016.

BRANDÃO, M. L. As Bases Neurais do Comportamento. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2020.

CAMPBELL, W. W. DeJong: O Exame Neurológico. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOADSBY, P. J. et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiological Reviews, v. 97, p. 553-622, 2017.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

KANDEL, E. R. et al. Princípios de Neurociências. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M. Neuroanatomia Funcional. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.

MANTO, M. et al. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control. Cerebellum, v. 11, p. 457-487, 2012.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Anatomia Orientada para a Clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

POSTUMA, R. B. et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder. Brain, v. 142, p. 744-759, 2019.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

SAPER, C. B.; FULLER, P. M. Wake-sleep circuitry: an overview. Current Opinion in Neurobiology, v. 44, p. 186-192, 2017.

SCHULTZ, W. Dopamine reward prediction error coding. Dialogues in Clinical Neuroscience, v. 18, p. 23-32, 2016.

SCHWARCZ, R. et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. Nature Reviews Neuroscience, v. 13, p. 465-477, 2012.

SQUIRE, L. R.; DEDE, A. J. Conscious and unconscious memory systems. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, v. 7, 2015.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

XIE, L. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science, v. 342, p. 373-377, 2013.

CAPÍTULO 2

Anatomia Vascular

ABORDAREMOS NESTE capítulo toda a anatomia vascular relacionada principalmente ao telencéfalo, citando a anatomia vascular periférica como referência, a composição histológica das artérias e veias, os problemas decorrentes da oclusão de cada artéria responsável pela irrigação cerebral, e detalharemos o processo fisiopatológico da oclusão, passando pela aterosclerose, pela isquemia, pelo infarto, pela necrose e pelos aneurismas. E há uma razão para este capítulo vir logo depois da neuroanatomia: o encéfalo é o órgão mais dependente de fluxo contínuo de todo o corpo. Ele representa cerca de dois por cento do peso corporal e consome em torno de vinte por cento do oxigênio e vinte e cinco por cento da glicose de que dispomos, e praticamente não armazena nada. Interrompa o fluxo por dez segundos e o paciente perde a consciência; por cinco minutos e a lesão é definitiva. Toda a neurologia vascular decorre dessa margem estreitíssima.

APROFUNDANDO *Por que o cérebro precisa de fluxo constante e como ele se protege*

O fluxo sanguíneo cerebral normal é de aproximadamente cinquenta mililitros por cem gramas de tecido por minuto, e existe uma escala de consequências conforme ele cai que organiza toda a fisiopatologia do acidente vascular. Abaixo de cerca de vinte mililitros, a atividade elétrica cessa e o neurônio deixa de funcionar, mas permanece vivo: é o tecido silencioso e recuperável. Abaixo de aproximadamente dez a doze mililitros, as bombas de membrana falham e a morte celular se instala.

Entre esses dois limites está o conceito mais importante de toda a neurologia vascular: a penumbra isquêmica. É o tecido que já parou de funcionar mas ainda não morreu, mantido por circulação colateral marginal. Ele é a razão pela qual existe déficit neurológico reversível, e é o alvo de todo o tratamento agudo do acidente vascular isquêmico — reperfundir não ressuscita o núcleo já infartado, resgata a penumbra. E como ela morre progressivamente ao longo de horas, nasce a frase que resume a urgência: tempo é cérebro.

O cérebro se protege por três mecanismos. O primeiro é a autorregulação: entre uma pressão arterial média de aproximadamente sessenta e cento e cinquenta milímetros de mercúrio, as arteríolas cerebrais se contraem quando a pressão sobe e se dilatam quando desce, mantendo o fluxo praticamente constante. Fora dessa faixa, o fluxo passa a acompanhar passivamente a pressão. No hipertenso crônico, a curva se desloca para a direita, e é por isso que ele tolera pressões altas mas sofre isquemia com pressões que seriam normais para outra pessoa — a razão pela qual baixar a pressão rápido demais em um paciente com acidente vascular agudo é perigoso.

O segundo é a reatividade ao dióxido de carbono: a hipercapnia dilata os vasos cerebrais e a hipocapnia os contrai. É o mecanismo mais potente e mais rápido de que dispomos, e é ele que fundamenta a hiperventilação como medida de emergência na hipertensão intracraniana,

discutida no capítulo 8 — e também por que ela só pode ser breve, já que a vasoconstrição excessiva produz isquemia.

O terceiro é a circulação colateral, e é ela que o polígono de Willis existe para garantir.

HISTOLOGIA DOS VASOS

Como este livro é voltado para a neurologia, não iremos nos aprofundar detalhadamente em todas as artérias e veias, porém o básico é necessário. Toda artéria e veia é composta principalmente por três camadas. A túnica íntima é a camada mais interna, formada pelo endotélio e por uma fina camada subendotelial, e é onde ocorrem as trocas de moléculas. A túnica média é responsável pela integridade e pela elasticidade do vaso, sendo rica em fibras elásticas, colágeno e células musculares lisas, e é nela e na íntima que se desenvolve a aterosclerose. E a túnica adventícia é a camada mais externa, composta por tecido conjuntivo, servindo como capa final e contendo os vasos que nutrem a parede dos vasos maiores, os vasa vasorum, além de terminações nervosas. Vale ressaltar que a principal responsável pela elasticidade e pela complacência é a túnica média.

No geral a divisão em camadas é essa, porém há diferenças importantes entre os vasos de grande calibre, como artérias e veias, e os de pequeno calibre, como arteríolas, vênulas e capilares. Quanto menor o diâmetro, mais reduzidas as camadas, e no capilar resta apenas o endotélio sobre uma membrana basal. Vale uma ressalva para uma célula extremamente importante: o pericito.

Presentes principalmente nos capilares, os pericitos têm a função de fornecer estabilidade e de participar da angiogênese. Quando um capilar é lesado, é preciso haver regeneração, e é aqui que os pericitos entram, proliferando e dando sustentação durante a formação do novo vaso. O diabetes e a isquemia crônica afetam a função dos pericitos, e o resultado é a incapacidade de realizar angiogênese adequada para revascularizar regiões previamente lesadas. No sistema nervoso central, os pericitos têm um papel adicional e específico: junto com o endotélio e os pés dos astrócitos, eles compõem a unidade neurovascular e participam da manutenção da barreira hematoencefálica, além de mediar o acoplamento neurovascular, ou seja, o ajuste fino do fluxo local conforme a atividade neuronal daquela região. É por isso que a perda de pericitos, como ocorre no diabetes e no envelhecimento, contribui para a falência da barreira e para a doença de pequenos vasos.

Podemos nos questionar sobre a gravidade: afinal, como o sangue retorna ao coração sem ficar preso em certas regiões do corpo? Descer do coração faz sentido, porque está a favor da gravidade, mas e para subir de volta? A resposta é simples: existem pequenas válvulas dentro das veias, que impedem que o sangue retorne da panturrilha para o pé, por exemplo, e fique preso em segmentos inferiores. Quando os músculos ao redor se contraem, eles comprimem a veia e empurram o sangue para cima, e as válvulas garantem que ele só vá nessa direção — é o que se chama de bomba muscular da panturrilha. Por isso, ao ficarmos muito tempo sentados ou em pé na mesma posição, é recomendável fazer contrações sequenciais da panturrilha para auxiliar o retorno. Lesões dessas válvulas causam veias varicosas, em que o sangue fica estagnado.

E há uma exceção anatômica que importa muito em neurologia, já mencionada no capítulo 1: os plexos venosos vertebrais e os seios venosos durais não possuem válvulas. É essa ausência que permite a inversão de fluxo com o aumento da pressão intratorácica ou intra-abdominal, e é

ela que explica a disseminação de metástases da pelve diretamente para a coluna e a possibilidade de tromboflebite séptica da face progredir para o seio cavernoso.

Sobre a anatomia periférica, o que precisamos lembrar é que da aorta partem a artéria subclávia e a artéria carótida comum de cada lado. Da subclávia sai uma artéria menor que sobe pela região posterior do pescoço atravessando os forames transversários das vértebras cervicais, a artéria vertebral. Na região anterior, a carótida comum se bifurca em carótida externa, que irriga a face e o couro cabeludo, e carótida interna, que segue direto para o canal carotídeo sem emitir nenhum ramo no pescoço. Essa característica da carótida interna é um detalhe anatômico útil na prática: a ausência de ramos cervicais é justamente o que permite identificá-la com segurança em uma angiografia e em uma dissecção cirúrgica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Onde procurar a doença antes de ela chegar ao cérebro*

O exame vascular de um paciente com risco de acidente vascular cerebral leva três minutos e deve ser feito sempre.

Ausculte as carótidas na borda do esternocleidomastóideo, procurando sopro sistólico — lembrando que um sopro indica turbulência e não define o grau de estenose, e que estenoses muito graves podem ser silenciosas, porque o fluxo é tão reduzido que não gera turbulência.

Meça a pressão arterial nos dois braços. Uma diferença maior que quinze a vinte milímetros de mercúrio sugere estenose ou oclusão de subclávia, e essa é a chave para a síndrome do roubo da subclávia: com a subclávia ocluída proximalmente, o braço passa a se abastecer pela artéria vertebral em fluxo invertido, roubando sangue da circulação posterior. O quadro é característico — tontura, diplopia, escurecimento visual e desequilíbrio desencadeados pelo uso do braço, como ao pentear o cabelo ou pintar uma parede.

Palpe os pulsos periféricos nos quatro membros e procure sinais de doença arterial periférica, que é marcador de doença aterosclerótica difusa: pele fina e brilhante, perda de pelos, unhas espessadas, temperatura reduzida, enchimento capilar lento e ausência de pulso pedioso ou tibial posterior.

Ausculte o coração buscando fibrilação atrial, que é a arritmia mais importante em neurologia vascular, e sopros de valvopatia. Um pulso irregularmente irregular em um paciente com déficit focal súbito muda o raciocínio inteiro para embolia cardíaca.

No fundo de olho, procure êmbolos de colesterol nas arteríolas retinianas, as placas de Hollenhorst, que são brilhantes e refringentes, e sinais de retinopatia hipertensiva e diabética — a retina é o único lugar do corpo onde vemos artérias diretamente, e o que se vê nela é um retrato do que está acontecendo nas arteríolas cerebrais.

ISQUEMIA: A CASCATA DENTRO DA CÉLULA

Antes de adentrarmos a vascularização cerebral, vamos falar de alguns conceitos sobre como as artérias e veias podem ser afetadas. Primeiro, a isquemia, que é a redução ou a falta de aporte sanguíneo, e portanto de oxigênio e de glicose, a uma região. Esse conceito é de grande importância quando nos lembramos da fisiologia celular: ao perder o aporte de oxigênio, a célula passa a depender da glicólise anaeróbica, cujo rendimento energético é aproximadamente quinze a dezesseis vezes menor, quando comparado ao rendimento total da oxidação aeróbia da glicose e cujo produto final é o lactato, que se acumula e reduz o pH local, levando à acidose.

Essa acidose e, principalmente, a queda do ATP, desencadeiam uma cascata dentro da célula que vale detalhar com precisão, porque é ela o mecanismo final comum da lesão isquêmica em qualquer órgão. O primeiro dominó a cair é a bomba de sódio e potássio, que consome a maior parte do ATP da célula. Sem ATP, ela para: o sódio deixa de ser expulso e se acumula no citoplasma, arrastando água por osmose, e a célula incha — é o edema citotóxico, o primeiro achado detectável na ressonância por difusão.

O segundo evento decorre da acidose. O acúmulo de hidrogênio ativa o trocador de sódio e hidrogênio da membrana, que é um mecanismo de defesa: ele expulsa hidrogênio para conter a acidose, mas em troca traz mais sódio para dentro. Ou seja, a célula troca acidose por sobrecarga de sódio. E é aí que ocorre o passo mais destrutivo: com sódio intracelular altíssimo, o trocador de sódio e cálcio, que normalmente expulsa cálcio usando o gradiente de sódio, passa a funcionar em modo reverso, expulsando sódio e importando cálcio.

O cálcio intracelular é o executor da morte celular. Ele ativa fosfolipases, que degradam as membranas; proteases e calpaínas, que destroem o citoesqueleto; endonucleases, que fragmentam o DNA; e a óxido nítrico sintase, gerando radicais livres e peroxinitrito. Simultaneamente, o neurônio despolarizado libera glutamato e os astrócitos, também sem ATP, deixam de recaptá-lo, então o glutamato se acumula na fenda, abre receptores NMDA e permite ainda mais entrada de cálcio — é a excitotoxicidade, que fecha o círculo. E há um último golpe, aparentemente paradoxal: quando o fluxo é restabelecido, a chegada de oxigênio a mitocôndrias danificadas gera uma explosão de radicais livres, o que se chama lesão de reperfusão.

Outro efeito da falência das bombas é a saída de potássio da célula para o interstício. Localmente isso contribui para a despolarização em massa do tecido, o fenômeno de disseminação da onda de despolarização que amplia a área de lesão. Sistemicamente, em isquemias extensas e em rabdomiólise, o potássio liberado eleva o potássio sérico, e vale entender esse efeito porque ele é uma das causas de morte súbita nesses quadros.

APROFUNDANDO *O que a hipercalemia faz com o coração, passo a passo*

O potássio determina o potencial de repouso da célula, como vimos no capítulo 1. Quando o potássio extracelular sobe, o gradiente entre dentro e fora diminui, e o potencial de repouso se torna menos negativo, ou seja, a célula fica parcialmente despolarizada. Isso tem dois efeitos em sequência, e eles são opostos.

Na fase inicial, com elevação moderada, o potencial de repouso se aproxima do limiar, e por isso a célula fica mais fácil de excitar. No eletrocardiograma isso aparece como ondas T altas, apiculadas e de base estreita, o achado mais precoce, e clinicamente pode haver aumento da excitabilidade.

Na fase avançada, com elevação maior, a despolarização sustentada mantém os canais de sódio voltagem-dependentes no estado inativado — e, como vimos no capítulo 1, um canal inativado não abre por mais forte que seja o estímulo. O resultado é o oposto: a excitabilidade despenca. No eletrocardiograma, a condução se torna lenta e progressivamente desorganizada: o intervalo PR alarga, a onda P se achata e desaparece, o QRS alarga até se fundir com a onda T formando o padrão de onda sinusoidal, e daí para a assistolia ou a fibrilação ventricular.

Clinicamente, portanto, o paciente pode evoluir de taquiarritmia para bradicardia grave e parada, e é por isso que a hipercalemia é uma das poucas emergências metabólicas em que o

eletrocardiograma vale mais que o laboratório para decidir a urgência do tratamento. O manejo segue exatamente essa fisiologia: cálcio intravenoso para estabilizar a membrana e restaurar a diferença entre repouso e limiar, insulina com glicose e beta-agonista inalatório para empurrar potássio para dentro das células, e diálise ou resina para removê-lo do corpo.

Vale a ressalva de que esse é um cenário extremo; a maior parte das isquemias focais, inclusive as cerebrais, evolui para infarto e necrose locais sem produzir hipercalemia sistêmica relevante. O mecanismo foi detalhado aqui porque ele é o mesmo que aparece na rabdomiólise, na síndrome de lise tumoral vista no capítulo 4 e nas intoxicações discutidas no capítulo 6.

INFARTO E NECROSE

Caso a isquemia perdure de maneira aguda e total, evoluímos para o infarto, que é quando o aporte de oxigênio cessa completamente e a célula começa a sofrer lesões irreversíveis da sua estrutura. Dependendo da região afetada, o paciente pode evoluir a óbito — imagine o coração ou o encéfalo sem oxigênio por minutos, um cenário incompatível com a vida. Caso o infarto persista, evoluímos para a necrose, que é a degeneração morfológica do tecido morto, e o tipo de necrose depende da composição do órgão afetado.

No encéfalo teremos necrose liquefativa, e a razão é dupla: o tecido nervoso é rico em lipídios e pobre em estroma fibroso de sustentação, e a micróglia e os neutrófilos que chegam liberam grande quantidade de enzimas lisossômicas. O tecido literalmente se dissolve, e semanas depois o que resta é uma cavidade preenchida por líquido, delimitada por uma cicatriz de astrócitos reativos — motivo pelo qual uma área de infarto cerebral antigo aparece na tomografia como uma região escura, com densidade de líquido. Já o coração, rico em proteínas estruturais, mantém sua arquitetura por mais tempo: mesmo depois de a célula perder a integridade da membrana, o excesso de proteínas desnaturadas preserva o contorno do tecido, que fica com aspecto firme e opaco, e por isso chamamos essa necrose de coagulativa.

A depender do vaso e do órgão afetados, teremos também cores diferentes. Em órgãos com circulação arterial única e terminal, ou seja, sem colateralização, a oclusão arterial produz um infarto anêmico, de cor pálida, porque não há fluxo residual para extravasar sangue no tecido morto. Já quando a oclusão é venosa, impedindo a drenagem enquanto a entrada arterial continua, ou quando o órgão tem dupla irrigação e tecido frouxo, o infarto é hemorrágico, inicialmente de cor arroxeada e depois tendendo ao marrom pelo acúmulo de hemossiderina, que é o ferro armazenado a partir da degradação da hemoglobina.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A cronologia do infarto cerebral na imagem*

Saber em que fase evolutiva está uma lesão permite datá-la, o que muda a conduta e responde à pergunta mais comum do plantão: esse déficit é de hoje ou é antigo?

Primeiras horas: a tomografia pode estar normal, e isso não afasta o diagnóstico. Os sinais precoces são subtis e devem ser procurados ativamente — perda da diferenciação entre substância cinzenta e branca, apagamento dos sulcos por edema, hipoatenuação do núcleo lentiforme e o sinal da artéria cerebral média hiperdensa, que é o trombo visível dentro do vaso. Na ressonância, a sequência de difusão já mostra restrição nos primeiros minutos, porque o edema citotóxico descrito acima aparece antes de qualquer alteração estrutural.

Primeiros dias: o edema atinge o pico entre o terceiro e o quinto dia, e é nesse período que ocorre o risco de transformação maligna, com desvio de linha média e herniação. A lesão fica francamente hipodensa e bem delimitada.

Segunda e terceira semanas: fase do efeito de névoa, em que a lesão pode parecer menos evidente porque o edema regrediu e há infiltrado celular e neovascularização, e o realce ao contraste é máximo — o que pode confundir com tumor ou abscesso se a história não for conhecida.

A partir de um mês: liquefação completa com cavidade de densidade líquida, retração do parênquima, alargamento do sulco vizinho e dilatação compensatória do ventrículo adjacente. É a assinatura de lesão antiga e definitiva.

Transformação hemorrágica: suspeite diante de deterioração neurológica súbita após alguns dias, sobretudo em infartos grandes, cardioembólicos ou após trombólise. É a reperfusão de um leito capilar já danificado.

ATEROSCLEROSE

Quando discutimos acidentes vasculares, duas doenças são as mais comuns: a aterosclerose e o aneurisma. Falaremos de cada uma individualmente, sendo os aneurismas detalhados após o polígono de Willis. Comecemos pela aterosclerose.

Todo processo de aterosclerose tende à isquemia, e nos piores quadros a uma isquemia total e persistente. A aterosclerose envolve um processo complexo com participação das células do sangue. Em geral, quando há lesão ou disfunção do endotélio da túnica íntima — seja por hipertensão, tabaco, dislipidemia, diabetes, processos inflamatórios crônicos ou apenas pelo estresse de cisalhamento em bifurcações —, o endotélio deixa de ser uma superfície lisa e antitrombótica e passa a ser permeável e adesivo. Quando partículas carregadas de lipídios, como o LDL, rico em colesterol, passam pela região, elas penetram e ficam retidas no espaço subendotelial. Diferente dos triglicerídeos, que são rapidamente utilizados como fonte energética, o colesterol retido ali não é metabolizado e permanece preso na íntima.

Nesse ambiente, o LDL retido sofre oxidação por radicais livres, transformando-se em LDL oxidado, uma partícula que o organismo não reconhece mais como própria. O monócito que passa pela região é atraído, adere ao endotélio por meio de moléculas de adesão como as selectinas e as integrinas, migra para a íntima e se diferencia em macrófago, liberando interleucinas que recrutam mais células — IL-1, IL-6, TNF-alfa e interferon-gama. O macrófago então fagocita o LDL oxidado, porém não consegue degradar todo aquele colesterol, ficando repleto de gotículas lipídicas, perdendo a função fagocítica e se tornando o que chamamos de célula espumosa. O problema é que quanto mais macrófagos chegam, mais a placa de ateroma cresce em volume. E as células musculares lisas da túnica média, ao identificarem essa estrutura agressora, migram para a íntima e produzem colágeno e matriz para envolver toda essa gordura dentro de uma cápsula fibrosa rígida.

APROFUNDANDO *Por que o macrófago não sabe parar de comer*

Existe um detalhe molecular que explica por que a célula espumosa se forma, e ele é elegante. Toda célula do corpo capta LDL pelo receptor de LDL, e esse receptor tem um mecanismo de

retroalimentação: quando o colesterol intracelular sobe, a célula reduz a expressão do receptor e para de captar. É um termostato perfeito.

O macrófago, porém, não usa o receptor de LDL para captar o LDL oxidado. Ele usa receptores de varredura, principalmente o CD36 e o SR-A, cuja função original é reconhecer padrões moleculares alterados, como restos de células mortas e patógenos. E esses receptores não têm retroalimentação pelo colesterol intracelular. O macrófago, portanto, continua ingerindo LDL oxidado indefinidamente, sem nenhum sinal que o faça parar, até se tornar uma célula inchada de lipídios e funcionalmente inútil.

É por isso que a placa cresce: não porque existe colesterol demais no sangue apenas, mas porque a célula encarregada de limpar aquele material não tem freio. E é por isso que o mecanismo de saída importa tanto — a célula espumosa só consegue se desfazer do colesterol exportando-o por transportadores da membrana, principalmente o ABCA1, que o entrega a partículas de HDL nascentes, iniciando o chamado transporte reverso do colesterol.

Vale acrescentar um dado que fecha o raciocínio molecular: a proteína PCSK9 é a que marca o receptor de LDL para degradação depois que ele internaliza a partícula, impedindo sua reciclagem. Bloquear a PCSK9 faz o receptor voltar à membrana e continuar retirando LDL do plasma — e é exatamente esse o mecanismo dos inibidores de PCSK9, uma das classes mais potentes de redução de LDL disponíveis hoje.

Agora que entendemos o que acontece dentro do vaso, vamos ao ambiente inflamatório. A IL-6 liberada no início estimula o fígado a produzir proteína C reativa, que amplifica o recrutamento de novas células inflamatórias para o local. Nesse cenário, os linfócitos T presentes na placa liberam interferon-gama, que produz dois efeitos simultâneos e desastrosos para a estabilidade daquela estrutura: inibe as células musculares lisas, reduzindo a síntese de colágeno que sustenta a cápsula, e estimula os macrófagos a secretarem metaloproteinases de matriz, enzimas que digerem ativamente o colágeno já depositado. Ou seja, a cápsula para de ser reforçada e passa a ser demolida, e a placa se torna vulnerável.

O dano persistente pode então causar a ruptura da placa, e aqui está o evento que transforma uma doença crônica de décadas em uma emergência de minutos. Imagine a situação: temos um vaso com endotélio danificado, muito colesterol acumulado e células lesadas que produziram grande quantidade de fator tecidual, tudo isso contido dentro da cápsula fibrosa. Quando a cápsula se rompe, todo esse conteúdo é exposto ao sangue circulante. O colágeno subendotelial exposto ativa as plaquetas, que aderem, se agregam e formam o tampão inicial, e o fator tecidual liberado dispara a cascata de coagulação pela via extrínseca, gerando trombina e fibrina em quantidade enorme. O resultado é um trombo que pode ocluir imediatamente todo o lúmen daquela artéria. E o material lipídico do interior da placa pode se desprender em fragmentos, os êmbolos de colesterol, que viajam distalmente e ocluem artérias menores em outros territórios.

Daí decorre a lógica do tratamento, e vale precisá-la. O objetivo central é evitar a ruptura, e isso se consegue reduzindo o LDL de forma agressiva, o que retira o substrato que alimenta a placa e permite que ela se estabilize com uma cápsula mais espessa e menos inflamada. Os fármacos que fazem isso são, em primeira linha, as estatinas, que inibem a enzima HMG-CoA redutase e, com isso, reduzem a síntese hepática de colesterol e aumentam a expressão de receptores de LDL, retirando a partícula do plasma; a elas se somam a ezetimiba, que inibe a absorção intestinal, e os inibidores de PCSK9. As estatinas têm ainda efeitos independentes da redução lipídica, chamados pleiotrópicos, incluindo melhora da função endotelial e redução da

inflamação da placa, com queda mensurável da proteína C reativa. Vale a ressalva de que elevar o HDL farmacologicamente, embora faça sentido pelo raciocínio do transporte reverso, não se traduziu em redução de eventos nos estudos clínicos — um bom exemplo de que um mecanismo plausível não substitui o desfecho medido.

Some-se a isso o controle dos fatores que agridem o endotélio, ou seja, pressão arterial, glicemia e cessação do tabagismo, e a antiagregação plaquetária, que não impede a ruptura mas reduz a chance de que ela gere um trombo oclusivo. Nos casos de estenose crítica, indica-se a revascularização, com colocação de stent, que é uma malha metálica que mantém o lúmen aberto, ou cirurgia. E vale explicar por que a vasodilatação natural falha nesse cenário: o óxido nítrico, que é o principal vasodilatador local, é produzido pelo próprio endotélio a partir da arginina pela enzima óxido nítrico sintase endotelial. Um endotélio disfuncional produz menos óxido nítrico, e a placa ainda cria uma barreira física entre o endotélio e a musculatura lisa. O resultado é que o vaso doente não apenas está estreitado, ele perde a capacidade de dilatar quando o tecido pede mais fluxo — e essa disfunção endotelial é, na verdade, o primeiro estágio da doença, detectável anos antes de qualquer placa visível.

ANALOGIA *A tubulação e o depósito na parede*

Pense em um encanamento antigo de uma casa. Com os anos, acumula-se um depósito calcário na parede interna do tubo, estreitando o lúmen. Enquanto o depósito é liso e aderido, a água passa — mais devagar, com menos pressão no chuveiro, mas passa. É a angina estável e a claudicação intermitente: sintoma apenas quando se exige mais fluxo.

Agora imagine que parte desse depósito é mole por dentro, com uma casca fina por fora, e que essa casca se rompe. Não é o estreitamento gradual que causa o desastre — é o fragmento solto que desce pela tubulação e entala em um cano mais estreito, somado à sujeira que a água encontra na superfície bruta exposta e que faz coagular tudo ali. O tubo que estava oitenta por cento estreitado e estável pode viver décadas; o que estava quarenta por cento estreitado com uma casca fina pode fechar em dois minutos.

Essa analogia carrega a lição clínica mais contraintuitiva da aterosclerose: a maior parte dos infartos não acontece nas placas mais obstrutivas, acontece nas placas mais instáveis, que frequentemente são menores e não causavam sintoma nenhum. É por isso que o tratamento não visa apenas desobstruir o que está estreito, e sim estabilizar tudo que está inflamado — e é por isso que um paciente pode ter um cateterismo mostrando lesões moderadas e sofrer um infarto na semana seguinte.

O POLÍGONO DE WILLIS

Agora que entendemos a aterosclerose, vamos ao polígono de Willis e às artérias de cada região. O encéfalo é irrigado por dois sistemas que se encontram na base do crânio, e essa dupla origem é a chave de tudo. O sistema anterior, ou carotídeo, é formado pelas duas artérias carótidas internas, e o sistema posterior, ou vertebrobasilar, pelas duas artérias vertebrais, que se unem na face anterior da ponte formando a artéria basilar.

A montagem do círculo é a seguinte. Cada carótida interna, ao entrar no crânio e atravessar o seio cavernoso, emite a artéria oftálmica e a artéria coroidea anterior, e então se bifurca em artéria cerebral anterior e artéria cerebral média. As duas cerebrais anteriores são unidas na linha média pela artéria comunicante anterior, fechando a porção da frente do círculo. Cada carótida interna

emite ainda uma artéria comunicante posterior, que segue para trás e se une à artéria cerebral posterior correspondente. Do outro lado do sistema, a basilar sobe pela face anterior do tronco, emite as artérias cerebelares e as artérias pontinas e, no seu topo, bifurca-se nas duas artérias cerebrais posteriores. O resultado é um anel fechado na base do encéfalo, conectando os dois lados e conectando a frente com o fundo.

A função desse anel é exclusivamente de segurança. Em condições normais, o sangue de cada carótida vai para o seu próprio hemisfério e não se mistura, porque as pressões são equivalentes e não há gradiente que force fluxo pelas comunicantes. Mas se uma carótida for ocluída lentamente, o gradiente se estabelece e o hemisfério afetado passa a ser abastecido pelo lado contralateral através da comunicante anterior, e pela circulação posterior através da comunicante posterior. É por isso que existem pacientes com oclusão completa e crônica de uma carótida interna que são assintomáticos, e é também por isso que a oclusão súbita da mesma artéria é devastadora: a colateral existe, mas precisa de tempo para se desenvolver funcionalmente.

Vale um dado epidemiológico com enorme consequência prática: o polígono é completo e simétrico em menos da metade das pessoas. Variações anatômicas são a regra — comunicantes hipoplásicas ou ausentes, cerebral posterior originando-se diretamente da carótida em vez da basilar, o que se chama origem fetal da cerebral posterior. Essas variações explicam por que dois pacientes com a mesma oclusão podem ter desfechos completamente diferentes, e é por isso que a angiotomografia ou a angiorressonância fazem parte da investigação: não basta saber qual vaso fechou, é preciso saber que colaterais aquele paciente tem.

APROFUNDANDO *As zonas de fronteira e os infartos por hipotensão*

Existe um território que não pertence a nenhuma artéria e pertence às duas: a zona de fronteira, ou zona de transição, que é a faixa de tecido situada no limite entre dois territórios arteriais, irrigada pelos ramos terminais e mais finos de cada um. São regiões de perfusão marginal por definição, porque estão no fim da linha dos dois sistemas.

Existem duas fronteiras principais. A cortical, entre a cerebral anterior e a média, e entre a média e a posterior, forma uma faixa em arco na convexidade do hemisfério. E a profunda, entre os ramos perfurantes profundos e os ramos corticais penetrantes, na substância branca periventricular.

O que caracteriza o infarto de fronteira é que ele não decorre de oclusão de vaso, e sim de queda global de perfusão: parada cardíaca, choque, hipotensão intraoperatória, estenose carotídea grave associada a um episódio hipotensivo. O sangue que chega é suficiente para os territórios centrais e insuficiente para os confins.

O resultado clínico é característico e muito reconhecível quando se sabe procurá-lo. O infarto da fronteira cortical entre anterior e média atinge a representação do ombro e do quadril no homúnculo, poupando face e mão, e produz a síndrome do homem no barril — fraqueza proximal dos quatro membros com força distal preservada, um padrão que parece muscular ou medular e é vascular. Os infartos da fronteira profunda produzem lesões em rosário na substância branca periventricular, alinhadas em paralelo ao ventrículo.

E a lição prática é grande: diante de um paciente com déficit neurológico após cirurgia cardíaca, parada cardiorrespiratória ou sepse com hipotensão, a topografia esperada não é um território arterial, é a fronteira entre eles.

SÍNDROMES POR TERRITÓRIO ARTERIAL

Falaremos agora do problema da oclusão de cada artéria ou do impedimento do seu fluxo, seja por aterosclerose, por embolia ou por hemorragia que comprima e impeça o fluxo de chegar à região que aquela artéria deveria irrigar.

Artéria cerebelar posteroinferior

Em geral, a oclusão de qualquer artéria que irrigue o cerebelo causa ataxia, a marcha do bêbado, com dificuldade para deambular e queda para o lado afetado. Como as três cerebelares compartilham esse sintoma, vale saber diferenciá-las. A oclusão da posteroinferior causa vertigem intensa por afetar os núcleos vestibulares no bulbo lateral, e o paciente cursa com disfagia, disartria, soluços incoercíveis e síndrome de Horner ipsilateral, ou seja, miose, ptose palpebral e anidrose. Esse é exatamente o quadro da síndrome de Wallenberg, descrita em detalhe no subcapítulo 1.2, e vale reter o seu achado mais característico: a anestesia térmico-dolorosa cruzada, com perda na hemiface do lado da lesão e no hemicorpo do lado oposto, sem qualquer fraqueza.

Artéria cerebelar anteroinferior

No ramo anteroinferior, o que nos diferencia é que dele parte a artéria labiríntica, que irriga o ouvido interno. Então, além de vertigem e ataxia, o paciente apresenta surdez súbita ipsilateral e paralisia facial periférica, por acometimento do sétimo e do oitavo pares na sua emergência no sulco bulbopontino. A associação de vertigem com perda auditiva súbita e paralisia facial em um paciente com fatores de risco vascular é a assinatura desse território, e é um cenário em que se costuma pensar primeiro em labirintite — erro de consequências graves, porque se trata de um infarto de tronco.

Artéria cerebelar superior

No ramo superior, o paciente geralmente não apresenta vertigem intensa nem disfagia. O que domina é ataxia grave de marcha e dismetria dos membros ipsilaterais, e dependendo da extensão da oclusão pode haver acometimento do trato espinotalâmico na sua passagem pelo tegmento, com perda contralateral de dor e temperatura. Some-se a possibilidade de paralisia do olhar vertical e de tremor por acometimento das conexões do núcleo rubro.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O infarto cerebelar que mata em horas*

Vale repetir aqui, porque é a armadilha mais perigosa de todo este capítulo: o risco do infarto cerebelar não é o déficit cerebelar, é o espaço. A fossa posterior é um compartimento pequeno e rígido, e o cerebelo edemaciado nas primeiras quarenta e oito a setenta e duas horas comprime o quarto ventrículo, causando hidrocefalia aguda, e desloca as amígdalas cerebelares para o forame magno, comprimindo o bulbo.

Sinais de alarme que indicam necessidade de intervenção neurocirúrgica imediata: rebaixamento progressivo do nível de consciência, cefaleia occipital em piora, vômitos incoercíveis, rigidez de nuca de instalação nova, torcicolo, hipertensão com bradicardia e alteração do padrão respiratório.

Todo paciente com infarto cerebelar extenso deve ser monitorizado em ambiente que permita intervenção rápida, e a conduta pode incluir derivação ventricular externa e craniectomia

descompressiva suboccipital — um dos procedimentos com melhor relação entre risco e benefício de toda a neurocirurgia vascular, capaz de devolver ao paciente uma vida funcional normal em um quadro que sem cirurgia seria fatal.

Artéria cerebral posterior

Chegamos às cerebrais. A artéria cerebral posterior irriga o lobo occipital, a face inferior e medial do lobo temporal, incluindo o hipocampo, e emite ramos profundos para o tálamo e o mesencéfalo. Sua oclusão cursa principalmente com perda de campo visual, tipicamente hemianopsia homônima contralateral com preservação macular, porque o polo occipital recebe colateral da cerebral média. E como o hipocampo pertence a esse território, a oclusão pode produzir amnésia anterógrada, o que é particularmente marcante quando bilateral.

No trajeto proximal da cerebral posterior estão as artérias talamoperfurantes e talamogeniculadas. Se elas são ocluídas, teremos infarto talâmico, e o paciente pode desenvolver a síndrome talâmica de Déjerine-Roussy, descrita no subcapítulo 1.4: hemianestesia inicial seguida, semanas depois, por dor central excruciante no hemicorpo anestesiado, com alodinia. É uma dor que não responde a opioides, porque não há nociceptor sendo ativado — a lesão é na via que interpreta a dor. Por isso, o tratamento é feito com moduladores da excitabilidade neuronal e da via descendente: gabapentina e pregabalina, que agem na subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio pré-sinápticos, e antidepressivos tricíclicos e duais, que potenciam a via serotoninérgica e noradrenérgica descendente discutida no capítulo 1.1.

Caso haja oclusão bilateral das cerebrais posteriores, tipicamente por embolia no topo da basilar, o paciente apresenta cegueira cortical, e em uma parcela dos casos surge a síndrome de Anton: ele está cego e nega a cegueira, confabulando descrições visuais do ambiente. As pupilas reagem normalmente à luz, porque o arco reflexo pré-tectal está intacto, e é justamente esse contraste entre pupilas normais e ausência total de visão que localiza a lesão no córtex.

Artéria coroidea anterior

A artéria coroidea anterior é um ramo direto da carótida interna, e a sua oclusão produz uma tríade peculiar e muito característica, porque ela irriga três estruturas funcionalmente puras e vizinhas: o braço posterior da cápsula interna, o trato óptico e parte do tálamo e do globo pálido. O resultado é perda motora, perda sensitiva e perda visual contralaterais, todas densas e todas isoladas. O paciente fica hemiplégico, hemianestesiado e hemianópsico, e ainda assim não apresenta afasia, negligência, alteração cognitiva ou alteração de comportamento, porque nenhum córtex de associação foi atingido. É o exemplo mais puro de que o volume da lesão importa muito menos que a densidade funcional do território atingido.

Artéria cerebral média

Caso haja oclusão da cerebral média, teremos os sintomas mais clássicos e mais frequentes de acidente vascular cerebral, porque ela é a continuação mais direta do fluxo da carótida interna e, por isso, o destino preferencial dos êmbolos. Seu território abrange a convexidade lateral do hemisfério: a maior parte do córtex motor e sensitivo correspondente à face e ao membro superior, as áreas de linguagem no hemisfério dominante, o córtex auditivo e a região parietal de atenção espacial.

Então podemos esperar: hemiparesia e hemi-hipoestesia contralaterais com predomínio em face e membro superior, poupando relativamente o membro inferior; desvio do olhar conjugado para o lado da lesão; hemianopsia homônima contralateral; e, se o hemisfério acometido for o dominante, afasia, que pode ir da fala arrastada e escassa até a afasia global, com perda completa da expressão e da compreensão. Se o hemisfério for o não dominante, o quadro inclui heminegligência e anosognosia, com o paciente ignorando o lado esquerdo do corpo e do espaço e negando o próprio déficit.

Sobre o desvio da rima labial, vale explicar com cuidado porque é fonte constante de confusão. A paralisia é contralateral à lesão: em um acidente vascular de cerebral média direita, a musculatura da hemiface esquerda é a que perde força. Como o lado esquerdo está flácido e o direito continua tracionando normalmente, o resultado visível é que a comissura labial é puxada para a direita — ou seja, o desvio aparente da rima é para o lado da lesão, e o lado paralisado é o oposto. Ao examinar, portanto, não se guie pelo lado para onde a boca aponta e sim pelo lado que não se move: é ele que indica o hemisfério doente, e é ele que está contralateral à lesão.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Reconhecer e cronometrar um acidente vascular*

O reconhecimento precoce é o fator que mais determina o desfecho, e ele não exige equipamento.

Sinais de alarme para o público e para a triagem: assimetria facial súbita, fraqueza ou adormecimento de um braço, alteração súbita da fala, perda visual súbita, desequilíbrio súbito e a pior cefaleia da vida. A palavra-chave é súbito — instalação em segundos a minutos aponta para causa vascular, enquanto instalação em dias a semanas aponta para tumor, infecção ou processo inflamatório.

O dado mais importante da história é o horário exato do início dos sintomas, ou o último momento em que o paciente foi visto normal, porque é ele que define a elegibilidade ao tratamento de reperfusão. Pergunte isso primeiro, antes de qualquer outra coisa, e registre.

Ao exame, quantifique o déficit com uma escala padronizada, que avalia nível de consciência, olhar, campo visual, paralisia facial, força nos quatro membros, ataxia, sensibilidade, linguagem, disartria e negligência. A pontuação orienta prognóstico e decisão terapêutica.

Exclua os grandes imitadores antes de fechar o diagnóstico: hipoglicemia, que deve ser medida em todo paciente com déficit neurológico agudo, sem exceção, e que pode reproduzir qualquer síndrome focal; crise convulsiva com paralisia pós-crítica de Todd; migrânea com aura, em que o déficit progride lentamente por minutos, em marcha, e frequentemente é seguido de cefaleia; encefalopatia metabólica e séptica, que pode desmascarar déficit antigo; e a paralisia periférica de Bell, que envolve toda a hemiface.

A tomografia sem contraste é o primeiro exame e sua função principal, na urgência, não é confirmar o infarto e sim excluir hemorragia, porque é essa diferença que separa tratamentos opostos. Em seguida, a angiotomografia identifica oclusão de grande vaso, que é o critério para trombectomia mecânica, e o estudo de perfusão estima núcleo e penumbra. A farmacologia da reperfusão, com trombolítico e antiagregação, é detalhada no capítulo 10.1.

Artérias lenticuloestriadas

As artérias lenticuloestriadas são ramos perfurantes finos que saem em ângulo reto do tronco da cerebral média e penetram profundamente para irrigar os núcleos da base e a cápsula interna.

Por serem perpendiculares a um vaso de alta pressão e por não terem colateralização, elas são as artérias mais vulneráveis do encéfalo tanto à lipo-hialinose, produzindo infartos lacunares, quanto à ruptura, produzindo a hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva típica de putâmen e cápsula interna.

A oclusão produz déficit motor puro, por acometimento do trato corticoespinhal compactado na cápsula interna, como discutimos no capítulo 1.4. Para diferenciá-la da coroidea anterior, basta lembrar que na coroidea o paciente também perde sensibilidade e campo visual, enquanto aqui o déficit tende a ser exclusivamente motor. Quando o infarto envolve a cabeça do núcleo caudado, que também é território dessas artérias, acrescenta-se apatia severa e perda de iniciativa, pela interrupção do circuito frontoestriatal da motivação.

Artéria recorrente de Heubner

A artéria recorrente de Heubner é um ramo perfurante da cerebral anterior, próximo à comunicante anterior, e irriga a cabeça do núcleo caudado, o braço anterior da cápsula interna e parte do putâmen. Sua oclusão produz paralisia com predomínio em face e membro superior, poupando na maioria das vezes o membro inferior — o que é aparentemente contraditório, já que a cerebral anterior irriga a representação do membro inferior, e a explicação é que o déficit aqui vem das fibras compactadas na cápsula, e não do córtex.

Para diferenciá-la da cerebral média, vale observar a linguagem e a atenção: na média há disartria grave que pode evoluir para mutismo e afasia franca, por acometimento das áreas de Broca e de Wernicke, além de heminegligência e anosognosia quando o hemisfério é o não dominante — é comum que um paciente com lesão direita esbarre o lado esquerdo do corpo nos móveis sem perceber. Na de Heubner, há disartria mais leve, sem afasia verdadeira, e o que chama atenção é a apatia e a perseveração pelo acometimento do caudado. Ainda assim, é honesto dizer que diferenciar as duas é um desafio clínico real, porque existem casos com sobreposição de sintomas.

Artéria cerebral anterior

Para finalizarmos os territórios, a cerebral anterior irriga a face medial do hemisfério, do polo frontal até o lobo paracentral, além do corpo caloso anterior. Como a representação do membro inferior no homúnculo está justamente na face medial, sua oclusão produz déficit motor e sensitivo com predomínio ou exclusividade no membro inferior contralateral, o inverso do padrão da cerebral média.

E como ela irriga também a região frontal medial e o giro do cíngulo anterior, acrescente ao quadro um conjunto de achados que frequentemente é lido como psiquiátrico: incontinência urinária, por lesão do centro cortical de controle vesical situado no lobo paracentral; abulia, apatia e redução drástica da iniciativa, chegando ao mutismo acinético nos casos bilaterais, em que o paciente permanece acordado, com olhos abertos e rastreamento visual preservado, mas sem iniciar nenhuma fala ou movimento espontâneo; reaparecimento de reflexos primitivos, como preensão palmar e sucção; apraxia da marcha; e, quando há lesão do corpo caloso anterior, a síndrome da mão alheia, em que o membro executa ações que o paciente declara não querer executar.

ANALOGIA *O mapa do metrô e as estações*

Pense na vascularização cerebral como uma rede de metrô. A carótida interna é a linha-tronco que entra na cidade; a cerebral média é o ramal que atravessa o centro, onde estão as estações mais movimentadas e mais importantes — linguagem, mão, face, atenção. A cerebral anterior é o ramal que sobe pela borda de cima, servindo o bairro do membro inferior e a região da iniciativa. A cerebral posterior é o ramal do fundo, que serve os bairros da visão e da memória. E o polígono de Willis é o anel de conexão que permite desviar trens entre ramais quando um deles tem problema.

Duas coisas se esclarecem com essa imagem. A primeira é que existem dois tipos de falha com consequências diferentes: a interrupção de um ramal inteiro, que apaga bairros contíguos e produz síndromes corticais amplas com afasia e negligência; e a interrupção de um ramal curto e profundo, que apaga apenas uma estação de baldeação — a cápsula interna — e produz um déficit enorme com lesão minúscula, porque ali todos os trens passam pelo mesmo túnel.

A segunda é que o anel de conexão só funciona se tiver sido usado antes: uma obstrução que se instala em anos permite que o tráfego seja progressivamente redirecionado, e o passageiro nem percebe; a mesma obstrução instalada em um minuto não dá tempo para nada, e o bairro apaga. É a diferença entre a estenose carotídea assintomática e a oclusão embólica súbita do mesmo vaso.

DRENAGEM VENOSA

A drenagem venosa do encéfalo é fantástica e obedece a uma lógica própria, bastante diferente da arterial: em vez de artérias com paredes musculares, temos seios venosos, que são canais escavados entre as duas lâminas da dura-máter, sem musculatura e sem válvulas.

O sistema superficial começa nas veias corticais, que desembocam no seio sagital superior, que corre na borda superior da foice do cérebro. O sistema profundo drena o tálamo, os núcleos da base e a substância branca periventricular através das veias cerebrais internas, que se unem formando a veia cerebral magna, também chamada de veia de Galeno, e esta desemboca no seio reto. O seio sagital superior, o sagital inferior e o reto convergem para a confluência dos seios, na região da protuberância occipital interna. Dali, o sangue segue pelos seios transversos, um de cada lado, e depois pelos seios sigmoides, que se dirigem ao forame jugular e se tornam a veia jugular interna, alcançando por fim a veia cava superior e o coração.

Dois seios menores completam o mapa e ambos têm importância clínica. O seio petroso superior drena para o seio transverso, e o petroso inferior desemboca diretamente no seio sigmoide; juntos, eles fazem a drenagem do tronco encefálico e do cerebelo, e conectam o seio cavernoso ao sistema posterior. E o seio cavernoso, situado lateralmente à sela túrcica, é o mais peculiar de todos: por dentro dele passam a artéria carótida interna e os nervos oculomotor, troclear, abducente e as duas primeiras divisões do trigêmeo, e ele recebe sangue das veias oftálmicas, ou seja, da face e da órbita. É essa configuração que o torna um dos pontos mais perigosos da anatomia humana.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Trombose venosa cerebral: a que mais passa desapercebida*

A trombose de seio venoso é uma doença que não se comporta como acidente vascular arterial, e é por isso que ela é tão frequentemente diagnosticada com atraso. A instalação é subaguda, em dias, não em segundos.

Quem procurar: mulheres em uso de contraceptivo oral, gestantes e puérperas, pacientes com trombofilia, neoplasia, desidratação grave, infecção de mastoide, seios da face ou face, doença inflamatória intestinal e síndrome nefrótica.

Quadro clínico em quatro apresentações que podem se combinar: cefaleia progressiva e persistente, presente em quase todos os casos, que piora ao deitar e com Valsalva, sendo às vezes o único sintoma; hipertensão intracraniana com papiledema, diplopia por paralisia do sexto nervo e perda visual progressiva; crise convulsiva, muito mais comum aqui do que no infarto arterial; e déficit focal com padrão que não respeita território arterial, frequentemente bilateral, como paraparesia na trombose do seio sagital superior, pela congestão das duas faces mediais.

Na trombose do seio cavernoso, o quadro é inconfundível e é emergência: dor e edema periorbitário, proptose, quemose, oftalmoplegia dolorosa com acometimento do terceiro, quarto e sexto nervos, hipoestesia na primeira e segunda divisões do trigêmeo, e frequentemente febre com origem em infecção da face ou dos seios paranasais.

Imagem: a tomografia pode mostrar o sinal do delta vazio, que é a falha de enchimento triangular do seio sagital superior após contraste, e infartos venosos que tipicamente são hemorrágicos e não respeitam território arterial. O exame de escolha é a venografia por ressonância ou por tomografia. O líquor mostra pressão de abertura elevada.

O ponto terapêutico mais contraintuitivo: o tratamento é anticoagulação plena, e ela é indicada mesmo na presença de infarto venoso hemorrágico, porque o problema a ser resolvido é a obstrução da drenagem, e é ela que está causando a hemorragia.

ANEURISMAS

Agora que já falamos sobre o sistema vascular, vamos finalizar este capítulo falando sobre aneurismas. Em geral, os aneurismas cerebrais podem ser divididos em dois grandes grupos: os fusiformes, que dilatam todo o diâmetro de um segmento do vaso de forma alongada, e os saculares, em que apenas uma região se dilata formando uma bolsa com colo e cúpula. O conceito de aneurisma é o de um enfraquecimento da parede vascular com perda da resistência do vaso. Além dessas duas categorias, classificamos o aneurisma sacular como gigante quando seu diâmetro é maior que dois centímetros e meio.

Vale detalhar a anatomia do aneurisma sacular, porque ela explica onde eles aparecem. Essas lesões se formam preferencialmente nos pontos de bifurcação das artérias do polígono de Willis, e a razão é hemodinâmica: é na bifurcação que o jato de sangue bate perpendicularmente à parede, gerando o maior estresse mecânico. Nesses pontos, a túnica média muscular é congenitamente mais fina ou descontínua, e com décadas de pressão pulsátil a parede se expande formando a bolsa, cuja parede é composta apenas de íntima e adventícia, sem camada muscular — ou seja, sem nenhuma capacidade de se contrair ou de se reparar.

Os locais mais frequentes seguem essa lógica: o complexo da comunicante anterior, a junção da comunicante posterior com a carótida interna, a bifurcação da cerebral média e o topo da basilar. E essa topografia tem tradução semiológica direta, que discutiremos adiante.

A importância de conhecer os aneurismas está justamente em saber quando encaminhar para tratamento e quando manter em observação. Em geral, tratamos quando o aneurisma é sintomático, quando cresce em exames seriados, quando já sangrou, quando tem morfologia irregular ou com filhotes, e conforme o tamanho e a localização — sendo os de circulação posterior e os de comunicante posterior de maior risco de ruptura para o mesmo diâmetro. Como este livro foca em neurologia, não nos aprofundaremos nos aneurismas de aorta abdominal.

As causas são diversas. Podem estar ligadas a doenças genéticas do tecido conjuntivo, como a síndrome de Marfan, em que o defeito está no gene da fibrilina-1, uma proteína essencial para a montagem das fibras elásticas, o que compromete a elasticidade da túnica média e aumenta a sinalização de um fator de crescimento que degrada a matriz. O vaso fica parecendo um balão: consegue se expandir, mas não tem força elástica para retornar à forma original, então a região acumula sangue sem conseguir voltar ao calibre natural. Outras causas incluem a síndrome de Ehlers-Danlos vascular, com defeito no colágeno tipo III; a doença renal policística autossômica dominante, que tem associação forte e justifica rastreio; a displasia fibromuscular; a coarctação da aorta; e, entre os fatores adquiridos, tabagismo, hipertensão arterial, consumo excessivo de álcool e história familiar em parentes de primeiro grau. Existem ainda os aneurismas micóticos, de origem infecciosa, tipicamente em endocardite, que se formam em ramos distais e não nas bifurcações proximais.

O maior perigo dos aneurismas não é a deformidade do vaso, mas o fato de a parede estar enfraquecida. É claro que a deformidade, dependendo da região, pode comprimir estruturas vizinhas e produzir sintomas neurológicos, e o exemplo mais importante é o aneurisma da comunicante posterior comprimindo o terceiro nervo craniano, que passa imediatamente ao lado. O quadro é característico e é um alerta: paralisia do oculomotor com midríase, ptose e desvio do olho para baixo e para fora, em um paciente com cefaleia. Como as fibras parassimpáticas correm na periferia do nervo, a pupila é acometida precocemente — e é justamente isso que diferencia a compressão aneurismática da paralisia isquêmica do terceiro nervo do diabético, na qual a pupila tipicamente é poupada. Uma paralisia do terceiro nervo com pupila dilatada é uma emergência que exige angiografia imediata.

Atualização da evidência: a diretriz de 2023 para hemorragia subaracnóidea aneurismática prioriza diagnóstico imediato, identificação e tratamento precoce do aneurisma roto e cuidado em centros experientes. O risco de ressangramento, a isquemia cerebral tardia e a hidrocefalia exigem vigilância estruturada; o tratamento endovascular e o microcirúrgico devem ser individualizados conforme anatomia vascular e condição clínica (HOH et al., 2023).

Mas o problema principal é a hemorragia. A ruptura de aneurismas saculares produz hemorragia subaracnóidea, e é um quadro de manejo extremamente difícil. Imagine o cenário: há sangue sob pressão no espaço por onde circula o líquor, comprimindo todo o encéfalo. Se você reduz muito a pressão arterial para diminuir o sangramento, compromete a pressão de perfusão de um cérebro que já está com a pressão intracraniana elevada e cuja autorregulação está perdida, levando à isquemia; se você a mantém alta, mais sangue extravasa para dentro de uma cavidade fechada, aumentando a pressão intracraniana e agravando a lesão. É um equilíbrio estreito, e é por isso que esses pacientes pertencem a centros com neurocirurgia e terapia intensiva neurológica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Hemorragia subaracnóidea: reconhecer, provar e o que vem depois*

Quadro clínico: cefaleia de instalação explosiva, descrita como a pior da vida, atingindo intensidade máxima em segundos, frequentemente durante esforço, com náusea, vômitos, fotofobia e rigidez de nuca que se instala em horas. Pode haver perda transitória da consciência, crise convulsiva e déficit focal. Na fundoscopia, procure hemorragias sub-hialóideas, a síndrome de Terson, que indica elevação abrupta da pressão intracraniana.

Um dado da história que muda vidas: a cefaleia sentinela. Em uma parcela dos pacientes, dias a semanas antes da ruptura maior, houve um episódio de cefaleia súbita e intensa que passou sozinho, correspondente a um pequeno sangramento de alerta. Perguntar ativamente por esse episódio, em qualquer paciente com cefaleia atípica, é uma das perguntas de maior rendimento da neurologia.

Como provar: tomografia sem contraste imediata, cuja sensibilidade é altíssima nas primeiras seis horas e cai progressivamente com o tempo, porque o sangue vai sendo diluído no líquor. Se a tomografia for normal e a suspeita clínica permanecer, a punção lombar é obrigatória e deve procurar dois achados: hemácias em contagem elevada que não clareiam entre o primeiro e o último tubo, o que diferencia de acidente de punção, e xantocromia, que é a coloração amarelada do sobrenadante após centrifugação, decorrente da degradação da hemoglobina e que leva algumas horas para aparecer. Em seguida, angiotomografia ou angiografia digital para localizar o aneurisma e planejar o tratamento, que pode ser clipagem cirúrgica ou tratamento endovascular com molas.

As três complicações que matam depois de o paciente sobreviver ao sangramento: primeiro, o ressangramento, cujo risco é máximo nas primeiras vinte e quatro a setenta e duas horas, e é a razão de se tratar o aneurisma precocemente. Segundo, o vasoespasmo e a isquemia cerebral tardia, que surgem tipicamente entre o quarto e o décimo quarto dia, com deterioração neurológica progressiva e novos déficits focais em um paciente que já estava estável — e é por isso que se usa nimodipino desde o início e se mantém euvolemia, evitando hipovolemia e hiponatremia. Terceiro, a hidrocefalia, que pode ser aguda por obstrução com coágulos ou tardia por fibrose das granulações aracnoides, e que se manifesta como rebaixamento progressivo, exigindo derivação.

Acrescente ainda as complicações sistêmicas, que são frequentes e subestimadas: hiponatremia por síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético ou por natriurese cerebral, arritmias, elevação de troponina e a miocardiopatia neurogênica por descarga catecolaminérgica maciça, que pode simular infarto agudo.

Em geral, até que ocorra a ruptura, os aneurismas são descobertos de maneira incidental, em exames feitos por outro motivo, e muitos são apenas vigiados ao longo do tempo, com controle rigoroso de pressão arterial e suspensão do tabagismo para reduzir o risco de crescimento e de ruptura.

E vale registrar aqui uma observação epidemiológica curiosa e bem documentada: existe uma associação inversa entre diabetes mellitus e a formação e a ruptura de aneurismas, tanto cerebrais quanto de aorta. Pacientes diabéticos apresentam risco menor do que o esperado, e a explicação mecanística proposta envolve os produtos finais de glicação avançada, os AGEs, que se ligam às proteínas estruturais da parede vascular e formam ligações cruzadas entre elas, além de estimularem deposição de matriz e de cálcio. O resultado é uma parede mais rígida e menos

distensível — e se o aneurisma depende justamente da capacidade de a parede se distender, uma parede endurecida resiste mais à formação da bolsa.

É fundamental, porém, entender o que essa observação não significa. Ela não faz do diabetes um fator protetor no sentido clínico, porque o mesmo mecanismo que endurece a parede do aneurisma é o que produz o restante do estrago: os AGEs contribuem para a disfunção endotelial e para a aterosclerose acelerada, multiplicando o risco de infarto e de acidente vascular isquêmico; danificam a microvasculatura da retina, causando retinopatia; lesam o glomérulo, causando nefropatia; e afetam o nervo periférico, produzindo a neuropatia distal simétrica com perda de sensibilidade em bota e em luva, discutida no capítulo 16. Ou seja, o diabético troca um risco pequeno e específico por um conjunto de riscos muito maiores — o que faz dessa associação um excelente exemplo de por que nenhuma variável isolada deve ser lida como benefício.

> **CONEXÃO** *Capítulos 8, 10 e 19*
> O manejo agudo da hipertensão intracraniana decorrente de hemorragia e de infarto extenso, com terapia osmótica e indicações de craniectomia, está no capítulo 8. A farmacologia do tratamento do acidente vascular, incluindo trombolítico, antiagregantes, anticoagulantes, estatinas e nimodipino, está no capítulo 10.1. E a leitura tomográfica de cada uma dessas lesões, com os sinais precoces do infarto e a distribuição do sangue em cada tipo de hemorragia, está no capítulo 19.

HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

Falamos até aqui da oclusão e da ruptura de aneurisma, mas existe uma terceira categoria vascular que responde por uma parcela relevante dos acidentes vasculares cerebrais, variável conforme a população estudada e que tem a maior mortalidade de todas: a hemorragia intraparenquimatosa, ou seja, o sangramento dentro do próprio tecido cerebral, e não no espaço liquórico.

O mecanismo mais comum é a ruptura de arteríolas perfurantes profundas cronicamente danificadas pela hipertensão arterial. Essas arteríolas, como já vimos nas lenticuloestriadas, saem em ângulo reto de vasos de alta pressão e são as que mais sofrem: com os anos, a parede sofre lipo-hialinose, com substituição da musculatura lisa por material hialino, e forma-se o que se chama de microaneurisma de Charcot-Bouchard. A ruptura de um desses microaneurismas lança sangue arterial diretamente no parênquima.

Atualização da evidência: a hemorragia intraparenquimatosa espontânea requer confirmação por imagem, reversão rápida de anticoagulantes quando indicada e manejo cuidadoso da pressão arterial. A diretriz AHA/ASA de 2022 desaconselha intervenções sem benefício demonstrado e ressalta a importância da etiologia, da extensão da hemorragia e do contexto clínico para decidir medidas intensivas e neurocirúrgicas (GREENBERG et al., 2022).

Daí decorre a topografia característica, e ela é um dos dados mais úteis na interpretação de uma tomografia: a hemorragia hipertensiva ocorre preferencialmente em putâmen e cápsula interna, em tálamo, na ponte, no cerebelo e no núcleo caudado — justamente os territórios das perfurantes. Uma hemorragia nesses locais, em paciente hipertenso de meia-idade, tem causa presumida imediata. Já uma hemorragia de localização lobar, ou seja, na junção entre córtex e substância branca, em paciente idoso, aponta para outra doença: a angiopatia amiloide cerebral,

em que o peptídeo beta-amiloide se deposita na parede das arteríolas corticais e leptomeníngeas, tornando-as friáveis. Essa distinção tem consequência direta, porque a angiopatia amiloide recidiva com frequência e contraindica anticoagulação de forma muito mais categórica.

Existe ainda um conjunto de causas que precisa ser considerado sempre que a topografia for atípica ou o paciente jovem: malformações vasculares, transformação hemorrágica de infarto, uso de anticoagulante ou de trombolítico, trombocitopenia e coagulopatia, tumor com sangramento intratumoral — especialmente melanoma, coriocarcinoma, rim e tireoide, como vimos no capítulo 4 —, trombose venosa cerebral e uso de cocaína e de simpatomiméticos, que produzem picos hipertensivos abruptos em vasos normais.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Hemorragia contra isquemia à beira do leito, e por que isso não basta*

Existem pistas clínicas que sugerem hemorragia em vez de isquemia, e vale conhecê-las, embora com uma advertência que é a mensagem central deste box.

A favor de hemorragia: início durante esforço físico ou pico hipertensivo; cefaleia intensa desde o começo; vômitos precoces; rebaixamento progressivo do nível de consciência nas primeiras horas; pressão arterial muito elevada na admissão; crise convulsiva no início; e déficit que progride de forma contínua ao longo de minutos a uma hora, refletindo o crescimento do hematoma, em contraste com o déficit isquêmico, que tipicamente é máximo desde o princípio.

A advertência: nenhuma dessas pistas, isolada ou combinada, é suficiente. Existe sobreposição completa entre as duas apresentações, e a decisão terapêutica é diametralmente oposta — em um caso se administra trombolítico, no outro isso seria fatal. Por isso a regra é absoluta: nenhum paciente com déficit neurológico focal agudo recebe tratamento antitrombótico antes de uma imagem. A tomografia sem contraste é rápida, disponível e resolve a questão de forma imediata, porque o sangue agudo aparece hiperdenso e inconfundível.

Achados de gravidade na imagem, que orientam prognóstico e conduta: volume do hematoma, que é o preditor isolado mais importante; extensão para o sistema ventricular, que acrescenta risco de hidrocefalia; desvio de linha média; e crescimento do hematoma em uma tomografia de controle, que ocorre em parcela substancial dos pacientes nas primeiras horas.

Manejo inicial, em linhas gerais: controle pressórico cuidadoso e progressivo, reversão de qualquer anticoagulação em curso, controle da pressão intracraniana, profilaxia de complicações e avaliação neurocirúrgica — sendo a indicação cirúrgica mais consensual a hemorragia cerebelar com deterioração ou compressão de tronco, pelo mesmo raciocínio de espaço na fossa posterior já discutido.

MALFORMAÇÕES VASCULARES

Existem quatro tipos de malformação vascular do sistema nervoso central, e elas se distinguem por um único critério anatômico que define todo o comportamento clínico: existe ou não comunicação direta entre artéria e veia sem passar por capilares.

A malformação arteriovenosa é a mais importante. Nela, um emaranhado de vasos, chamado nidus, conecta diretamente artérias a veias, sem leito capilar interposto. A consequência hemodinâmica é imediata: o sangue arterial, em alta pressão, entra em veias que não foram feitas para isso, que se dilatam, se tortuosam e ficam sob risco de ruptura. Simultaneamente, o sangue é desviado do tecido vizinho, um fenômeno de redistribuição hemodinâmica que pode

comprometer a perfusão do tecido adjacente, sem necessariamente causar isquemia crônica em todos os casos — o mesmo mecanismo que discutimos no hemangioblastoma medular no capítulo 4. É uma lesão congênita, que tipicamente se manifesta entre os vinte e os quarenta anos.

Clinicamente, a malformação arteriovenosa se apresenta de três formas. A mais grave é a hemorragia, que pode ser intraparenquimatosa, subaracnóidea ou intraventricular, e é a principal causa de hemorragia espontânea em pacientes jovens sem hipertensão. A segunda é a crise convulsiva, produzida pela irritação crônica do córtex vizinho e pela gliose ao redor. E a terceira é a cefaleia, além de déficit focal progressivo pelo roubo vascular. Ao exame, em lesões superficiais e volumosas, é possível auscultar um sopro sobre o crânio ou sobre a órbita, um achado clássico e frequentemente esquecido no exame físico. Nos recém-nascidos com malformação da veia de Galeno, o shunt pode ser tão grande que produz insuficiência cardíaca de alto débito, com macrocrania e sopro craniano audível.

O cavernoma, ou malformação cavernosa, é diferente: é um aglomerado de espaços vasculares de paredes finas, sem tecido nervoso entre eles e sem artéria nutridora de alto fluxo. Por isso não há roubo vascular e o sangramento, quando ocorre, é de baixa pressão e frequentemente pequeno, produzindo micro-hemorragias repetidas com depósito de hemossiderina ao redor. A apresentação clássica é a epilepsia focal refratária, e na ressonância a lesão tem o aspecto descrito como pipoca, com sinal heterogêneo e um anel escuro de hemossiderina na periferia. Existem formas familiares, com múltiplas lesões, ligadas a mutações em genes específicos, e nesses casos o rastreio familiar é indicado.

Os dois tipos restantes são de menor relevância clínica: a telangiectasia capilar, geralmente incidental e assintomática, mais comum na ponte; e a anomalia venosa de desenvolvimento, antes chamada de angioma venoso, que é uma variante anatômica de drenagem com aspecto de cabeça de medusa na imagem e que não sangra — sua importância é justamente não ser confundida com lesão a tratar, embora ela acompanhe cavernomas com frequência.

APROFUNDANDO *Por que um shunt arteriovenoso rouba e por que o tratamento pode piorar*

A física aqui é simples e explica tudo. O fluxo segue o caminho de menor resistência. Um leito capilar normal oferece resistência altíssima, porque é composto de milhões de tubos microscópicos. Um shunt direto entre artéria e veia oferece resistência baixíssima, porque é um canal largo e curto. Consequência: o sangue prefere o shunt, e o tecido irrigado pelos capilares vizinhos recebe menos — é o roubo vascular.

Além disso, como a resistência total do circuito cai, o fluxo através da artéria nutridora aumenta muito, e essa artéria se dilata cronicamente. E as arteríolas do tecido vizinho, cronicamente hipoperfundidas, ficam permanentemente dilatadas ao máximo, com a autorregulação esgotada, porque já usaram toda a sua reserva para tentar compensar.

Daí decorre o fenômeno mais contraintuitivo do tratamento dessas lesões: quando se oclui o shunt, seja por embolização, cirurgia ou radiocirurgia, a resistência do circuito sobe de repente e todo aquele fluxo elevado é redirecionado para um leito vizinho cujas arteríolas estão paralisadas em vasodilatação máxima e incapazes de se contrair. O resultado pode ser edema e hemorragia no tecido que antes estava isquêmico, o que se chama pressão de perfusão de ruptura normal, ou fenômeno de reperfusão hiperêmica.

É por isso que malformações grandes costumam ser tratadas por etapas, com oclusão parcial e progressiva, permitindo que a autorregulação do tecido vizinho se recupere entre as sessões. O mesmo raciocínio aparece na revascularização carotídea, na síndrome de hiperperfusão após endarterectomia, e é um bom exemplo de que restabelecer o fluxo não é, por si só, inofensivo.

DISSECÇÃO ARTERIAL

Para fechar o capítulo, uma causa vascular que merece destaque próprio porque é a principal responsável por acidente vascular cerebral em pacientes jovens e porque é frequentemente subdiagnosticada: a dissecção arterial cervical, da carótida interna ou da artéria vertebral.

O mecanismo é a formação de uma laceração na túnica íntima, permitindo que o sangue penetre entre as camadas da parede e crie um falso lúmen. Esse hematoma intramural tem dois destinos possíveis, e eles produzem quadros clínicos diferentes. Se ele cresce para dentro, estreita ou oclui o lúmen verdadeiro e causa isquemia, tanto por hipofluxo quanto por servir de superfície trombogênica que lança êmbolos distalmente. Se cresce para fora, forma um pseudoaneurisma que comprime estruturas vizinhas, e quando a dissecção é intracraniana, onde a parede arterial é mais fina, pode romper para o espaço subaracnóideo.

O gatilho costuma ser um trauma menor, e é aqui que o diagnóstico se perde: manipulação cervical, hiperextensão do pescoço, esforço físico intenso, tosse violenta, esporte de contato, e mesmo movimentos banais. Há associação com doenças do tecido conjuntivo, como as já citadas na seção de aneurismas, e com displasia fibromuscular.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Dissecção: a tríade que não pode passar*

Dissecção de carótida interna: procure a tríade de dor cervical ou facial ipsilateral, frequentemente descrita como dor ao redor do olho ou na mandíbula; síndrome de Horner parcial, com ptose e miose porém sem anidrose, porque as fibras sudomotoras da face acompanham a carótida externa e são poupadas — e esse Horner incompleto é um achado de altíssimo valor localizatório; e sinais de isquemia cerebral ou retiniana, com déficit focal ou amaurose fugaz. Acrescente zumbido pulsátil e paralisia de nervos cranianos baixos, sobretudo o hipoglosso, pela proximidade com a artéria.

Dissecção de artéria vertebral: dor cervical posterior e occipital de instalação súbita, frequentemente após movimento brusco do pescoço, seguida em horas a dias de sintomas de circulação posterior — vertigem, ataxia, diplopia, disartria, disfagia e o quadro completo de Wallenberg.

O intervalo entre a dor e o déficit é a janela de oportunidade: em muitos pacientes existem horas ou dias entre o início da cervicalgia e o acidente vascular, e reconhecer a dor como sintoma de dissecção nesse intervalo permite anticoagular ou antiagregar antes do evento isquêmico.

Diagnóstico: angiotomografia ou angiorressonância de vasos cervicais, com sequências que mostrem a parede — o achado característico é o crescente de hematoma intramural, visível como hipersinal na parede em sequências específicas, além de estreitamento irregular do lúmen, imagem em chama de vela e pseudoaneurisma.

Por isso, a regra prática: em todo paciente jovem com acidente vascular cerebral, e em todo paciente com cervicalgia ou cefaleia de início súbito e caráter novo associada a qualquer sinal neurológico, a investigação deve incluir os vasos cervicais. E vale o alerta de saúde pública que

decorre disso: manipulação cervical de alta velocidade é um fator desencadeante reconhecido, e cervicalgia de instalação nova após manipulação, acompanhada de qualquer sintoma neurológico, exige imagem.

Fechamos aqui a anatomia vascular, e vale amarrar o raciocínio que a atravessa. Todo o capítulo se resume a três perguntas feitas em sequência. Primeira: o problema é falta de entrada, excesso de saída ou obstrução de drenagem — ou seja, é isquemia, hemorragia ou trombose venosa? Segunda: qual território está envolvido, o que se responde pelo padrão do déficit no exame físico, porque cada artéria irriga um conjunto de funções e não um pedaço de tecido. Terceira: qual é o mecanismo — placa que rompeu, êmbolo que veio do coração, arteríola profunda que se ocluiu ou rompeu, parede que dissecou, ou má-formação congênita? A primeira pergunta é respondida pela tomografia em minutos, a segunda pelo exame neurológico antes de qualquer máquina, e a terceira determina o tratamento que evitará o próximo evento. É essa a estrutura do raciocínio vascular, e ela reaparecerá em todos os capítulos que tratarem de acidente vascular deste livro.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

GREENBERG, S. M. et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, v. 53, p. e282-e361, 2022. DOI: 10.1161/STR.0000000000000407.

HOH, B. L. et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2023. DOI: 10.1161/STR.0000000000000436.

BLUMENFELD, H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2021.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Ischaemic stroke. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 70, 2019.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins e Cotran: Patologia — Bases Patológicas das Doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

LIBBY, P. et al. Atherosclerosis. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 56, 2019.

MACDONALD, R. L.; SCHWEIZER, T. A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet, v. 389, p. 655-666, 2017.

MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M. Neuroanatomia Funcional. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Anatomia Orientada para a Clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

OSBORN, A. G.; HEDLUND, G. L.; SALZMAN, K. L. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

SAPOSNIK, G. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. Circulation, v. 123, p. 1158-1192, 2011.

VLAK, M. H. et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period. Lancet Neurology, v. 10, p. 626-636, 2011.

CAPÍTULO 3

Encefalopatias

EM GERAL, O CONCEITO de encefalopatia abrange toda condição que afete difusamente o funcionamento do encéfalo sem que haja, necessariamente, uma lesão estrutural focal. Abuso de fármacos, toxinas, hipóxia, falência de órgãos — tudo isso direta ou indiretamente compromete o funcionamento cerebral, e por isso recebe o nome de encefalopatia. Neste capítulo dividiremos o tema em seis grandes categorias: encefalopatias metabólicas e sistêmicas, tóxicas e nutricionais, infecciosas e transmissíveis, traumáticas e vasculares, imunomediadas e autoimunes, e genéticas e congênitas. Vale a ressalva de que algumas delas voltarão a ser citadas em capítulos mais adiante.

Antes das entidades, precisamos de um fio condutor, porque encefalopatia é a única categoria deste livro em que o exame neurológico não localiza a lesão — e isso não é uma limitação, é o próprio dado diagnóstico. Quando um paciente apresenta déficit focal, procuramos onde está a lesão; quando ele apresenta alteração global de consciência, atenção e comportamento sem déficit focal, a pergunta muda completamente: o que, no sangue, está envenenando ou privando todos os neurônios ao mesmo tempo? É essa mudança de pergunta que define o capítulo.

APROFUNDANDO *Como reconhecer uma encefalopatia e o que ela tem em comum*

Existe uma assinatura clínica compartilhada por praticamente todas as encefalopatias metabólicas, e reconhecê-la permite separá-las de lesões estruturais e de quadros psiquiátricos primários.

Primeiro, o déficit é de atenção, não de função específica. O paciente está desatento, flutuante, com piora à noite, incapaz de sustentar uma linha de raciocínio, com inversão do ciclo sono-vigília. Esse é o achado central do delirium, e é ele que diferencia encefalopatia de demência, em que a atenção está relativamente preservada nas fases iniciais, e de afasia, em que a atenção está intacta e a linguagem não.

Segundo, os sinais motores são difusos, simétricos e do tipo negativo ou hipercinético grosseiro: asterixe, que é o tremor em bater de asas obtido pedindo ao paciente que estenda os braços com as mãos em dorsiflexão; mioclonias multifocais; tremor difuso; e, nos quadros avançados, posturas de decorticação e descerebração, na ordem de deterioração já descrita no capítulo 1. Ausência de assimetria é a regra, e a presença de sinal focal franco obriga a procurar lesão estrutural associada.

Terceiro, as pupilas costumam ser poupadas até muito tarde. Esse é o dado semiológico de maior valor de toda a avaliação do coma: encefalopatias metabólicas e tóxicas preservam os reflexos pupilares mesmo com o paciente profundamente comatoso, porque as vias pupilares são notavelmente resistentes à agressão metabólica. Exceções importantes e que valem memorizar: intoxicação por opioides, que produz miose puntiforme, por anticolinérgicos e simpatomiméticos, que produzem midríase, e por barbitúricos em dose alta, além da anóxia

profunda. Ou seja, pupilas assimétricas ou arreativas em paciente comatoso apontam para lesão estrutural até prova em contrário, e mudam a urgência para neuroimagem imediata.

Quarto, o eletroencefalograma mostra lentificação difusa com ondas teta e delta, e nos quadros mais graves surgem as ondas trifásicas, que já foram consideradas específicas da encefalopatia hepática mas hoje são reconhecidas em qualquer encefalopatia metabólica grave.

E o mais importante: praticamente todas são reversíveis se a causa for corrigida em tempo. É isso que faz desse capítulo um dos de maior retorno clínico do livro.

ENCEFALOPATIAS METABÓLICAS E SISTÊMICAS

Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é um quadro relativamente comum em pacientes com falência hepática, tanto que a hepatite fulminante aguda é definida justamente pela presença de encefalopatia. O mecanismo é fascinante. As bactérias do nosso sistema digestório produzem amônia como subproduto da degradação de proteínas e da ureia, e os próprios enterócitos geram amônia a partir da glutamina. Essa amônia é tóxica, e em condições normais ela é captada pelo fígado através da circulação porta e convertida em ureia pelo ciclo da ureia, sendo então excretada pelos rins na urina. Em pacientes cujos hepatócitos estão comprometidos, ou nos quais o sangue portal escapa do fígado por circulação colateral, perde-se a capacidade de converter amônia em ureia, e ela se acumula na circulação sistêmica.

O problema é que a amônia atravessa livremente a barreira hematoencefálica. Ao chegar ao tecido nervoso, os astrócitos tentam neutralizá-la: eles são as únicas células do encéfalo que possuem a enzima glutamina sintetase, e a usam para combinar amônia com glutamato, formando glutamina, que é atóxica. Só que a glutamina é osmoticamente ativa e se acumula dentro do astrócito, atraindo água e fazendo com que ele aumente de volume de forma progressiva. E como os astrócitos são as células de sustentação e de tamponamento do tecido nervoso, o seu inchaço comprime o parênquima, gera edema cerebral e desorganiza toda a sinalização — nos quadros agudos e fulminantes, esse edema pode chegar à hipertensão intracraniana com risco de herniação, e é essa a principal causa de morte na falência hepática aguda.

Somam-se a isso dois efeitos sobre a neurotransmissão. Primeiro, como o astrócito consome glutamato para neutralizar a amônia, há depleção do pool de glutamato disponível, reduzindo o tônus excitatório. Segundo, e provavelmente mais importante, há aumento do tônus gabaérgico: a amônia e o ambiente inflamatório aumentam a síntese de neuroesteroides, como a alopregnanolona, que são moduladores positivos do receptor GABA-A, potenciando a inibição de forma semelhante à de um benzodiazepínico endógeno. O predomínio inibitório explica a sonolência, a lentificação e a evolução ao coma. Vale registrar que substâncias de origem bacteriana com atividade tipo benzodiazepínica também foram descritas, e que o mercaptano e os ácidos graxos de cadeia curta contribuem — o quadro é multifatorial, e não se explica apenas pela dosagem de amônia, motivo pelo qual o nível de amônia sérica se correlaciona mal com a gravidade clínica e não deve ser usado isoladamente para diagnóstico ou acompanhamento.

Atualização clínica de 2026: o diagnóstico de encefalopatia hepática continua essencialmente clínico e de exclusão de outras causas de alteração mental. A dosagem isolada de

amônia não estabelece o diagnóstico nem deve guiar rotineiramente o tratamento. A investigação de fatores precipitantes, a lactulose na encefalopatia manifesta e a rifaximina em situações selecionadas são pilares recomendados; a orientação deve diferenciar insuficiência hepática aguda da encefalopatia associada à cirrose (BAJAJ et al., 2026).

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Reconhecer, graduar e tratar a encefalopatia hepática*

Graduação clínica em quatro níveis, que é o que orienta a conduta: grau 1, com inversão do ciclo sono-vigília, euforia ou apatia, desatenção leve e alteração da escrita, frequentemente percebida só pela família; grau 2, com letargia, desorientação temporal, comportamento inadequado e asterixe evidente; grau 3, com sonolência intensa mas despertável, desorientação completa, confusão e hiperreflexia; grau 4, coma.

Sinais a procurar ativamente no exame: asterixe, testado com braços estendidos e mãos em dorsiflexão por trinta segundos; hálito hepático, um odor adocicado e desagradável característico; e os estigmas de hepatopatia crônica, que devem ser buscados sistematicamente porque frequentemente fecham o diagnóstico antes de qualquer exame — icterícia, telangiectasias em aranha no tórax, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular, rarefação de pelos, circulação colateral abdominal em cabeça de medusa, ascite com macicez móvel e piparote, esplenomegalia, baqueteamento digital, unhas de Terry e contratura palmar de Dupuytren.

E o passo mais importante do manejo: nenhuma encefalopatia hepática acontece sem um fator precipitante, e encontrá-lo é o tratamento. Procure sistematicamente hemorragia digestiva, que é o precipitante clássico porque despeja proteína no intestino; infecção, com destaque para a peritonite bacteriana espontânea, que obriga paracentese diagnóstica em todo cirrótico com ascite e alteração do estado mental; constipação; desidratação e uso excessivo de diurético; hipocalemia, que aumenta a produção renal de amônia e favorece sua passagem à forma difusível; alcalose; uso de sedativos e opioides; e trombose de veia porta.

Laboratório: hemograma, função hepática e renal, eletrólitos com atenção ao potássio e ao sódio, glicemia, coagulograma com tempo de protrombina — que é o melhor marcador de função hepática aguda —, amônia sérica com a ressalva acima, e culturas. A tomografia de crânio é indicada para excluir hematoma subdural, que é frequente nesses pacientes por coagulopatia e quedas, e cujo quadro é indistinguível clinicamente.

O tratamento segue exatamente a fisiopatologia: lactulose, um dissacarídeo não absorvível que é fermentado no cólon, acidificando o lúmen e convertendo a amônia na forma ionizada, que não é absorvida, além de acelerar o trânsito; e rifaximina, um antibiótico de ação intestinal que reduz a flora produtora de amônia. Restrição proteica prolongada não é recomendada, porque esses pacientes são sarcopênicos e o músculo é um sítio alternativo de metabolização de amônia — retirar proteína piora o prognóstico a médio prazo.

Encefalopatia urêmica

O mecanismo da encefalopatia urêmica é igualmente instrutivo, e mostra como um produto que imaginamos inofensivo pode ser lesivo. Agora o problema não é a falha de conversão de amônia em ureia, mas o acúmulo de ureia e de outras toxinas por falência renal, ou por qualquer condição que impeça a excreção adequada, como a nefropatia diabética avançada. A ureia acumulada no sangue se dissocia em cianato de amônio, e este se isomeriza em ácido isociânico, que é a molécula reativa da história.

O maior problema é que essa molécula tem a capacidade de realizar carbamilação proteica, ou seja, de se ligar covalentemente a grupos amino de proteínas, alterando sua estrutura e inutilizando-as. O efeito é sistêmico, porque atinge proteínas estruturais, enzimas e receptores em todos os tecidos, e é também neurológico, porque altera proteínas da mielina e das membranas neuronais, contribuindo para desmielinização e disfunção sináptica. Vale acrescentar que a uremia é multifatorial: além da carbamilação, contribuem os compostos guanidínicos, que são excitotóxicos e agonistas de receptores NMDA, o excesso de paratormônio, o desequilíbrio de cálcio e de fósforo, a acidose metabólica e a inflamação sistêmica.

Em quadros de terapia intensiva e de pior prognóstico, a ureia acumulada pode retornar ao lúmen intestinal, onde as bactérias produtoras de urease a convertem novamente em amônia, gerando uma elevação rápida e intensa desse composto. Se o fígado não conseguir conjugá-la na mesma velocidade em que ela chega, o quadro evolui de encefalopatia urêmica para uma encefalopatia mista. É um cenário extremo, porém possível nos casos mais graves — e é por isso que o paciente com doença renal e hepática simultâneas descompensa de forma tão desproporcional.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Uremia e as duas encefalopatias da diálise*

Clínica da encefalopatia urêmica: instalação subaguda com desatenção, apatia, inversão do sono, disartria e, de forma bem característica, um conjunto de manifestações motoras de hiperexcitabilidade — asterixe, mioclonias multifocais, tremor difuso, hiperreflexia e tetania, podendo chegar a crises convulsivas. Ou seja, diferente da encefalopatia hepática, que é predominantemente depressora, a urêmica combina depressão da consciência com hiperexcitabilidade motora.

Sinais externos a procurar: palidez terrosa, com tom acinzentado da pele por anemia associada a depósito de urocromo; prurido intenso e escoriações difusas; hálito urêmico, com odor amoniacal; xerose; equimoses por disfunção plaquetária; e, em quadros muito avançados, atrito pericárdico por pericardite urêmica, que é indicação de diálise. Procure também sinais de neuropatia periférica e a síndrome das pernas inquietas, que são muito prevalentes nesses pacientes.

Laboratório: ureia e creatinina elevadas, acidose metabólica com ânion gap aumentado, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia com paratormônio elevado e anemia normocítica por deficiência de eritropoetina. Vale a ressalva de que, como na encefalopatia hepática, não existe um valor de ureia que defina o quadro: o que importa é a velocidade de instalação, e um paciente com uremia crônica pode estar lúcido com níveis que causariam coma em alguém que perdeu a função renal em dias.

E existem duas encefalopatias que surgem justamente do tratamento, e que precisam ser conhecidas porque são iatrogênicas e evitáveis. A síndrome do desequilíbrio de diálise ocorre quando a primeira sessão remove ureia do plasma mais rápido do que ela sai do encéfalo; a ureia intracerebral remanescente passa a atrair água, gerando edema cerebral, com cefaleia, náusea, confusão e crises convulsivas durante ou logo após a sessão. É por isso que as primeiras sessões são curtas e com fluxos reduzidos. A segunda é a encefalopatia por alumínio, hoje rara com o tratamento adequado da água de diálise, com demência progressiva, mioclonias e disartria.

Encefalopatia hipóxico-isquêmica

Este tipo de encefalopatia é comum principalmente em recém-nascidos, mas ocorre em qualquer paciente submetido a privação prolongada de oxigênio ao encéfalo: parada cardiorrespiratória, afogamento, asfixia, choque, intoxicação por monóxido de carbono, hemorragias maciças. O mecanismo é essencialmente o mesmo detalhado no capítulo 2: a depleção de ATP faz falhar a bomba de sódio e potássio, a célula incha, o trocador de sódio e cálcio se inverte e o cálcio invade o citoplasma, ativando caspases, calpaínas e fosfolipases que executam a morte celular. A esse mecanismo se soma a excitotoxicidade pelo glutamato que se acumula na fenda.

Um conceito central aqui é a vulnerabilidade seletiva: nem todos os neurônios morrem ao mesmo tempo, e existe uma hierarquia previsível de sensibilidade. As regiões mais vulneráveis são os neurônios piramidais do hipocampo, sobretudo o setor CA1, as células de Purkinje do cerebelo, os neurônios das camadas corticais 3, 5 e 6, e os núcleos da base. É essa hierarquia que explica por que o sobrevivente de uma parada cardíaca prolongada frequentemente fica com amnésia anterógrada grave, ataxia e parkinsonismo, mesmo tendo recuperado a consciência.

E há um detalhe de imagem com enorme valor no recém-nascido, que é a distinção entre dois padrões de asfixia. Na asfixia parcial e prolongada, em que a perfusão cai progressivamente, a lesão se instala nas zonas de fronteira vascular, produzindo lesão cortical e da substância branca parassagital — o mesmo raciocínio de zona de fronteira do capítulo 2. Na asfixia aguda e profunda, em que o fluxo é interrompido de forma abrupta e total, a autorregulação desvia o fluxo restante para as estruturas vitais, e a lesão se concentra justamente nas regiões metabolicamente mais ativas e mais perfundidas: putâmen, tálamo ventrolateral, tronco e o córtex perirrolândico. Dois mecanismos de asfixia, dois mapas de lesão opostos, e a imagem permite reconstruir o que aconteceu no parto.

Nas fases tardias, é possível observar calcificações nas áreas lesadas. A explicação é a calcificação distrófica: em tecido necrótico, com mitocôndrias lesadas incapazes de manter o gradiente de cálcio, o cálcio se precipita em áreas de gordura saponificada e de proteína desnaturada. Esse fenômeno é mais precoce e mais evidente no lactente, e na tomografia aparece como regiões esbranquiçadas nos limites de áreas necróticas. Já nas fases iniciais e nas lesões extensas o achado dominante é a necrose liquefativa, com lacunas e cavidades, que em casos graves evolui para encefalomalácia multicística — um encéfalo com aspecto de favo de mel.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O que fazer nas primeiras seis horas do recém-nascido asfixiado*

Esse é um dos poucos cenários em neurologia neonatal em que existe uma intervenção que muda o desfecho de forma comprovada, e a janela é curta.

Reconhecimento: história de evento sentinela no parto — descolamento de placenta, prolapso ou circular de cordão, ruptura uterina, bradicardia fetal sustentada; acidose metabólica no sangue de cordão, com pH baixo e déficit de base elevado; Apgar baixo e persistente aos cinco e dez minutos; necessidade de ventilação prolongada ao nascer.

Exame neurológico seriado, buscando graduar a encefalopatia: no grau leve, o recém-nascido é hiperalerta, irritável, com tônus normal ou aumentado e reflexos exaltados, sem crises. No moderado, há letargia, hipotonia, reflexos primitivos deprimidos, miose e crises convulsivas.

No grave, há coma, flacidez, ausência de reflexos, pupilas fixas e instabilidade autonômica. Essa graduação é o que define elegibilidade ao tratamento.

Tratamento: hipotermia terapêutica, resfriando o recém-nascido a cerca de trinta e três a trinta e quatro graus por setenta e duas horas, iniciada nas primeiras seis horas de vida. O mecanismo é coerente com toda a cascata descrita: o frio reduz o metabolismo, a liberação de glutamato, a produção de radicais livres e a ativação de caspases, interrompendo a lesão secundária que se desenrola nas horas seguintes ao insulto — porque a morte neuronal na asfixia não acontece toda no momento do evento, ela continua por dias, e é justamente essa janela que o tratamento aproveita.

Some-se a isso o controle rigoroso de glicemia, evitando tanto hipo quanto hiperglicemia, manejo de crises convulsivas, suporte ventilatório e hemodinâmico, e acompanhamento com eletroencefalograma de amplitude integrada, cujo padrão nas primeiras horas é um dos melhores preditores de prognóstico, ao lado da ressonância realizada após o período de resfriamento.

Encefalopatia hipoglicêmica

Aqui o mecanismo final é o mesmo da hipóxico-isquêmica, porém o substrato que falta não é o oxigênio e sim a glicose, que é a fonte primária de ATP para o neurônio. O resultado é idêntico: falência das bombas de membrana, influxo de cálcio e apoptose. A diferença está em duas particularidades. A primeira é que, na hipoglicemia, a oferta de oxigênio permanece normal, então não há acidose lática marcante, e a lesão tende a ser mais restrita às regiões de maior demanda — córtex, hipocampo e núcleos da base — com relativa preservação do cerebelo e do tronco, o que produz o quadro peculiar de um paciente com lesão cortical devastadora e funções vitais preservadas.

A segunda é que existe um mecanismo de resgate: após um a dois dias de privação de glicose, o fígado passa a produzir corpos cetônicos, e o encéfalo é capaz de utilizá-los como combustível alternativo para a maior parte de suas necessidades. É esse mecanismo que permite a sobrevivência em jejum prolongado, e é por isso que a inanição não mata por hipoglicemia imediata — o que ocorre nesses casos é uma falência progressiva e multissistêmica, com perda de massa muscular, incluindo a muscular cardíaca e respiratória, imunossupressão, e frequentemente a morte por infecção ou arritmia. Vale a ressalva importante, que retomaremos no capítulo 12: no paciente desnutrido, a reintrodução abrupta de glicose sem reposição prévia de tiamina precipita encefalopatia de Wernicke, e a reintrodução alimentar rápida precipita a síndrome de realimentação, com queda abrupta de fósforo, potássio e magnésio.

Na imagem, no adulto, não observamos calcificação e sim necrose liquefativa direta, com regiões de aspecto vazio nas áreas atingidas. Na ressonância aguda, o achado é restrição à difusão em córtex, hipocampo e núcleos da base, muitas vezes de forma simétrica e bilateral — e essa simetria é justamente o que diferencia uma causa metabólica difusa de um infarto arterial, que respeita território e é unilateral.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Por que toda glicemia capilar importa*

A regra prática mais importante deste capítulo: mede-se a glicemia capilar em todo paciente com alteração do estado mental, déficit focal agudo, crise convulsiva ou coma, sem exceção e antes

de qualquer outra investigação. A hipoglicemia é a única causa de déficit neurológico agudo que se trata em segundos e que, se não tratada, produz sequela definitiva.

Os sintomas se organizam em dois grupos, e a ordem em que aparecem é informativa. Os adrenérgicos surgem primeiro, tipicamente abaixo de setenta miligramas por decilitro: tremor, sudorese fria e profusa, palpitação, palidez, ansiedade, fome intensa. Os neuroglicopênicos surgem depois, abaixo de cinquenta: dificuldade de concentração, confusão, alteração de comportamento, disartria, visão turva, déficit focal que imita acidente vascular, crise convulsiva, torpor e coma.

Atenção ao fenômeno que torna a hipoglicemia perigosa no diabético de longa data: a neuropatia autonômica e os episódios repetidos abolem a resposta adrenérgica, e o paciente perde os sintomas de alerta. Ele passa direto da normalidade para a confusão e o coma, sem tremor nem sudorese — é a hipoglicemia sem aviso, e ela é o principal argumento contra metas glicêmicas muito rígidas em idosos.

Causas a investigar em quem não é diabético: uso de insulina ou de secretagogos, inclusive acidental ou factício; insuficiência adrenal e hipopituitarismo; insuficiência hepática; sepse; desnutrição e alcoolismo, em que os estoques de glicogênio estão esgotados; insulinoma, com a tríade de Whipple, que é sintoma neuroglicopênico, glicemia documentadamente baixa e melhora com a administração de glicose.

E uma observação de manejo que vale guardar: no paciente etilista ou desnutrido, administre tiamina junto com a glicose, e não depois, pelo motivo já explicado.

Encefalopatia por desmielinização osmótica

Esta é a encefalopatia mais temida nos quadros de correção de hiponatremia, e entender a fisiologia antes é o que torna o quadro previsível — e evitável. Quando há hiponatremia, ou seja, sódio baixo no plasma, o meio extracelular fica hipotônico em relação ao interior das células, e a água tende a entrar nelas. Para não incharem, os neurônios e astrócitos ativam um mecanismo de defesa: eles expulsam para o meio extracelular os seus osmólitos orgânicos, que são moléculas osmoticamente ativas como mio-inositol, taurina, glutamato, glutamina e creatina. Ao reduzir a sua própria osmolaridade interna, a célula se equilibra com o meio diluído e evita o edema.

Esse processo de adaptação leva de vinte e quatro a quarenta e oito horas para se completar, e é por isso que existe a distinção crucial entre hiponatremia aguda e crônica. Na aguda, instalada em horas, a célula ainda não se adaptou e o risco é o edema cerebral — aqui a correção precisa ser rápida. Na crônica, instalada em dias, a célula já expulsou seus osmólitos e está em equilíbrio com o meio diluído; ela não está inchada, está adaptada.

E aqui está a armadilha. Quando fazemos a reposição rápida e exagerada de sódio em um paciente cronicamente hiponatrêmico, o meio extracelular se torna subitamente hipertônico em relação a células que se despojaram dos seus osmólitos e que precisam de dias para sintetizá-los novamente. A água sai das células, elas desidratam e se retraem, e o resultado é a lesão da mielina e a morte de oligodendrócitos, com desmielinização em regiões de arquitetura mais compacta e mais vulnerável — classicamente a ponte, no que se chama mielinólise pontina central, e também em regiões extrapontinas, como tálamo, núcleos da base, cápsula externa e cerebelo.

A evolução clínica é bifásica e é o que torna o quadro traiçoeiro: nos primeiros um a dois dias após a correção o paciente melhora e parece estável, porque a hiponatremia foi corrigida; e então,

entre o segundo e o sétimo dia, ele deteriora de forma abrupta, com um quadro que pode incluir disartria, disfagia, paraparesia ou tetraparesia espástica, alterações de comportamento e, nos casos mais graves, a síndrome do encarceramento descrita no capítulo 1.2 — o paciente consciente e paralisado. A lesão é frequentemente irreversível, e é por isso que a prevenção é tudo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Os limites de correção que não se ultrapassam*

A regra central: em hiponatremia crônica ou de duração desconhecida, a correção não deve exceder oito a dez miliequivalentes por litro em vinte e quatro horas, e alguns protocolos são ainda mais conservadores em pacientes de alto risco. O sódio deve ser dosado a cada duas a quatro horas durante a correção ativa. E vale saber que a maior parte dos casos de desmielinização osmótica não decorre de excesso de solução salina hipertônica administrada, e sim de autocorreção rápida quando a causa da hiponatremia é subitamente removida — reposição de volume em um paciente hipovolêmico, suspensão de um diurético, tratamento de insuficiência adrenal com corticoide, resolução de uma síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Nessas situações, o paciente começa a eliminar urina diluída em grande volume, e o sódio sobe sozinho e depressa.

Pacientes de risco especialmente alto, nos quais a correção deve ser ainda mais lenta: etilistas, desnutridos, hepatopatas e pacientes em pré ou pós-transplante hepático, hipocalêmicos e hipofosfatêmicos, mulheres em uso de tiazídicos e queimados.

Como corrigir na prática: primeiro determine se há sintomas graves — crise convulsiva, coma, vômitos incoercíveis. Se houver, a indicação é solução salina hipertônica em bólus pequeno e repetido, com o objetivo de elevar o sódio em quatro a seis miliequivalentes rapidamente, apenas o suficiente para reverter o edema cerebral, e então parar e deixar o restante subir lentamente. Se não houver sintomas graves, trate a causa e reponha devagar.

E se o sódio subir mais rápido do que o planejado, existe conduta de resgate: reduzir ativamente o sódio de volta, com soluções hipotônicas e desmopressina, desde que feito nas primeiras horas. Reconhecer a correção excessiva e corrigi-la para baixo é uma das intervenções de maior impacto que existem, porque evita uma lesão definitiva em um paciente que ainda está assintomático.

Na imagem, a ressonância mostra a lesão dias depois do quadro clínico — ou seja, uma ressonância normal no início da deterioração não afasta o diagnóstico. O achado característico na ponte é uma lesão central simétrica, que poupa as fibras periféricas, com aspecto descrito como de tridente ou de asa de morcego.

ENCEFALOPATIAS TÓXICAS E NUTRICIONAIS

Encefalopatia de Wernicke

A encefalopatia de Wernicke está associada à deficiência de vitamina B1, a tiamina, que é cofator essencial de três enzimas do metabolismo energético: a piruvato desidrogenase, que converte piruvato em acetil-CoA e é a porta de entrada do ciclo de Krebs; a alfacetoglutarato desidrogenase, dentro do próprio ciclo; e a transcetolase, da via das pentoses-fosfato. Com a falta de tiamina, a célula perde a capacidade de converter glicose em energia pela via aeróbica e passa a acumular piruvato e lactato.

Essa falência energética produz dois efeitos combinados: disfunção mitocondrial com queda de ATP, e estresse oxidativo com excitotoxicidade secundária, porque sem ATP os astrócitos

não conseguem recaptar glutamato. E aqui aparece um princípio que atravessa todo este capítulo: a lesão não é difusa e homogênea, ela se concentra nas regiões de maior demanda metabólica e de maior densidade de transcetolase — os corpos mamilares, o tálamo dorsomedial, a substância cinzenta periaquedutal, os núcleos vestibulares, os colículos e o assoalho do quarto ventrículo. É essa topografia, e não o acaso, que produz a tríade clínica clássica.

Então o paciente apresenta, além da letargia, três grupos de sinais que correspondem exatamente às estruturas listadas: alteração do estado mental, por lesão talâmica e mamilar; alteração da movimentação ocular, com nistagmo e paralisia do reto lateral, por lesão dos núcleos do sexto par e das conexões vestibulares; e ataxia de marcha, por lesão dos núcleos vestibulares e do vérmis cerebelar superior. A deficiência é fortemente associada ao alcoolismo, tanto pela dieta pobre quanto pela má absorção intestinal e pela redução da conversão da tiamina na sua forma ativa, mas ocorre também em vômitos prolongados, hiperêmese gravídica, pós-cirurgia bariátrica, nutrição parenteral sem suplementação, neoplasias e diálise. A deficiência prolongada pode evoluir para a síndrome de Korsakoff, que veremos abaixo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O erro mais evitável da medicina de urgência*

A tríade clássica — confusão, oftalmoparesia e ataxia — está completa em uma minoria dos pacientes, e é justamente por isso que o diagnóstico é perdido na maior parte dos casos, sendo diagnosticado na autópsia com frequência desconfortável. Por isso, a recomendação prática é tratar empiricamente diante de qualquer paciente de risco com qualquer um dos elementos, e não esperar o quadro completo.

Sinais a procurar no exame: nistagmo horizontal evocado pelo olhar, que é o achado ocular mais precoce; paralisia bilateral do reto lateral, com estrabismo convergente e diplopia; paralisia do olhar conjugado; ataxia de marcha com base alargada, frequentemente incapacitante; desatenção e desorientação; hipotermia e hipotensão, por acometimento hipotalâmico; e sinais de desnutrição e de alcoolismo crônico — hepatopatia, neuropatia periférica com hipoestesia em bota, atrofia muscular, queilite e glossite.

Existe um cenário de risco que se cria dentro do hospital e que precisa ser conhecido: a administração de soro glicosado ou de dieta rica em carboidrato a um paciente depletado consome o pouco de tiamina restante, porque a glicose entra na via glicolítica e exige tiamina para prosseguir. O resultado é a precipitação iatrogênica de um quadro que não existia horas antes. A regra, portanto, é inflexível: em paciente de risco, tiamina parenteral antes ou junto com a glicose, nunca depois.

Tratamento: tiamina por via intravenosa, em dose alta e por vários dias, e não por via oral, porque a absorção intestinal está comprometida justamente nesses pacientes. Reponha também magnésio, que é cofator necessário para a ativação da tiamina — sem ele, a reposição vitamínica pode falhar, e essa é uma causa frequente de resposta incompleta. A oftalmoparesia responde em horas a dias, a confusão em dias, e a ataxia pode melhorar parcialmente; a amnésia, quando já se instalou, tende a ser definitiva.

Imagem: a ressonância mostra hipersinal em T2 e restrição à difusão de forma simétrica nos corpos mamilares, no tálamo medial, na substância periaquedutal e ao redor do terceiro e do quarto ventrículos, com realce dos corpos mamilares — um padrão praticamente diagnóstico quando presente, embora a sua ausência não afaste nada.

Encefalopatia alcoólica crônica e síndrome de Korsakoff

A síndrome de Korsakoff é, em essência, a consequência de uma encefalopatia de Wernicke não tratada ou tratada tardiamente. Enquanto na fase aguda temos edema e disfunção reversível dessas estruturas — e é por isso que na imagem elas aparecem aumentadas e com sinal alterado —, na fase crônica a deficiência prolongada de tiamina leva à morte neuronal por falência energética sustentada e estresse oxidativo, com ativação das vias de apoptose. O que era uma lesão inflamatória potencialmente reversível se converte em perda estrutural definitiva.

Na imagem crônica, observa-se atrofia dos corpos mamilares, que é o achado mais característico, dilatação do terceiro ventrículo e atrofia cortical difusa e cerebelar, esta última com predomínio do vérmis anterior e superior, o padrão da degeneração cerebelar alcoólica descrito no capítulo 1.3. É um encéfalo visivelmente reduzido em relação ao espaço intracraniano.

Clinicamente, o que define a síndrome é a amnésia: anterógrada densa, com incapacidade quase completa de formar novas memórias declarativas, e retrógrada com gradiente temporal, ou seja, as memórias mais antigas estão melhor preservadas que as recentes. E a marca registrada é a confabulação — o paciente preenche as lacunas com relatos plausíveis mas falsos, sem qualquer intenção de mentir e sem perceber a incongruência, frequentemente reorganizando fragmentos de memórias reais em uma sequência errada. Ao mesmo tempo, a atenção, a linguagem, a inteligência geral e as habilidades procedimentais estão relativamente preservadas, o que produz um paciente que conversa normalmente por cinco minutos e não lembra de nada dez minutos depois. É o exemplo mais puro de que memória e inteligência são sistemas independentes, e a razão anatômica está no circuito de Papez detalhado no capítulo 1.4.

Encefalopatia por metais pesados: chumbo e saturnismo

O chumbo tem a capacidade de mimetizar e substituir o cálcio em processos celulares, e é essa a base de praticamente toda a sua toxicidade. O perigo decorre da sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, especialmente na criança, cuja barreira é mais permeável, e de inibir canais iônicos e enzimas antioxidantes. A inibição dos canais e das bombas produz falha na troca de íons entre os meios intra e extracelular, levando a edema cerebral difuso; a inibição das enzimas antioxidantes, sobretudo das que dependem de grupos sulfidrila, permite o acúmulo de radicais livres e leva a desmielinização focal; e a mimetização do cálcio produz disfunção sináptica generalizada, porque o chumbo entra pelos canais de cálcio voltagem-dependentes, se liga aos sítios de cálcio das proteínas de liberação vesicular e interfere na exocitose de neurotransmissores.

Então teremos um paciente com encéfalo edemaciado, em que os neurônios não conseguem realizar sinalização apropriada, alguns entrando em apoptose porque o chumbo, ao mimetizar o cálcio, ativa as caspases, e sem defesa antioxidante adequada contra o estresse oxidativo que é subproduto normal do metabolismo. Na imagem, podemos esperar apagamento dos sulcos cerebrais pelo edema, e clinicamente o paciente apresenta raciocínio lentificado, movimentos lentos, fala arrastada e apatia.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Saturnismo: onde procurar e o que pedir*

A intoxicação por chumbo é uma doença de exposição, então a história ocupacional e ambiental é o exame mais importante: baterias e reciclagem de baterias, fundições, soldas, tintas antigas e

reformas em casas antigas, pigmentos, cerâmica esmaltada artesanal, munição e prática de tiro, remédios e cosméticos tradicionais importados, água que passa por encanamento de chumbo.

Na criança, o quadro é dominado pelo sistema nervoso em desenvolvimento: irritabilidade, perda de apetite, dor abdominal recorrente, atraso e regressão de marcos, queda de rendimento escolar, déficit de atenção e, nos casos graves, encefalopatia aguda com vômitos, crises convulsivas e hipertensão intracraniana. Guarde um dado de saúde pública: não existe nível seguro de chumbo na criança, e o dano cognitivo ocorre em concentrações muito abaixo daquelas que produzem sintomas.

No adulto, predominam: neuropatia periférica motora, classicamente com paralisia dos extensores do punho, produzindo a mão caída; cólica abdominal intensa e recorrente, a cólica saturnina, que já levou muitos pacientes à laparotomia desnecessária; hipertensão arterial; nefropatia com gota associada, a gota saturnina; e infertilidade.

Sinais externos a procurar ativamente: a linha gengival de Burton, que é uma faixa azul-acinzentada na margem gengival por deposição de sulfeto de chumbo; palidez desproporcional aos sintomas; e nas radiografias de ossos longos da criança, as linhas metafisárias densas, que são faixas de chumbo depositado e não calcificação.

Laboratório: o exame que confirma é a plumbemia, a dosagem de chumbo no sangue. Os achados de apoio são reveladores do mecanismo — anemia microcítica ou normocítica com pontilhado basófilo nas hemácias, que decorre da inibição pelo chumbo de duas enzimas da síntese do heme, a ALA-desidratase e a ferroquelatase, exatamente como discutimos no capítulo 4.1 ao tratar das anemias associadas; elevação de protoporfirina eritrocitária livre; e ácido delta-aminolevulínico elevado na urina. O tratamento é o afastamento da fonte, que é imprescindível, e a quelação nos casos com níveis elevados ou sintomáticos.

Encefalopatia medicamentosa: o exemplo do lítio

Ocorre quando fármacos atingem níveis tóxicos, seja por superdosagem, seja por acúmulo em doses habituais quando a eliminação é comprometida. No caso do lítio, o acúmulo intracelular interfere nas bombas de sódio e potássio e em vias de sinalização intracelular, alterando difusamente a excitabilidade neuronal. Mencionamos essa encefalopatia aqui principalmente como alerta sobre como fármacos em excesso afetam o encéfalo; no capítulo sobre acidentes farmacológicos detalharemos os principais medicamentos que em excesso comprometem o sistema nervoso.

Vale, porém, desenvolver o lítio como modelo, porque ele reúne quase todos os princípios da toxicidade medicamentosa neurológica. Primeiro, ele tem janela terapêutica estreitíssima, com a faixa tóxica praticamente encostada na terapêutica. Segundo, é eliminado exclusivamente pelo rim e é reabsorvido no túbulo proximal em competição com o sódio — o que significa que qualquer situação de depleção de sódio ou de volume faz o rim reabsorver mais lítio e o nível sobe sem mudança de dose. Daí a lista de precipitantes clássicos: desidratação, vômitos e diarreia, dieta hipossódica, uso de diurético tiazídico, de anti-inflamatório não esteroidal, de inibidor da enzima conversora de angiotensina e de bloqueador do receptor de angiotensina, e insuficiência renal.

Clinicamente, a intoxicação é predominantemente neurológica e cerebelar: tremor grosseiro, que difere do tremor fino habitual do uso terapêutico, ataxia, disartria, nistagmo, mioclonias, hiperreflexia, confusão, agitação e, nos casos graves, crises convulsivas e coma. Há ainda náusea,

vômitos e diarreia. E existe uma sequela específica que precisa ser conhecida: a síndrome neurológica irreversível induzida pelo lítio, em que persistem ataxia cerebelar, disartria e nistagmo mesmo após a normalização do nível sérico, por perda de células de Purkinje. O tratamento é a suspensão, a hidratação com solução salina para restaurar a excreção e a hemodiálise nos casos graves, sendo o lítio uma das poucas intoxicações em que a diálise é claramente eficaz, porque a molécula é pequena e não se liga a proteínas.

Encefalopatia por deficiência de cobalamina

A cobalamina, ou vitamina B12, tem funções que vão muito além da síntese de DNA na medula óssea. No metabolismo humano ela é cofator de exatamente duas enzimas, e entender quais são resolve toda a fisiopatologia. A primeira é a metionina sintase, que converte homocisteína em metionina usando um grupo metil doado pelo folato; a segunda é a metilmalonil-CoA mutase, que converte metilmalonil-CoA em succinil-CoA, permitindo que ácidos graxos de cadeia ímpar e alguns aminoácidos entrem no ciclo de Krebs.

Da falha da segunda enzima decorre o acúmulo de ácido metilmalônico, que é diretamente tóxico para a bainha de mielina e desorganiza a síntese de lipídios de membrana, produzindo desmielinização. Da falha da primeira decorre o acúmulo de homocisteína, e é dele que vem a maior parte do estrago sistêmico. A homocisteína causa disfunção endotelial e favorece a aterosclerose, o que abre a possibilidade de evolução para isquemia caso comecem a se formar placas nas artérias cerebrais; induz estado pró-trombótico por ativação da cascata de coagulação, com risco de trombose arterial e venosa; é excitotóxica, porque atua como agonista em receptores NMDA, aumentando o influxo de cálcio e podendo ativar a via das caspases; e interfere na formação das ligações cruzadas do colágeno, contribuindo para fragilidade óssea.

Vale fazer uma correção de mecanismo em relação a outros compostos frequentemente associados à B12. A taurina, a glutationa e o sulfeto de hidrogênio são produtos da via de transulfuração, que parte justamente da homocisteína e que depende da vitamina B6 como cofator, e não da B12. O que a deficiência de B12 faz é acumular o substrato dessa via, e não fornecê-lo — a relação existe, mas a B12 não é precursora desses compostos. E a falha da metionina sintase tem uma consequência adicional relevante: sem metionina, reduz-se a formação de S-adenosilmetionina, que é o doador universal de grupos metil do organismo, comprometendo reações de metilação de DNA, de proteínas e de fosfolipídios de mielina.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *B12: o déficit neurológico que aparece antes da anemia*

O erro mais comum com a B12 é esperar a anemia para investigar. As manifestações neurológicas podem preceder qualquer alteração hematológica, e ocorrem em pacientes com hemograma completamente normal — por isso a investigação é guiada pela clínica.

O quadro medular clássico é a degeneração combinada subaguda, e o nome descreve exatamente a anatomia: são acometidos simultaneamente os cordões posteriores e os tratos corticoespinhais laterais. Então procure parestesias simétricas e ascendentes nos pés e nas mãos, perda de vibração e de propriocepção com Romberg positivo e marcha talonante, sinal de Lhermitte, e ao mesmo tempo fraqueza espástica com hiperreflexia e Babinski — e note a combinação peculiar: reflexos exaltados com propriocepção abolida, e às vezes arreflexia aquileia por neuropatia periférica associada, o que produz um exame aparentemente contraditório que é, na verdade, a assinatura da doença.

Acrescente as manifestações cerebrais: lentificação, irritabilidade, depressão, déficit de memória e, em casos avançados, demência reversível e psicose, a chamada loucura megaloblástica. E procure sinais externos: glossite atrófica com língua lisa e dolorosa, queilite angular, palidez com leve icterícia por hemólise intramedular dando um tom amarelo-limão à pele, e hiperpigmentação de dobras e de nós dos dedos.

Investigação: dosagem de B12, com a ressalva de que valores no limite inferior não excluem deficiência funcional. Nesses casos, os exames que fecham o diagnóstico são o ácido metilmalônico e a homocisteína, que se elevam precocemente. No hemograma, quando presente, anemia macrocítica com volume corpuscular médio elevado, neutrófilos hipersegmentados e reticulócitos baixos, com desidrogenase láctica e bilirrubina indireta elevadas por eritropoese ineficaz. Investigue a causa: anticorpos anticélula parietal e antifator intrínseco para anemia perniciosa, que exige ainda vigilância para carcinoma gástrico; uso crônico de metformina e de inibidores de bomba de prótons; gastrectomia e cirurgia bariátrica; doença celíaca e doença de Crohn; dieta vegana estrita sem suplementação; e exposição a óxido nitroso, que oxida e inativa a cobalamina de forma irreversível e pode precipitar quadro neurológico fulminante em paciente com reserva marginal.

Um alerta terapêutico que vale ouro: nunca reponha ácido fólico isoladamente em paciente com macrocitose sem antes excluir deficiência de B12. O folato corrige a anemia e mascara o diagnóstico, mas não corrige a via do metilmalonato, e a lesão neurológica continua progredindo silenciosamente até se tornar irreversível.

Na ressonância de coluna, o achado é hipersinal em T2 nos cordões posteriores, com aspecto descrito como V invertido nos cortes axiais.

ENCEFALOPATIAS INFECCIOSAS E TRANSMISSÍVEIS

Encefalopatia espongiforme

Esta encefalopatia é causada por príons, que são proteínas com dobramento anormal capazes de induzir as proteínas normais do hospedeiro a mudarem de conformação. O nome popular da forma bovina é doença da vaca louca, uma encefalopatia que ficou conhecida por acometer o gado e por ter capacidade de afetar seres humanos através do consumo de tecido nervoso contaminado.

Vale precisar o mecanismo, porque ele é único na biologia: a proteína priônica celular é uma proteína normal da membrana neuronal, rica em hélices alfa. A forma patológica tem a mesma sequência de aminoácidos, porém uma conformação diferente, rica em folhas beta, o que a torna insolúvel e resistente a proteases. E a sua propriedade mais notável é ser um molde: ao encontrar a forma normal, ela a induz a se redobrar na forma patológica, gerando um processo autocatalítico e exponencial. É uma doença infecciosa sem ácido nucleico, transmitida por informação conformacional, e é por isso que os príons resistem a autoclave convencional, formaldeído e radiação ultravioleta, exigindo protocolos especiais de esterilização de instrumental neurocirúrgico.

O acúmulo dessas proteínas insolúveis forma agregados extracelulares e leva à perda neuronal massiva, à gliose e à vacuolização do tecido, que assume ao microscópio o aspecto de esponja — daí o nome espongiforme. Vale a correção de que o termo apropriado é degeneração espongiforme com depósito de proteína priônica em placas amiloides, e não degeneração hialina.

Na imagem e na dissecção de indivíduos acometidos, identifica-se atrofia cerebral marcada, com o encéfalo visivelmente reduzido em relação ao espaço intracraniano. Infelizmente é uma doença irreversível e invariavelmente fatal, e o tratamento é exclusivamente de suporte e sintomático.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Quando suspeitar de doença priônica*

O gatilho da suspeita é um perfil temporal muito característico: demência rapidamente progressiva, ou seja, deterioração cognitiva que evolui em semanas a poucos meses, e não em anos. Um paciente que passa de independente a acamado em quatro meses não tem doença de Alzheimer típica.

Some a isso o achado motor que acompanha: mioclonias, frequentemente desencadeadas por susto ou por estímulo sonoro, o que se chama mioclonia de sobressalto e é bastante sugestivo. Acrescente ataxia cerebelar, sinais piramidais e extrapiramidais, alterações visuais corticais e, na fase final, mutismo acinético.

Investigação: a ressonância é o exame de imagem de escolha, com hipersinal em difusão e em FLAIR no estriado e no tálamo, sendo o sinal do pulvinar, com hipersinal do tálamo posterior bilateral, característico da variante adquirida, e o realce cortical em fita, o cortical ribboning, típico da forma esporádica. O eletroencefalograma pode mostrar complexos periódicos de ondas agudas. No líquor, as proteínas de destruição neuronal se elevam, com destaque para a proteína 14-3-3 e a enolase neuronal específica, mas o exame que mudou o diagnóstico é o ensaio de conversão em tempo real, que detecta a capacidade de conversão da proteína priônica na amostra, com sensibilidade e especificidade altas.

E o passo diagnóstico mais importante é excluir as causas tratáveis de demência rapidamente progressiva, porque elas existem e são várias: encefalite autoimune, que veremos adiante neste capítulo; deficiência de B12 e de tiamina; hipotireoidismo; neurossífilis; infecção pelo HIV; linfoma do sistema nervoso central; vasculite; hidrocefalia de pressão normal; e intoxicações. Perder uma dessas por assumir doença priônica é um erro de consequências graves, porque todas têm tratamento.

Encefalopatia séptica

Teremos aqui uma disfunção cerebral difusa desencadeada pela sepse, sem que haja infecção direta do sistema nervoso central, ou seja, sem meningite nem encefalite. A cascata inflamatória sistêmica, mediada por citocinas como TNF-alfa, IL-1 e IL-6, tem a capacidade de comprometer a integridade da barreira hematoencefálica — e aqui cabe uma precisão: a barreira é formada pelas junções oclusivas das células endoteliais dos capilares cerebrais, sendo induzida e mantida pelos pés dos astrócitos e pelos pericitos, como vimos no capítulo 2. As citocinas atuam sobre o endotélio, desmontando essas junções.

O resultado é permeabilidade aumentada, edema, disfunção microvascular com trombose capilar e hipoperfusão local, levando a isquemia e a alteração no balanço de neurotransmissores. Ao final, há sobreposição mecanística com a encefalopatia hipóxico-isquêmica, no que se refere à privação de oxigênio em nível tecidual. Somam-se ainda dois fatores próprios: a ativação microglial, com produção local de citocinas e de espécies reativas, e o desvio do triptofano para a via das quinureninas pela indução da IDO, exatamente o mecanismo descrito no capítulo 1.2, que reduz a serotonina e acumula ácido quinolínico excitotóxico.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O delirium do paciente séptico*

Na prática, a encefalopatia séptica é uma das causas mais frequentes de delirium em terapia intensiva, e frequentemente é o primeiro sinal de sepse, aparecendo antes da febre e da hipotensão — especialmente no idoso, em quem a confusão aguda deve ser tratada como sinal de infecção até prova em contrário.

O quadro é de delirium clássico: desatenção flutuante, desorientação, inversão do ciclo sono-vigília, alteração do comportamento, podendo ser hiperativo, com agitação e alucinações, ou hipoativo, com sonolência e apatia — e vale saber que a forma hipoativa é a mais comum, a mais subdiagnosticada e a de pior prognóstico, justamente porque um paciente quieto não incomoda ninguém.

Sinais motores: tremor, asterixe, mioclonias, rigidez de nuca ausente. A presença de sinal focal, rigidez de nuca ou papiledema obriga a considerar infecção direta do sistema nervoso e indica imagem e punção lombar.

Investigação: hemoculturas e culturas de foco, lactato, gasometria, função renal e hepática, eletrólitos, glicemia e revisão completa da prescrição, porque em terapia intensiva a encefalopatia é quase sempre multifatorial — sepse somada a fármacos sedativos, opioides, corticoide, antibióticos neurotóxicos, privação de sono, distúrbio eletrolítico e disfunção de órgãos. A tomografia é frequentemente normal, e a ressonância pode mostrar lesões de substância branca e infartos em zona de fronteira nos casos graves.

O tratamento é o da sepse, e as medidas que mais reduzem a duração do delirium são não farmacológicas: correção do foco, retirada de sedativos desnecessários, mobilização precoce, restauração do ciclo dia-noite, presença de familiares e restituição de óculos e aparelho auditivo. É uma condição com mortalidade elevada e com sequela cognitiva de longo prazo bem documentada em sobreviventes de terapia intensiva.

Encefalopatia por HIV

Ocorre nas fases avançadas da infecção pelo HIV em pacientes sem tratamento adequado. O vírus penetra o parênquima cerebral logo no início da infecção, carregado dentro de monócitos e macrófagos infectados que atravessam a barreira hematoencefálica — o chamado mecanismo do cavalo de Troia. Durante a replicação viral crônica em macrófagos perivasculares e na micróglia, há liberação de proteínas virais neurotóxicas, como a gp120 e a Tat, e de citocinas inflamatórias, resultando em disfunção sináptica, desmielinização difusa da substância branca e atrofia subcortical progressiva.

Um ponto conceitual importante: o HIV não infecta neurônios. O dano é indireto, produzido pelas células imunes infectadas e pelo ambiente inflamatório que elas criam — e é por isso que a carga viral no líquor e o grau de comprometimento cognitivo se correlacionam de forma imperfeita, e por isso também que o quadro pode melhorar substancialmente com a terapia antirretroviral, mesmo havendo perda neuronal.

O padrão clínico resultante é de demência subcortical, o que a diferencia da doença de Alzheimer: predominam lentificação do processamento, apatia, déficit de atenção e de função executiva, alteração de marcha e sinais motores como tremor e hiperreflexia, com linguagem e reconhecimento relativamente preservados. Na imagem, observa-se atrofia difusa com alargamento de sulcos e de ventrículos, e hipersinal difuso e simétrico da substância branca profunda, sem realce.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Déficit neurológico no paciente com HIV: o diagnóstico é diferencial*

Em um paciente com infecção pelo HIV e sintoma neurológico, o raciocínio começa pela contagem de linfócitos CD4, porque ela define quais doenças são possíveis, e continua pelo padrão da lesão na imagem.

Com lesão focal e realce anelar múltiplo, pense em neurotoxoplasmose, que é a causa mais comum de lesão focal nesse contexto, tipicamente em núcleos da base, com sorologia positiva e resposta ao tratamento empírico em duas semanas servindo como teste diagnóstico. O principal diferencial é o linfoma primário do sistema nervoso central, discutido no capítulo 4, que tende a ter realce mais sólido, ser periventricular e associado ao vírus Epstein-Barr no líquor, além de captar no PET, o que a toxoplasmose não faz.

Com lesão de substância branca multifocal, sem realce e sem efeito de massa, progredindo em semanas, com déficit focal como hemiparesia, hemianopsia e afasia em um paciente alerta, pense em leucoencefalopatia multifocal progressiva, causada pelo vírus JC, cujo diagnóstico é feito por PCR no líquor e cujo tratamento é a restauração imune.

Com meningite subaguda, cefaleia arrastada, febre baixa e pressão de abertura muito elevada na punção, pense em criptococose, com pesquisa de antígeno criptocócico e tinta da China, lembrando que o controle da pressão intracraniana com punções de alívio repetidas é parte essencial do tratamento e impacta a mortalidade.

Com retinite, colite e encefalite ventricular, pense em citomegalovírus. Com quadro medular progressivo, considere mielopatia associada ao HIV e também ao HTLV. E com demência subcortical lentamente progressiva em paciente com carga viral controlada, considere o transtorno neurocognitivo associado ao HIV em suas formas leves, que hoje são as mais prevalentes.

Encefalopatia pós-infecciosa

Aqui temos um distúrbio desmielinizante agudo do sistema nervoso central, de natureza imunomediada, que ocorre de dias a poucas semanas após uma infecção viral ou bacteriana comum e, mais raramente, após vacinação. O mecanismo é o mimetismo molecular: a resposta imune montada contra epítopos do patógeno reconhece, por semelhança estrutural, proteínas da bainha de mielina, e passa a atacar tecido próprio. Esse padrão de doença autoimune desencadeada por infecção é o mesmo que ocorre na febre reumática, em que anticorpos contra o estreptococo atacam válvulas cardíacas, e na síndrome de Guillain-Barré, que veremos no capítulo 16.

A entidade que melhor representa essa categoria é a encefalomielite disseminada aguda, mais comum em crianças e adultos jovens. Clinicamente, ela se distingue por três características: começa com encefalopatia, ou seja, alteração do nível de consciência ou do comportamento, o que é obrigatório para o diagnóstico; associa-se a déficits multifocais, com sinais que apontam para vários locais simultaneamente, incluindo medula e nervo óptico; e é tipicamente monofásica, com um único surto seguido de recuperação, frequentemente boa.

Na ressonância, encontram-se lesões múltiplas, grandes, mal delimitadas e confluentes na substância branca, frequentemente com acometimento dos núcleos da base e do tálamo, e o dado mais característico é que todas as lesões estão no mesmo estágio evolutivo, realçando

simultaneamente — em contraste com a esclerose múltipla, em que a regra é a dissociação temporal, com lesões novas e antigas convivendo. É essa diferença que orienta a distinção entre um evento único desencadeado por infecção e uma doença crônica recidivante, e a distinção importa porque determina se o paciente receberá apenas o tratamento do surto, com corticoide em dose alta, imunoglobulina ou plasmaférese, ou se precisará de terapia imunomoduladora de longo prazo.

ENCEFALOPATIAS TRAUMÁTICAS E VASCULARES

Encefalopatia traumática crônica

Também chamada de encefalopatia do pugilista, é uma doença neurodegenerativa progressiva desencadeada por impactos repetitivos na cabeça, incluindo concussões leves e, o que é mais relevante, impactos subconcussivos frequentes em esportes de contato — ou seja, golpes que não produzem sintoma algum no momento, mas que se somam ao longo de anos. O trauma mecânico repetido induz estiramento e cisalhamento axonal, especialmente nas profundidades dos sulcos corticais, onde as forças de deformação se concentram, e dispara cascatas que levam à hiperfosforilação da proteína Tau e ao seu acúmulo em disposição perivascular.

Vale corrigir e detalhar o mecanismo da Tau, porque ele reaparecerá no capítulo 11 e é frequentemente descrito de forma invertida. A Tau é uma proteína cuja função normal é estabilizar os microtúbulos do axônio. Os microtúbulos não são o local onde os neurotransmissores são processados; eles são os trilhos sobre os quais o transporte axonal ocorre, levando vesículas, mitocôndrias e proteínas do corpo celular até o terminal e de volta. Quando a Tau é hiperfosforilada, ela perde afinidade pelos microtúbulos e se desprende deles. A consequência é dupla: os microtúbulos, sem o seu estabilizador, se desmontam, e o transporte axonal falha, de modo que o terminal sináptico deixa de receber vesículas, mitocôndrias e material de reposição; e a Tau solta se agrega em filamentos insolúveis dentro do neurônio, formando os emaranhados neurofibrilares, que são tóxicos e obstruem fisicamente o citoplasma.

Ou seja, a falha de liberação de neurotransmissores não decorre de a Tau colar a saída da vesícula, e sim de o trilho que traz a vesícula até o terminal ter sido desmontado. O efeito prático é o mesmo — sinalização lenta, insuficiente e progressivamente falha — mas entender o mecanismo correto é o que permite compreender por que se trata de uma doença progressiva e irreversível: o axônio está morrendo de inanição logística, e cada terminal que se perde não volta. Isso explica o quadro clínico característico: labilidade emocional, irritabilidade, impulsividade, depressão, declínio cognitivo com déficit executivo e de memória, e parkinsonismo, com a progressão continuando por anos após a última exposição.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O que perguntar ao atleta e o que fazer na concussão*

Diante de um paciente com história de esporte de contato — boxe, artes marciais mistas, futebol americano, rúgbi, futebol com cabeceio frequente, hipismo — faça três perguntas: quantos anos de prática, em que idade começou e quantos episódios de perda de consciência ou de atordoamento teve. A idade de início e a duração da exposição são os fatores de risco mais consistentes, mais do que o número de concussões diagnosticadas, porque a maior parte da carga é subconcussiva.

Reconhecimento da concussão aguda, que é diferente da doença crônica: alteração transitória da função cerebral após trauma, com ou sem perda de consciência. Procure cefaleia, tontura, confusão, amnésia para o evento, lentificação de resposta, náusea, visão turva, sensibilidade à luz e ao som, e alteração do equilíbrio. A tomografia é tipicamente normal, e a normalidade da imagem não exclui concussão — o dano é funcional e axonal difuso, abaixo da resolução do exame.

O princípio de manejo que salva vidas: retirar imediatamente do jogo e não retornar no mesmo dia, sob nenhuma circunstância. A razão é a síndrome do segundo impacto, em que um novo trauma durante o período de vulnerabilidade metabólica que segue a concussão produz perda catastrófica da autorregulação vascular e edema cerebral maligno, com alta mortalidade em adolescentes. O retorno é progressivo e escalonado, e só avança quando o atleta está assintomático em repouso e em esforço.

Sinais que exigem imagem imediata após trauma craniano: perda de consciência prolongada, vômitos repetidos, cefaleia progressiva, crise convulsiva, déficit focal, rebaixamento, suspeita de fratura, coagulopatia ou anticoagulação, idade avançada e amnésia prolongada. O manejo completo do trauma está no capítulo 8.

Não existe exame que confirme a encefalopatia traumática crônica em vida com certeza; o diagnóstico definitivo é neuropatológico. A investigação clínica se faz pela exclusão de causas tratáveis e por ressonância, que pode mostrar atrofia, cavum do septo pelúcido e microhemorragias.

Encefalopatia hipertensiva

Ocorre no contexto de uma emergência hipertensiva, com elevação abrupta e grave da pressão arterial. Nesse cenário, a pressão ultrapassa o limite superior da autorregulação cerebrovascular descrita no capítulo 2, e o mecanismo que se segue é o oposto do que a intuição sugere: em vez de vasoconstrição protetora, ocorre vasodilatação forçada dos segmentos arteriolares, porque a pressão vence a capacidade de contração da musculatura lisa. O resultado é hiperperfusão, aumento da pressão hidrostática capilar, ruptura das junções endoteliais e extravasamento de plasma para o interstício — ou seja, edema vasogênico difuso.

Esse edema tem predomínio característico nas regiões parieto-occipitais, e a explicação anatômica é elegante: o território posterior tem inervação simpática menos densa que o anterior, e por isso tem menor capacidade de vasoconstrição protetora diante de um pico pressórico. É essa assimetria de inervação que produz o padrão de imagem conhecido como síndrome da encefalopatia posterior reversível.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Síndrome da encefalopatia posterior reversível*

Quadro clínico: cefaleia, crise convulsiva — frequentemente a manifestação inaugural e não raro em estado de mal —, alteração visual que vai de visão turva e hemianopsia até cegueira cortical, confusão e rebaixamento. Nota importante: o nível de pressão arterial pode não ser extremo, e o que importa é a magnitude da elevação em relação ao basal daquele paciente. Uma gestante que vivia com pressão baixa pode desenvolver o quadro com valores que seriam considerados moderados em um hipertenso crônico.

Causas e contextos a procurar: pré-eclâmpsia e eclâmpsia, que é o cenário clássico e no qual o tratamento é sulfato de magnésio e resolução da gestação; crise hipertensiva de qualquer origem, incluindo feocromocitoma, estenose de artéria renal e uso de simpatomiméticos e cocaína; imunossupressores, com destaque para tacrolimo e ciclosporina, em que o quadro pode ocorrer com pressão normal; quimioterápicos; insuficiência renal e sobrecarga de volume; e doenças autoimunes em atividade.

Imagem: a ressonância é o exame de escolha e mostra hipersinal em FLAIR e T2 na substância branca subcortical parieto-occipital, tipicamente bilateral e simétrico, sem restrição à difusão — e essa ausência de restrição é o dado central, porque diferencia edema vasogênico, que é reversível, de edema citotóxico, que é infarto estabelecido. Podem ocorrer variantes com acometimento frontal, de tronco e de cerebelo.

Tratamento e o erro a evitar: redução controlada da pressão arterial, da ordem de vinte a vinte e cinco por cento na primeira hora, e não normalização abrupta. O motivo é o mesmo já discutido: a curva de autorregulação do hipertenso crônico está desviada para a direita, e levá-lo rapidamente a valores normais produz hipoperfusão e infarto de zona de fronteira. Some-se o controle de crises e a retirada do agente precipitante. O quadro é, como o nome diz, reversível — desde que reconhecido, porque a manutenção do edema evolui para infarto e hemorragia.

Encefalopatia por hipoperfusão crônica

Aqui a situação é oposta à anterior: se na encefalopatia hipertensiva o problema é hiperperfusão aguda, aqui o problema é hipoperfusão sustentada por doença de pequenos vasos cerebrais, decorrente da microangiopatia relacionada à hipertensão e ao diabetes, ou da aterosclerose das artérias penetrantes. Há estreitamento crônico do lúmen das arteríolas profundas por lipo-hialinose e arteriolosclerose, levando a hipoperfusão persistente e a isquemia incompleta crônica da substância branca periventricular e dos núcleos da base.

O termo isquemia incompleta é o conceito-chave: o fluxo não cai o suficiente para matar o tecido de uma vez, mas fica permanentemente abaixo do necessário, produzindo perda progressiva de oligodendrócitos, desmielinização, rarefação axonal e gliose. É uma morte lenta, difusa e cumulativa, e é ela que produz a demência vascular subcortical, também conhecida como doença de Binswanger, sobre a qual falaremos mais no capítulo sobre demências. Na imagem, observam-se lesões hiperintensas confluentes na substância branca periventricular, infartos lacunares múltiplos, micro-hemorragias e alargamento dos espaços perivasculares.

Vale destacar o quadro clínico, porque ele é distinto da demência de Alzheimer e frequentemente confundido com envelhecimento normal: predomina disfunção executiva, com lentificação do processamento, dificuldade de planejamento e de alternância de tarefas, enquanto a memória de reconhecimento está relativamente preservada e o paciente se beneficia de pistas. Acrescente alteração precoce da marcha, com passos curtos e base alargada, a chamada apraxia de marcha; incontinência urinária precoce; e labilidade emocional com riso e choro imotivados, o afeto pseudobulbar, por interrupção das vias corticobulbares. A presença dessa tríade — alteração de marcha, incontinência e declínio cognitivo executivo — obriga também a considerar hidrocefalia de pressão normal, que é tratável com derivação, e a distinção se faz pela imagem e por testes de retirada de líquor.

ENCEFALOPATIAS AUTOIMUNES E IMUNOMEDIADAS

Encefalopatia de Hashimoto

Condição neuropsiquiátrica autoimune rara, também chamada de encefalopatia responsiva a corticosteroides associada a tireoidite autoimune. Apesar do nome, ela não decorre do hipotireoidismo em si, mas de um processo inflamatório imunomediado cerebral que ocorre em associação a níveis muito elevados de anticorpos antitireoidianos, como o anti-TPO e o antitireoglobulina. O paciente pode estar em estado eutireóideo, com hormônios tireoidianos normais, e ainda assim apresentar a encefalopatia.

Vale registrar com honestidade o estado do conhecimento: os anticorpos antitireoidianos, nesse contexto, são considerados marcadores de autoimunidade e não agentes comprovadamente causadores da lesão cerebral, e o mecanismo permanece em investigação. As hipóteses mais aceitas envolvem uma vasculite autoimune de pequenos vasos cerebrais e a ação de outros autoanticorpos ainda não caracterizados, dirigidos a antígenos compartilhados entre tireoide e tecido nervoso — sendo o anticorpo antitireoidiano um acompanhante da resposta autoimune, e não necessariamente o seu efetor. Na imagem, os achados são inespecíficos, podendo haver atrofia, lesões de substância branca e realce meníngeo.

O que define a entidade, e o que justifica conhecê-la, é a resposta terapêutica: trata-se de uma encefalopatia potencialmente reversível, com melhora frequentemente dramática ao corticoide em dose alta. Por isso, ela integra obrigatoriamente a investigação de toda demência rapidamente progressiva e de todo quadro confusional subagudo sem causa aparente, e a dosagem de anticorpos antitireoidianos faz parte desse painel.

Encefalite autoimune anti-NMDA

Nesta encefalite temos a produção de autoanticorpos dirigidos contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA de glutamato. O anticorpo não destrói o receptor: ele se liga a ele e provoca a sua internalização e remoção da membrana pós-sináptica, reduzindo a densidade de receptores NMDA disponíveis na sinapse. É um mecanismo reversível, e é justamente por isso que a doença, apesar de gravíssima, tem potencial de recuperação notável quando tratada.

Aqui cabe um refinamento mecanístico que explica todo o quadro clínico. A perda de receptores NMDA não produz simplesmente predomínio de GABA. Os receptores NMDA são especialmente importantes nos interneurônios inibitórios gabaérgicos, que dependem deles para serem excitados e cumprirem a sua função de frear os circuitos. Ao remover os receptores NMDA preferencialmente desses interneurônios, o anticorpo desliga o freio — e o resultado é desinibição, com aumento paradoxal da liberação de glutamato nas vias corticais e subcorticais. É essa desinibição que explica as discinesias, as crises convulsivas, a agitação extrema e a instabilidade autonômica, que não seriam compatíveis com um estado de simples depressão gabaérgica.

A doença é fortemente associada a síndromes paraneoplásicas, especialmente ao teratoma de ovário em mulheres jovens, e também pode ser desencadeada por encefalite herpética prévia, num fenômeno de autoimunidade secundária à exposição de antígenos neuronais.

Atualização brasileira: o consenso de 2024 para encefalites autoimunes destaca a investigação paralela de causas infecciosas e autoimunes, com líquor, eletroencefalograma, ressonância e testes de anticorpos interpretados no contexto do fenótipo clínico. Resultados

sorológicos isolados não substituem critérios clínicos; quando há alta suspeita, o manejo precoce e a busca de neoplasia associada podem modificar o prognóstico (DUTRA et al., 2024).

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A encefalite que começa no psiquiatra*

A apresentação segue uma sequência tão característica que ela própria é diagnóstica, e reconhecê-la precocemente muda o desfecho de forma radical.

Fase prodrômica: quadro viral inespecífico com febre, cefaleia e mialgia, durando dias.

Fase psiquiátrica: e é aqui que quase todos esses pacientes são inicialmente atendidos. Surgem ansiedade intensa, insônia, alteração de comportamento, delírios, alucinações, agitação, comportamento bizarro e desorganizado, mutismo e catatonia. Em adulto jovem previamente saudável, um primeiro episódio psicótico de instalação rápida, acompanhado de qualquer sinal neurológico ou de febre, deve levantar essa suspeita — e o custo de não levantá-la é altíssimo.

Fase neurológica: crises convulsivas, frequentemente refratárias; discinesias orofaciais, que são movimentos involuntários e repetitivos de boca, língua e face, altamente característicos; discinesias de membros e distonia; alteração de memória; e diminuição do nível de consciência.

Fase autonômica e de hipoventilação: instabilidade de pressão e de frequência cardíaca, hipertermia, sialorreia, e hipoventilação central que pode exigir ventilação mecânica prolongada.

Investigação: líquor com pleocitose linfocítica leve, proteína discretamente elevada e bandas oligoclonais; pesquisa de anticorpo antirreceptor NMDA no líquor, que é mais sensível que no soro e deve ser pedida em ambos; ressonância frequentemente normal ou com alterações discretas em lobos temporais mediais, o que é uma armadilha, porque a normalidade da imagem afasta a suspeita de quem não conhece a doença; e eletroencefalograma, que pode mostrar um padrão bastante específico, a escova delta extrema.

Rastreio obrigatório de neoplasia: ultrassonografia ou ressonância de pelve em mulheres, procurando teratoma de ovário, e tomografia de tórax, abdome e pelve. A remoção do tumor é parte do tratamento.

Tratamento: corticoide em dose alta, imunoglobulina e plasmaférese como primeira linha, e rituximabe e ciclofosfamida como segunda linha nos casos refratários. A recuperação é lenta, de meses, e frequentemente substancial — e é por isso que essa é uma das doenças em que persistir no tratamento intensivo, mesmo diante de um paciente que parece devastado, é a conduta correta.

Encefalopatia paraneoplásica límbica

Nesta encefalopatia, também relacionada a síndromes paraneoplásicas, temos uma reação autoimune desencadeada por antígenos onconeuronais expressos por um tumor sistêmico frequentemente oculto — com destaque para o carcinoma pulmonar de pequenas células, os tumores de células germinativas, o timoma e o câncer de mama. O sistema imune, ao reconhecer esses antígenos no tumor, ataca as estruturas do sistema límbico que os expressam normalmente, sobretudo o hipocampo e a amígdala, gerando inflamação, perda neuronal e gliose focal.

A distinção em relação à encefalite anti-NMDA é conceitual e importante: ali o alvo é um receptor de superfície, o dano é funcional e reversível, e o prognóstico com tratamento é bom; aqui, na maioria dos casos clássicos, os alvos são antígenos intracelulares, o mecanismo é predominantemente mediado por linfócitos T citotóxicos, a destruição neuronal é direta e a

reversibilidade é limitada — o que faz com que o tratamento do tumor seja mais determinante do que a imunossupressão.

Clinicamente, predomina amnésia anterógrada de instalação subaguda, em semanas, acompanhada de crises convulsivas de origem temporal, alteração de comportamento, irritabilidade, alucinações e alteração do sono. A ressonância mostra hipersinal em T2 e FLAIR nos lobos temporais mediais, tipicamente bilateral, um padrão que entra em diagnóstico diferencial direto com a encefalite herpética — a diferença está na velocidade, sendo a herpética aguda e febril, e na PCR do líquor.

Vale conhecer os principais anticorpos porque cada um aponta para um tumor e para um fenótipo. O anti-Hu associa-se ao carcinoma de pequenas células e frequentemente cursa com encefalomielite difusa e neuropatia sensitiva. O anti-Ma2 associa-se a tumor testicular em homens jovens e a acometimento de tronco. O anti-LGI1 tem um fenótipo inconfundível e altamente tratável: crises distônicas faciobraquiais, que são contrações breves e repetidas de face e braço do mesmo lado, dezenas a centenas de vezes por dia, associadas a amnésia e a hiponatremia. E o anti-GABA-B associa-se a crises convulsivas de difícil controle e também ao carcinoma de pequenas células.

Encefalopatia associada ao lúpus eritematoso sistêmico

Teremos aqui envolvimento difuso do sistema nervoso central pelo lúpus, com mecanismos multifatoriais que se somam: vasculopatia de pequenos vasos, induzindo microinfartos; quebra imunomediada da barreira hematoencefálica por autoanticorpos, com destaque para o anticorpo antirribossomal P e para anticorpos antineuronais; produção local de citocinas inflamatórias, que causam edema; e um mecanismo trombótico distinto, mediado pela síndrome antifosfolipídica, que pode coexistir e que produz eventos isquêmicos arteriais e venosos de repetição.

Na imagem, como nas outras encefalopatias difusas, pode haver apagamento dos sulcos pelo edema e múltiplos microinfartos, aparecendo como focos hiperintensos na substância branca. Clinicamente, o espectro é amplo e recebe o nome de lúpus neuropsiquiátrico, incluindo quadros confusionais agudos, psicose, depressão, crises convulsivas, cefaleia refratária, acidente vascular cerebral, mielite, neuropatia de nervo craniano e comprometimento cognitivo.

E o problema clínico central dessa entidade é que a decisão terapêutica depende de distinguir três causas que produzem quadros semelhantes: atividade inflamatória do lúpus, que exige imunossupressão; evento trombótico da síndrome antifosfolipídica, que exige anticoagulação e não imunossupressão; e complicação do tratamento, ou seja, infecção oportunista em paciente imunossuprimido e psicose ou encefalopatia por corticoide, que exigem exatamente o oposto. Diante de um paciente lúpico com sintoma neurológico novo, portanto, imagem, líquor, pesquisa de anticorpos antifosfolipídicos e marcadores de atividade da doença são obrigatórios antes de escalar a imunossupressão.

ENCEFALOPATIAS CONGÊNITAS E GENÉTICAS

Encefalopatia bilirrubínica, ou kernicterus

Encefalopatia que ocorre em recém-nascidos com hiperbilirrubinemia grave. A bilirrubina indireta, que é lipossolúvel, quando presente em excesso e não conjugada à albumina, atravessa a barreira hematoencefálica ainda imatura e se deposita seletivamente em estruturas do sistema

nervoso central, com predileção marcante pelos núcleos da base — especialmente o globo pálido e o núcleo subtalâmico — e pelos núcleos auditivos do tronco encefálico, causando toxicidade mitocondrial, disfunção sináptica e necrose neuronal.

Vale corrigir a expectativa de imagem: o kernicterus não produz calcificação dessas regiões. A tomografia é tipicamente normal ou pouco informativa, e o exame que mostra a lesão é a ressonância, com hipersinal em T1 no globo pálido bilateral na fase aguda e, na fase crônica, hipersinal em T2 nessas mesmas estruturas, com atrofia. Essa distinção é importante porque uma tomografia normal em um recém-nascido ictérico com sintomas neurológicos não afasta o diagnóstico.

A predileção pelo globo pálido é o que produz a sequela característica, e vale entender a lógica: como a lesão é dos núcleos da base e não do trato corticoespinhal, a criança desenvolve uma paralisia cerebral do tipo extrapiramidal, com movimentos coreoatetósicos e distônicos, e não espasticidade — um perfil motor distinto do da paralisia cerebral por asfixia. Somam-se perda auditiva neurossensorial, por lesão dos núcleos cocleares, paralisia do olhar vertical para cima e displasia do esmalte dentário, compondo a tétrade clássica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Quando a icterícia neonatal deixa de ser fisiológica*

A icterícia é comum no recém-nascido e na maioria das vezes é fisiológica, decorrente da imaturidade da glicuroniltransferase hepática, da maior massa eritrocitária e da menor sobrevida das hemácias fetais. Existem, porém, sinais de alarme que indicam investigação imediata.

Icterícia que aparece nas primeiras vinte e quatro horas de vida é sempre patológica e sugere hemólise. Icterícia que persiste além de duas semanas, ou que se acompanha de colúria e acolia fecal, indica colestase e investigação de atresia de vias biliares. E níveis que sobem rapidamente ou que ultrapassam os limites das curvas por hora de vida exigem intervenção.

Fatores que aumentam o risco de kernicterus para o mesmo nível de bilirrubina, e que devem ser todos pesquisados: prematuridade, que é o mais importante; hemólise por incompatibilidade Rh ou ABO, esferocitose e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase; sepse; acidose; hipoalbuminemia e uso de fármacos que deslocam a bilirrubina da albumina, como sulfas e ceftriaxona; hipóxia; e jejum com perda de peso e desidratação.

Sinais clínicos da fase aguda, que devem disparar tratamento imediato: letargia e sucção débil, hipotonia inicial seguida de hipertonia com opistótono e retrocolo, choro agudo e estridente de timbre característico, febre, olhar em sol poente e crises convulsivas.

Tratamento: fototerapia, que converte a bilirrubina em isômeros hidrossolúveis excretáveis sem depender da conjugação hepática, e exsanguineotransfusão nos casos graves, que remove bilirrubina, anticorpos e hemácias sensibilizadas. A imunoglobulina tem papel nas formas imunes. Todo recém-nascido tratado por hiperbilirrubinemia grave deve ter triagem auditiva e acompanhamento do desenvolvimento motor prolongados.

Síndrome de MELAS

A sigla vem do inglês e designa encefalomiopatia mitocondrial com acidose lática e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral. É uma doença genética de herança materna, causada por mutações no DNA mitocondrial, sendo a mais comum a substituição de adenina por guanina na posição 3243 do gene de RNA transportador de leucina. O defeito compromete a cadeia de

transporte de elétrons e, com ela, a produção de ATP, afetando preferencialmente os tecidos de maior demanda energética: o encéfalo e o músculo.

Então podemos esperar acidose lática, porque o piruvato que não entra na cadeia respiratória é desviado para lactato; estresse oxidativo exacerbado, porque a cadeia comprometida vaza elétrons e gera radicais livres; e episódios de falência energética focal aguda. A herança materna se explica por um fato simples e elegante: as mitocôndrias do zigoto vêm todas do óvulo, porque o espermatozoide praticamente não contribui com citoplasma — logo, mães afetadas transmitem a todos os filhos, e pais afetados não transmitem a nenhum.

Há ainda um conceito próprio da genética mitocondrial que explica a variabilidade clínica dentro de uma mesma família: o heteroplasmismo. Cada célula contém centenas a milhares de cópias de DNA mitocondrial, e a mutação está presente em apenas uma fração delas. Quando essa fração ultrapassa um limiar, que é diferente para cada tecido conforme a sua demanda energética, o tecido adoece. É por isso que uma mesma mutação pode produzir surdez isolada em um parente, diabetes em outro e encefalopatia grave em um terceiro.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Os episódios que parecem acidente vascular e não são*

O achado que dá nome à doença merece detalhamento porque é a chave diagnóstica. Os episódios se apresentam como déficit neurológico focal agudo, com hemiparesia, hemianopsia, afasia ou cegueira cortical, frequentemente acompanhados de cefaleia intensa com características migranosas, vômitos e crises convulsivas.

O que os diferencia de um acidente vascular verdadeiro: as lesões na imagem não respeitam território arterial, cruzando limites vasculares; têm predileção marcante por região occipital e parietal posterior; podem ser migratórias e parcialmente reversíveis; e na ressonância o padrão de difusão é discordante, com hipersinal em difusão sem a restrição típica do infarto isquêmico, refletindo falência energética e não interrupção de fluxo. Ou seja, o tecido está morrendo por incapacidade de usar o oxigênio que chega, e não por falta dele.

Sinais sistêmicos que devem ser buscados e que fecham o quadro: baixa estatura e ausência de ganho ponderal; surdez neurossensorial, que é muito frequente; diabetes mellitus, frequentemente associado à surdez na mesma família; miopatia com intolerância ao exercício e fraqueza proximal; cardiomiopatia e distúrbios de condução; retinopatia pigmentar; e história materna positiva para surdez, diabetes, baixa estatura ou enxaqueca grave.

Laboratório: lactato sérico elevado, que sobe de forma desproporcional após exercício, e lactato elevado no líquor, que é um dado de alto valor. A biópsia muscular mostra fibras vermelhas rajadas na coloração de tricrômio de Gomori, correspondentes a acúmulos subsarcolemais de mitocôndrias anômalas, e deficiência de citocromo c oxidase. A confirmação é genética, em sangue ou, com maior sensibilidade, em urina ou em músculo, porque o grau de heteroplasmia varia entre tecidos.

Manejo: não existe tratamento curativo. Usa-se L-arginina nos episódios agudos e na profilaxia, com base na hipótese de disfunção endotelial e de deficiência de óxido nítrico; coenzima Q10, riboflavina e outros cofatores; controle rigoroso de fatores que aumentam a demanda energética, como febre, jejum e infecção; e evitação de fármacos que inibem a cadeia respiratória, com destaque para o valproato, que é contraindicado, e para os aminoglicosídeos, que agravam a surdez. Aconselhamento genético é essencial, com a ressalva de que a herança mitocondrial não segue as regras mendelianas.

Síndrome de West

É uma encefalopatia epiléptica grave e dependente da idade, que surge tipicamente no primeiro ano de vida, com pico entre os quatro e os sete meses. Ela se define por uma tríade: espasmos em salvas, um padrão eletroencefalográfico caracteristicamente desorganizado chamado hipsarritmia, e regressão ou parada do desenvolvimento neuropsicomotor. Devido à atividade epileptiforme contínua e anômala durante um período crítico de plasticidade cerebral, há interrupção direta do desenvolvimento neurocognitivo global da criança.

A síndrome pode ser idiopática ou secundária a lesões cerebrais prévias, como a anóxia neonatal já detalhada neste capítulo, malformações corticais, infecções congênitas, erros inatos do metabolismo e, com destaque, a esclerose tuberosa — a mesma doença cujos túberes corticais e astrocitoma subependimário discutimos no capítulo 4.3. Essa associação é tão relevante que, diante de qualquer lactente com espasmos, o exame da pele com lâmpada de Wood em busca de máculas hipomelanóticas é obrigatório, porque identifica uma causa que tem tratamento específico e altamente eficaz.

O perigo da síndrome de West é que a atividade epileptiforme contínua é, por si mesma, lesiva: ela causa morte neuronal por excitotoxicidade e, mais que isso, sequestra os circuitos que deveriam estar sendo moldados pela experiência naquele momento. Em uma criança em plena fase de organização sináptica, isso produz sequelas que podem durar a vida inteira — e é por isso que esse é um dos poucos quadros epilépticos em que o tratamento é considerado urgência, com a rapidez do controle da hipsarritmia correlacionando-se diretamente com o desfecho cognitivo.

Em contrapartida, há um aspecto fascinante do encéfalo imaturo: pela altíssima capacidade de neuroplasticidade nos primeiros anos de vida, é possível que alguns pacientes não apresentem sequelas proporcionais à lesão, porque os neurônios ao redor da área afetada formam novas sinapses e assumem a função da região comprometida. Esse fenômeno é tão marcante que crianças submetidas a hemisferectomia funcional para epilepsia refratária podem desenvolver linguagem e marcha com um único hemisfério, algo impossível em um adulto. Na imagem, lesões pequenas e antigas podem apresentar calcificação distrófica, enquanto lesões extensas tendem a evoluir para cavitação e encefalomalácia sem calcificar, pelo mesmo raciocínio já discutido na encefalopatia hipóxico-isquêmica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Reconhecer os espasmos, que quase sempre são confundidos*

O motivo pelo qual o diagnóstico atrasa é que os espasmos não parecem crises convulsivas. Eles consistem em contração breve, súbita e simétrica, durando um a dois segundos, com flexão do tronco e adução dos membros superiores — um movimento que se assemelha a um abraço ou a um susto. A característica mais importante é que ocorrem em salvas, com dezenas de episódios em sequência separados por poucos segundos, tipicamente ao despertar ou ao adormecer, frequentemente seguidos de choro.

O que os pais relatam e como isso é interpretado erradamente: dizem que o bebê tem cólica, refluxo, susto ou que está fazendo força. É por isso que a orientação prática mais útil é pedir à família que grave um vídeo do episódio com o celular — esse vídeo resolve o diagnóstico na maior parte dos casos e é um dos exames complementares mais baratos e eficazes da neuropediatria.

Sinal associado que deve ser procurado: a parada ou a regressão do desenvolvimento. Pergunte diretamente se o bebê deixou de fazer algo que já fazia — sorrir socialmente, fixar e seguir objetos, sustentar a cabeça, pegar brinquedos. Perda de aquisição é sempre sinal de alarme e nunca é normal.

Investigação: eletroencefalograma com registro de sono, buscando a hipsarritmia, que é um padrão de ondas lentas de alta amplitude e espículas multifocais caóticas, sem organização; ressonância de encéfalo para procurar causa estrutural; exame de pele com lâmpada de Wood, fundoscopia e ecocardiograma para esclerose tuberosa; e investigação metabólica e genética.

Tratamento: as opções de primeira linha são hormonais, com corticotrofina ou corticoide em dose alta, e a vigabatrina, que é especialmente eficaz nos casos associados à esclerose tuberosa e por isso é a escolha preferencial nessa situação, com a ressalva de exigir monitoramento oftalmológico pelo risco de constrição concêntrica do campo visual. Nos casos com lesão estrutural focal bem delimitada, a cirurgia de epilepsia pode ser curativa. E vale reforçar: o objetivo do tratamento não é apenas reduzir a frequência dos espasmos, é abolir a hipsarritmia, porque é ela que está impedindo o desenvolvimento.

Fechamos aqui as encefalopatias, e vale consolidar o raciocínio. Diante de um paciente com alteração global do estado mental e sem déficit focal, a investigação segue uma ordem que este capítulo inteiro justifica: primeiro, as causas que se corrigem em minutos e que matam ou deixam sequela se perdidas — glicemia capilar, oxigenação, sódio, e tiamina em todo paciente de risco; segundo, as causas por falência de órgão, com função hepática, renal e tireoidiana; terceiro, as causas exógenas, com revisão completa de fármacos, pesquisa de intoxicação e história de exposição; quarto, as infecciosas, com hemoculturas e, quando indicado, imagem seguida de punção lombar; e quinto, as imunomediadas, cujo diagnóstico exige que alguém se lembre de pedir os anticorpos.

E a mensagem que atravessa todas as vinte e duas entidades é a mesma: o encéfalo é um órgão que não tem sintoma próprio para cada agressão. Ele responde a insultos completamente diferentes — amônia, ureia, falta de glicose, deficiência de vitamina, autoanticorpo, prião — com o mesmo repertório limitado de manifestações: desatenção, confusão, sonolência, mioclonia e coma. Por isso, em encefalopatia, o diagnóstico quase nunca vem do exame neurológico, que apenas confirma que o encéfalo está sofrendo. Ele vem da história, do exame físico geral e do laboratório. É o único capítulo deste livro em que olhar as mãos, a pele, a língua e a prescrição do paciente rende mais que examinar os reflexos.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

BAJAJ, J. S. et al. ACG Clinical Guideline: Hepatic Encephalopathy. American Journal of Gastroenterology, v. 121, n. 3, p. 588-618, 2026. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003899.

DUTRA, L. A. et al. Brazilian consensus recommendations on the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in the adult and pediatric populations. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 82, n. 7, p. 74-89, 2024. DOI: 10.1055/s-0044-1788586.

BLUMENFELD, H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2021.

DALMAU, J. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists. Lancet Neurology, v. 18, p. 1045-1057, 2019.

FUGATE, J. E.; RABINSTEIN, A. A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurology, v. 14, p. 914-925, 2015.

GOFTON, T. E.; YOUNG, G. B. Sepsis-associated encephalopathy. Nature Reviews Neurology, v. 8, p. 557-566, 2012.

GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurology, v. 15, p. 391-404, 2016.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins e Cotran: Patologia — Bases Patológicas das Doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

LANSKA, D. J. Chapter 30: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders. Handbook of Clinical Neurology, v. 95, p. 445-476, 2010.

LONGO, D. L. et al. Medicina Interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.

MCKEE, A. C. et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain, v. 136, p. 43-64, 2013.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

STERNS, R. H. Disorders of plasma sodium: causes, consequences, and correction. New England Journal of Medicine, v. 372, p. 55-65, 2015.

CAPÍTULO 4

Oncologia

4.1 Medular

NESSE CAPÍTULO iremos detalhar as vinte principais oncologias que afetam a medula, e antes de começarmos precisamos alinhar dois pontos: o que é o conceito de oncologia e qual divisão será usada para organizar um tópico tão extenso. O foco aqui continua sendo a fisiopatologia por trás de cada câncer específico, mas diferente da primeira versão desse capítulo agora vamos amarrar cada mecanismo ao paciente real, ou seja, como aquela lesão celular se traduz em sintoma, em alteração de exame laboratorial, em achado de imagem e em sinal que conseguimos enxergar no exame físico, porque é essa ponte entre o microscópico e o leito do paciente que transforma teoria em raciocínio clínico.

O tema "medula" será dividido em duas categorias, aqueles cânceres relacionados à medula óssea e aqueles relacionados à medula espinhal, e dentro de cada categoria separei os dez principais. Essa divisão não é um detalhe de organização apenas, ela existe porque os dois grupos adoecem por lógicas completamente diferentes: na medula óssea o problema é a falência de uma fábrica de células, então os sintomas são sistêmicos, hematológicos e metabólicos; na medula espinhal o problema é mecânico e vascular dentro de um tubo ósseo que não estica, então os sintomas são neurológicos, segmentares e obedecem à anatomia dos tratos que já estudamos no capítulo 1.

Quando falamos sobre oncologia precisamos entender o que é esse tópico tão complexo. O câncer em si nada mais é do que uma falha celular, onde a célula começa a se replicar sem controle e passa a ter predomínio de células "inúteis" que não conseguem exercer sua função corretamente e nem entrar em apoptose para dar lugar a outras células novas, saudáveis e funcionais. Só que essa definição, embora correta, é incompleta para o nosso objetivo, porque uma célula não se torna tumoral por um único erro, ela precisa acumular uma série de quebras em sistemas de segurança que existem exatamente para impedir isso, e entender quais sistemas foram quebrados é o que nos permite prever o comportamento clínico do tumor.

APROFUNDANDO *As travas de segurança que uma célula precisa romper*

Para virar tumor, uma célula precisa conquistar autonomia proliferativa, ou seja, deixar de depender de fatores de crescimento externos, o que geralmente acontece pela ativação constitutiva de uma tirosina quinase (é exatamente o caso da proteína BCR-ABL1 na leucemia mieloide crônica) ou de uma via intracelular de transdução como JAK-STAT, PI3K-AKT-mTOR e RAS-MAPK. Em seguida precisa silenciar os freios, os genes supressores de tumor, sendo os dois mais importantes o TP53, que percebe dano no DNA e ordena parada de ciclo ou apoptose, e o RB1, que segura a transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular.

Precisa também escapar da morte programada, aumentando proteínas antiapoptóticas da família BCL-2 (o mecanismo central da leucemia linfocítica crônica) e conquistar imortalidade replicativa reativando a telomerase, a enzima que reconstrói as pontas dos cromossomos que normalmente encurtam a cada divisão. Por fim, precisa resolver dois problemas logísticos: oxigênio, induzindo neovascularização pela via do fator induzido por hipóxia (HIF-1a) que dispara a liberação de VEGF, e energia, reprogramando o metabolismo para glicólise aeróbica, o chamado efeito Warburg, em que a célula consome glicose em taxas absurdas mesmo havendo oxigênio disponível.

Guarde esse último detalhe porque ele explica dois achados que vamos repetir muito nesse capítulo: o consumo local de nutrientes que sufoca as células vizinhas saudáveis, e a captação intensa de glicose marcada que faz o tumor "acender" no PET-CT com flúor-desoxiglicose.

Falaremos agora dos cânceres relacionados à função hematológica da medula óssea. O princípio central aqui é a quebra da homeostase da hematopoese, onde clones celulares sofrem mutações que bloqueiam sua diferenciação, impedem sua apoptose ou geram superprodução autônoma, o que acaba resultando na ocupação física do espaço medular e na supressão das linhagens saudáveis. E já que sabemos que a medula óssea fabrica hemácias, plaquetas e leucócitos, podemos deduzir antes mesmo de decorar qualquer doença que o paciente vai nos chegar com alguma combinação de três coisas: cansaço e palidez por falta de hemácia, sangramento por falta de plaqueta, e infecção de repetição por falta de leucócito funcional. Essa tríade é o esqueleto clínico de praticamente todo esse primeiro bloco.

ANALOGIA *A fábrica com uma linha de montagem travada*

Imagine uma fábrica onde a matéria-prima entra, passa por várias estações de montagem e sai como produto acabado. Nas leucemias agudas alguém travou a linha na primeira estação: as peças continuam chegando e sendo processadas, mas nunca avançam, então o galpão vai lotando de peças pela metade que não servem para nada, ocupam todo o espaço físico, consomem toda a energia da fábrica e ainda impedem que as outras linhas de montagem funcionem. Nas doenças crônicas e mieloproliferativas a linha não travou, ela ficou com o acelerador preso: o produto sai pronto e funcional, só que em quantidade absurda, e o problema deixa de ser a falta do produto e passa a ser o entupimento causado pelo excesso dele.

NEOPLASIAS DA MEDULA ÓSSEA

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Teremos aqui uma falha genética em uma célula progenitora mieloide precoce. Essa falha causa um bloqueio de maturação na fase de blasto, que no geral é a fase prematura das células, e simultaneamente ocorrem mutações que conferem vantagem proliferativa, então teremos uma ativação enorme dessa via porém com células prematuras que ainda não têm capacidade de cumprir suas funções. Na teoria até que não parece tão perigoso, já que estamos aumentando ainda mais a atividade hematopoiética da medula, o problema é que esses clones de fase inicial da via mieloide, ou seja os blastos, perdem a capacidade de se diferenciar em hemácia e plaqueta mas se multiplicam de forma descontrolada.

O acúmulo físico desses blastos volumosos no estroma medular consome os nutrientes locais, já que o clone fica fixo justamente na fase que mais consome nutrientes, que seria basicamente a

"infância" das células, e promove o esmagamento físico e a apoptose das células-tronco saudáveis vizinhas. Então aqui podemos esperar que o paciente tenha uma queda absurda no nível de plaquetas e hemácias, diminuindo a oferta de oxigênio geral do corpo e diminuindo a capacidade de coagulação, um quadro extremamente perigoso. Note que existe um detalhe contraintuitivo importante: o paciente pode ter leucócitos totais altíssimos no hemograma e ainda assim estar profundamente imunossuprimido, porque aquele número é feito de blastos, e blasto não fagocita, não apresenta antígeno e não combate bactéria nenhuma.

APROFUNDANDO *Onde exatamente a maturação trava*

O bloqueio de maturação da LMA é quase sempre consequência de uma alteração em fator de transcrição que comanda a diferenciação mieloide. Os exemplos clássicos são a translocação t(8;21), que funde RUNX1 a RUNX1T1 e neutraliza o complexo CBF responsável por ativar os genes de maturação granulocítica, e a inversão do cromossomo 16, que atinge o mesmo complexo pela outra subunidade. Em cima desse bloqueio vem a segunda camada, a mutação que dá o acelerador: FLT3-ITD, uma duplicação interna no domínio justamembrana do receptor FLT3, que deixa essa tirosina quinase permanentemente dimerizada e sinalizando proliferação mesmo sem ligante.

Existe um subtipo que merece destaque próprio porque muda completamente a urgência do caso: a leucemia promielocítica aguda, com a translocação t(15;17) que funde o gene PML ao receptor alfa do ácido retinoico (RARA). A proteína de fusão sequestra correpressores e trava a diferenciação no estágio de promielócito, e esses promielócitos são carregados de grânulos ricos em fator tecidual e em anexina II, que quando liberados na circulação disparam coagulação intravascular disseminada. É por isso que esse subtipo sangra de forma catastrófica antes mesmo de qualquer quimioterapia, e também por isso ele é o único que responde de forma quase mágica ao ácido retinoico todo-trans, que não mata a célula e sim destrava a maturação bloqueada.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

A apresentação é aguda, de dias a poucas semanas, e costuma combinar astenia intensa com palidez de mucosas (anemia), febre sem foco claro ou infecção grave desproporcional (neutropenia funcional) e sangramento cutaneomucoso: petéquias em membros inferiores e áreas de pressão, equimoses espontâneas, gengivorragia e epistaxe (plaquetopenia).

No exame físico procure ativamente três sinais que apontam para os subtipos monocíticos: hiperplasia gengival infiltrativa, com a gengiva tumefeita cobrindo o dente; nódulos cutâneos violáceos firmes, a leucemia cútis; e o sarcoma granulocítico ou cloroma, uma massa extramedular esverdeada de blastos, mais comum em órbita e periósteo. Hepatoesplenomegalia é possível mas é menos marcante que na leucemia linfoide aguda.

Laboratório: hemograma com anemia normocítica arregenerativa, plaquetopenia e leucometria que pode estar alta, normal ou baixa, sempre com presença de blastos no sangue periférico. O achado morfológico clássico no esfregaço é o bastonete de Auer, um aglomerado alongado de grânulos azurófilos no citoplasma do blasto. O diagnóstico exige mielograma com pelo menos 20% de blastos, complementado por imunofenotipagem (mieloperoxidase, CD13, CD33, CD117) e cariótipo. Espere ainda desidrogenase láctica e ácido úrico elevados pelo turnover celular gigantesco, e no subtipo promielocítico o alerta vermelho: tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial alargados, fibrinogênio baixo e D-dímero altíssimo.

Imagem entra para complicações, não para diagnóstico: radiografia ou tomografia de tórax na febre neutropênica, e tomografia de crânio se houver cefaleia e rebaixamento, pois a hiperleucocitose acima de cem mil blastos por microlitro gera leucostase, que é o entupimento literal da microcirculação cerebral e pulmonar por células rígidas e volumosas, cursando com hipoxemia e confusão.

Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

Análoga à LMA, mas o alvo é o progenitor linfoide, então aqui a lógica é a mesma: teremos multiplicação clonal descontrolada mediante alterações genéticas que além de criar células indiferenciadas linfoides também desregulam fatores de transcrição essenciais para a maturação dos linfócitos. Os linfoblastos resultantes acumulam-se progressivamente e, à medida que a pressão intramedular aumenta pela massa tumoral, essas células rompem as barreiras sinusoidais da medula óssea, chegando à circulação sistêmica e infiltrando tecidos distantes com afinidade por células linfoides. No geral essa infiltração não é tão problemática em termos de função, já que as células acabam sendo disfuncionais, o maior problema é o mesmo da LMA: esmagamento das células vizinhas promovendo apoptose.

O que diferencia clinicamente a LLA da LMA é justamente o destino dessa migração. O linfoblasto tem receptores de superfície que o fazem colonizar tecidos linfoides e dois santuários anatômicos que a quimioterapia sistêmica alcança mal: o sistema nervoso central, através das leptomeninges, e o testículo. É por isso que o tratamento dessa doença obrigatoriamente inclui quimioterapia intratecal profilática mesmo quando o líquor está limpo, e é por isso que essa doença aparece nesse livro de neurologia: uma parcela desses pacientes se apresenta primeiro no consultório neurológico, com cefaleia e paralisia de nervo craniano, e não no hematológico.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

É a neoplasia mais comum da infância, com pico entre dois e cinco anos, e um segundo pico depois dos cinquenta. A criança clássica chega com palidez, febre, equimoses e um dado que os pais descrevem de forma muito característica: dor óssea difusa, que faz a criança voltar a querer ser carregada no colo, recusar caminhar ou apresentar claudicação, porque o blasto está literalmente distendendo o periósteo.

No exame físico, diferente da LMA, a síndrome infiltrativa é exuberante: linfonodomegalia generalizada indolor, hepatomegalia e esplenomegalia. Procure aumento testicular unilateral indolor e faça exame neurológico completo buscando paralisia de nervos cranianos (o VI e o VII são os mais atingidos), papiledema e rigidez de nuca. Na LLA de linhagem T é típica a massa mediastinal anterior, que pode se apresentar como síndrome de veia cava superior: edema e cianose de face e pescoço, turgência jugular, circulação colateral no tórax e ortopneia que piora ao deitar.

Laboratório: hemograma com citopenias e linfoblastos, desidrogenase láctica elevada, e obrigatoriamente o painel de lise tumoral, porque essa é a leucemia que mais cursa com síndrome de lise tumoral espontânea ou pós-quimioterapia: potássio alto, fósforo alto, ácido úrico alto e cálcio baixo, com risco de arritmia e de insuficiência renal aguda por nefropatia por uratos. A imunofenotipagem mostra marcadores de imaturidade linfoide, sendo o mais característico a desoxinucleotidil transferase terminal (TdT), além de CD19 e CD10 nas

linhagens B e CD3 e CD7 nas T. O cariótipo busca a t(9;22), que quando presente muda o prognóstico e permite associar inibidor de tirosina quinase.

Exame indispensável e de confirmação neurológica: punção lombar com citologia do líquor. A infiltração meníngea aparece como pleocitose com presença de blastos, glicose baixa e proteína alta, um padrão que engana e imita meningite, e é exatamente por isso que a citologia diferencial do líquor não pode ser dispensada. Na imagem, a ressonância de encéfalo com contraste pode mostrar realce leptomeníngeo difuso.

CONEXÃO *Capítulos 18 e 19*

Esse padrão de líquor com proteína alta e glicose baixa é o mesmo que descrevemos na meningite bacteriana no capítulo 18, e a diferença é feita pela citologia diferencial, que na leucemia mostra blastos e não neutrófilos com bactéria. O realce leptomeníngeo difuso na imagem, por sua vez, entra no mesmo diagnóstico diferencial que discutiremos no capítulo 19 sobre achados tomográficos.

Mieloma Múltiplo

Agora o evento central ocorre no linfócito B terminalmente diferenciado, o plasmócito, que é a célula especializada exclusivamente em secretar anticorpo. Vale a correção de um erro que é fácil de cometer: o plasmócito é o estágio final da linhagem B, não é um linfócito T CD4+; o linfócito T CD4+ participa da história apenas como o auxiliar que ajudou aquele B a amadurecer dentro do centro germinativo antes de tudo dar errado. O que acontece é uma alteração pós-centro germinativa que gera um clone de plasmócitos praticamente imortais instalados no estroma medular.

Esses plasmócitos secretam uma única imunoglobulina intacta ou cadeia leve defeituosa em massa, a chamada proteína monoclonal ou proteína M, e o problema aqui é duplo: ocupação local e função inútil, porque aquele anticorpo é todo idêntico e não reconhece nada relevante, então o paciente fica com proteína total altíssima e imunidade humoral péssima ao mesmo tempo. Além disso os plasmócitos tumorais expressam um ligante que se liga aos osteoclastos, ativando-os agressivamente, e é essa ativação descontrolada que gera o restante do quadro: reabsorção óssea desgovernada, liberação de cálcio para o meio extracelular e fragilidade óssea progressiva. Esse cálcio em excesso na circulação é tóxico, tem capacidade de se depositar em órgãos iniciando processos de calcificação e de disparar apoptose descontrolada.

APROFUNDANDO *O diálogo entre o plasmócito e o osso*

O ligante em questão é o RANKL. Em condições normais o osteoblasto produz RANKL para ativar o osteoclasto de forma medida, e produz também osteoprotegerina, que é um receptor isca que sequestra o RANKL sobrando e freia a reabsorção. O plasmócito tumoral faz duas sacanagens simultâneas: produz RANKL por conta própria e suprime a osteoprotegerina, além de secretar DKK1, um inibidor da via Wnt que impede a diferenciação de novos osteoblastos, e MIP-1a, que recruta mais precursores de osteoclasto. O resultado é um osso onde a reabsorção está no máximo e a formação está desligada.

Esse último detalhe tem uma consequência prática elegante e muito cobrada: como não há atividade osteoblástica reacional, a cintilografia óssea, que depende justamente da captação do radiofármaco pelo osteoblasto ativo, vem falsamente normal no mieloma. Por isso o rastreio de lesão óssea aqui é feito com tomografia de corpo inteiro de baixa dose, ressonância ou PET-CT, e nunca com cintilografia.

No rim, o dano tem nome e mecanismo próprios: as cadeias leves livres filtradas se ligam à proteína de Tamm-Horsfall no túbulo distal e formam cilindros que obstruem o lúmen, a nefropatia por cilindros, além de serem diretamente tóxicas ao epitélio tubular proximal.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Guarde o mieloma pela tétrade que resume o dano de órgão-alvo: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesão óssea. Clinicamente é um paciente acima dos sessenta anos com dor óssea axial persistente, principalmente lombar e em arcos costais, que piora com movimento e não alivia totalmente com repouso, muitas vezes abrindo o quadro com uma fratura patológica após trauma mínimo ou até espontânea.

A hipercalcemia dá um quadro neurológico que precisamos reconhecer: sonolência, confusão, constipação, náusea, poliúria e polidipsia, evoluindo para torpor e coma. Ou seja, o mieloma consegue se apresentar como encefalopatia metabólica, e volta a ser problema nosso.

Sinais externos que valem procurar com atenção, todos ligados à deposição de amiloide de cadeia leve: macroglossia, com a língua grande marcando a impressão dos dentes nas bordas; púrpura periorbitária espontânea ou após manobra de Valsalva, o clássico "olho de guaxinim"; síndrome do túnel do carpo bilateral em paciente sem causa mecânica; e hepatomegalia firme. Palidez e sinais de insuficiência cardíaca com padrão restritivo completam o quadro.

Laboratório: anemia normocítica, velocidade de hemossedimentação altíssima, proteína total elevada com albumina normal ou baixa, ou seja, uma discrepância entre proteína total e albumina que é o primeiro sinal laboratorial em muitos casos. Some a isso cálcio alto, creatinina alta, beta-2 microglobulina alta e, no esfregaço, empilhamento de hemácias em rolo (rouleaux) pelo excesso de proteína plasmática. A confirmação vem da eletroforese de proteínas com pico monoclonal estreito, da imunofixação para tipar a cadeia, da dosagem de cadeias leves livres no soro e da proteinúria de Bence Jones na urina. Atenção a uma pegadinha clássica: a fita reagente de urina detecta albumina e não cadeia leve, então pode vir negativa mesmo com perda proteica maciça.

Imagem: lesões líticas "em saca-bocado", de bordas nítidas e sem esclerose reacional, com predileção por crânio (o aspecto "sal e pimenta" na radiografia), costelas, pelve e vértebras, além de colapso de corpo vertebral e osteopenia difusa.

Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

O gatilho agora é a translocação recíproca t(9;22), que funde o gene BCR ao gene ABL1, formando o cromossomo Philadelphia. Esse gene híbrido codifica uma proteína com capacidade de enviar sinal mitogênico contínuo para o núcleo da célula-mãe da linhagem mieloide, simulando a presença constante de fatores de crescimento. Diferente das leucemias agudas, não há bloqueio de maturação: as células se diferenciam normalmente, resultando em superprodução massiva de toda a linhagem granulocítica, e essa é a diferença conceitual que precisa ficar cravada. Na LMA esperamos queda de células funcionais, na LMC esperamos aumento de células funcionais.

Vale um ajuste de nomenclatura em relação a como costumamos falar: os granulócitos são neutrófilos, eosinófilos e basófilos, e o termo "bastonete" se refere ao neutrófilo bastonete, que é a forma jovem do neutrófilo. O monócito é da linhagem mononuclear fagocitária, não granulocítica, ainda que também seja mieloide. Essa precisão importa porque o achado que mais chama atenção no hemograma da LMC é exatamente a presença de todos os estágios de maturação granulocítica ao mesmo tempo, de mieloblasto a segmentado, com basofilia associada, e reconhecer essa escada completa é o que diferencia a LMC de uma simples reação leucemoide infecciosa.

APROFUNDANDO *Por que uma quinase sozinha basta*

A proteína ABL1 normal é uma tirosina quinase rigorosamente controlada: ela tem um domínio autoinibitório na porção N-terminal que funciona como uma tampa dobrada sobre o sítio ativo. Ao fundir com BCR, a proteína perde essa tampa e ganha um domínio de oligomerização que a mantém permanentemente dimerizada e autofosforilada. Daí em diante ela fosforila substratos que ativam simultaneamente RAS-MAPK (proliferação), PI3K-AKT (sobrevivência) e STAT5 (transcrição de genes antiapoptóticos), além de desorganizar as proteínas de adesão que ancoram o progenitor no estroma, o que explica por que essas células escapam da medula e circulam em quantidade absurda.

É o exemplo mais bonito de terapia-alvo da medicina: o imatinibe e seus sucessores encaixam no bolsão de ligação do ATP da quinase, travando-a na conformação inativa, e transformaram uma doença que matava em poucos anos em uma condição crônica controlada por comprimido.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Metade dos pacientes é assintomática e descoberta por um hemograma de rotina, o que já é uma pista: leucometria de cem, duzentos mil em alguém que se diz bem. Quando há sintoma, ele vem por dois caminhos.

O primeiro é a esplenomegalia, que na LMC pode ser volumosa e ultrapassar a linha média: o paciente descreve plenitude pós-prandial precoce, come pouco e já se sente estufado, tem desconforto ou peso no hipocôndrio esquerdo e às vezes dor pleurítica no ombro esquerdo por infarto esplênico. Ao exame, o baço é palpável, de borda anterior com incisura característica, deslocando-se com a respiração. Perda de peso e sudorese vespertina completam o quadro.

O segundo caminho é a hiperviscosidade e a leucostase, com priapismo, zumbido, turvação visual, cefaleia e, nos casos extremos, trombose de veias retinianas visível na fundoscopia como hemorragias em chama de vela.

Laboratório: leucocitose acentuada com desvio à esquerda escalonado, ou seja, presença de todas as formas intermediárias, basofilia (achado muito sugestivo), eosinofilia, plaquetas normais ou altas e blastos abaixo de dez por cento na fase crônica. A fosfatase alcalina leucocitária está baixa, ao contrário da reação leucemoide, em que está alta, e ácido úrico e desidrogenase láctica estão elevados. A confirmação é molecular: pesquisa do BCR-ABL1 por PCR quantitativo ou cariótipo com cromossomo Philadelphia, e é esse mesmo PCR que depois serve para monitorar resposta ao tratamento. Se blastos subirem acima de vinte por cento, o paciente entrou em crise blástica e a doença passa a se comportar como leucemia aguda.

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

Aqui preciso corrigir uma aproximação que costumamos fazer por comodidade: a LLC não é a versão lenta da LLA, ela é uma doença de célula madura, e essa distinção é a chave de tudo. Na LLA o defeito está no bloqueio de maturação de um blasto, na LLC a célula amadureceu, chegou a ser um linfócito B maduro e depois perdeu a capacidade de morrer. O que caracteriza a doença é a falha nos mecanismos de morte celular programada dos linfócitos B maduros: acumulam-se células que sofreram alterações que as tornaram metabolicamente "inúteis" mas virtualmente imortais.

Elas não se multiplicam rapidamente, em vez disso acumulam-se progressivamente durante anos por incapacidade de morrer, e esse acúmulo passivo satura o espaço da medula óssea e dos tecidos linfoides ao longo do tempo. É por isso que o paciente se mantém assintomático durante bastante tempo, e é por isso também que mesmo com linfocitose altíssima no exame ele está imunologicamente comprometido, porque aquele exército todo é clonal, reconhece um único antígeno irrelevante e não produz anticorpo útil. O resultado é a combinação mais característica da doença: muito linfócito no hemograma e hipogamaglobulinemia no proteinograma.

ANALOGIA *O estoque que nunca é descartado*

Pense num depósito onde a regra é que todo item com validade vencida seja descartado para abrir espaço. Na LLC o funcionário do descarte foi demitido, então nada sai. Os itens não chegam mais rápido, eles simplesmente nunca vão embora, e ao longo de anos o depósito lota até não caber mais nada útil. É um acúmulo por falha de saída, não por excesso de entrada, e essa diferença explica por que a doença é lenta, silenciosa e descoberta por acaso, enquanto as agudas explodem em semanas.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Paciente tipicamente acima dos sessenta anos, muitas vezes descoberto por hemograma de rotina com linfocitose isolada persistente. Quando há queixa, o que chama atenção são infecções respiratórias e sinusais de repetição, herpes-zóster recorrente e cansaço.

No exame físico: linfonodomegalia generalizada, simétrica, indolor, de consistência elástica e móvel, acometendo cervicais, axilares e inguinais, além de esplenomegalia moderada e hepatomegalia. A ausência de dor é um dado semiológico útil, porque linfonodo doloroso fala mais a favor de processo infeccioso agudo.

Laboratório: linfocitose absoluta acima de cinco mil linfócitos B clonais por microlitro, com morfologia de linfócito maduro pequeno e a presença de células esmagadas no esfregaço, as smudge cells. A imunofenotipagem é o exame que fecha o diagnóstico e mostra uma combinação que não existe em célula normal: marcadores B (CD19, CD20 fraco, CD23) coexpressando CD5, que é um marcador de linhagem T.

Duas complicações imunológicas precisam ser rastreadas ativamente porque mudam o manejo: anemia hemolítica autoimune, com queda de hemoglobina, reticulocitose, bilirrubina indireta e desidrogenase láctica altas, haptoglobina baixa e teste de Coombs direto positivo; e trombocitopenia imune. Ou seja, nem toda anemia nesse paciente é infiltração medular, e diferenciar as duas coisas é decisivo. Por fim, o crescimento rápido e assimétrico de uma cadeia ganglionar, com febre e emagrecimento em paciente até então estável, sugere transformação de

Richter para linfoma difuso de grandes células B, e a conduta é biopsiar aquele linfonodo específico, geralmente guiado pela área de maior captação no PET-CT.

Policitemia Vera (PV)

Uma mutação altera a região autoinibidora da enzima Janus quinase 2 em um progenitor hematopoiético multipotente, e o que isso quer dizer é que essa mutação torna a via de sinalização intracitoplasmática permanentemente ligada, independentemente de estímulos externos. A consequência é que os receptores celulares se comportam como se estivessem constantemente saturados de eritropoetina, promovendo proliferação autônoma, massiva e descontrolada, predominantemente de precursores da linhagem eritroide. Então aqui esperamos um paciente com aumento da massa de hemácias no sangue, o que o torna mais viscoso, e na maioria dos casos veremos alterações cutâneas decorrentes desse excesso.

Existe um detalhe fisiopatológico que resolve sozinho o diagnóstico diferencial mais importante dessa doença. Como a proliferação é autônoma, ou seja, não depende do hormônio, o corpo percebe o excesso de hemácias e desliga a produção renal de eritropoetina por retroalimentação negativa. Logo, na policitemia vera a eritropoetina sérica está baixa. Nas policitemias secundárias, aquelas causadas por hipoxemia crônica, apneia do sono, tabagismo pesado, altitude ou tumor produtor de eritropoetina, a proliferação é uma resposta ao hormônio, então a eritropoetina está alta ou normal. Um único exame separa as duas categorias.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

O sinal externo mais característico é a fácies pletórica: rubor facial persistente e escurecido, com tom avermelhado-arroxeado, injeção conjuntival, mucosas e língua congestas e, nos casos avançados, cianose de extremidades por estase. Procure também eritromelalgia, que é dor em queimação nas mãos e nos pés com vermelhidão e calor local, e esplenomegalia.

O sintoma mais específico e mais subdiagnosticado é o prurido aquagênico: coceira intensa desencadeada minutos após contato com água, principalmente banho quente, sem lesão de pele visível, atribuída à desgranulação de mastócitos e basófilos. Muitos desses pacientes passam anos sendo tratados como alérgicos. Cefaleia, tontura, zumbido, escotomas, parestesias e eritrose completam o quadro de hiperviscosidade.

A complicação que mais nos interessa em neurologia é a trombótica, tanto arterial quanto venosa: acidente vascular cerebral isquêmico e trombose de seio venoso cerebral em paciente jovem sem fator de risco clássico devem levantar a suspeita. Trombose de veia porta e de veias hepáticas, a síndrome de Budd-Chiari, é uma apresentação típica e às vezes inaugural. Paradoxalmente também há sangramento, por disfunção plaquetária qualitativa.

Laboratório: hemoglobina e hematócrito elevados com aumento comprovado da massa eritrocitária, frequentemente com leucocitose e trombocitose associadas, já que a mutação está no progenitor multipotente e não só no eritroide. Eritropoetina sérica baixa, pesquisa de mutação JAK2 V617F positiva na grande maioria (e mutação no éxon 12 nos demais), ácido úrico alto, e um achado que engana: volume corpuscular médio baixo com ferritina baixa, porque a produção acelerada de hemácias consome o ferro, então não é incomum ver uma "anemia ferropriva" laboratorial dentro de uma policitemia. Na biópsia de medula, hipercelularidade das três linhagens com megacariócitos pleomórficos agrupados.

Trombocitemia Essencial (TE)

Semelhante à policitemia vera, envolve mutações clonais somáticas, sendo JAK2 a mais frequente, porém aqui o defeito molecular mimetiza estimulação contínua do receptor de trombopoetina, e esse estímulo permanente ativa uma cascata intracelular que causa hiperplasia e atipia dos megacariócitos na medula óssea, já que são eles os precursores das plaquetas. O nome é autoexplicativo: uma ativação incessante dos megacariócitos para que liberem mais plaquetas no sangue. No geral não é uma doença tão agressiva quanto as anteriores porque está restrita a uma linhagem, mas obviamente o paciente fica com perfil de trombofilia e predisposto a formar trombos.

Há um comportamento aparentemente contraditório que vale entender, porque é conceitualmente rico: acima de mais ou menos um milhão e meio de plaquetas por microlitro, o paciente passa a sangrar. O motivo é que aquele excesso enorme de plaquetas adsorve e consome os multímeros grandes do fator de von Willebrand, gerando uma doença de von Willebrand adquirida. Ou seja, na faixa intermediária o risco é trombose e na faixa extrema o risco é hemorragia, e isso muda completamente a conduta.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

A maioria é achado laboratorial. Quando sintomático, o quadro se divide em microvascular e macrovascular. O microvascular é o mais característico: eritromelalgia, parestesias em mãos e pés, cefaleia, tontura, escotomas cintilantes e amaurose fugaz, além de episódios que imitam ataque isquêmico transitório e costumam responder de forma impressionante ao ácido acetilsalicílico em dose baixa. O macrovascular inclui acidente vascular cerebral, infarto e trombose venosa profunda.

No exame físico há esplenomegalia discreta, e nas pacientes gestantes é relevante lembrar de perdas fetais de repetição por trombose placentária. Nos casos com plaquetas muito elevadas, procure sangramento mucocutâneo, epistaxe e sangramento digestivo.

Laboratório: plaquetas persistentemente acima de quatrocentos e cinquenta mil, com plaquetas gigantes e anisocitose plaquetária no esfregaço. Os exames que precisam vir normais são tão importantes quanto: ferritina normal (excluindo trombocitose ferropriva), proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação normais (excluindo trombocitose reacional a inflamação, infecção ou neoplasia oculta, que é de longe a causa mais comum de plaqueta alta). A pesquisa molecular busca JAK2, CALR e MPL, e a biópsia mostra megacariócitos grandes, maduros e hiperlobulados, sem a fibrose da mielofibrose e sem o aumento de massa eritrocitária da policitemia.

Mielofibrose Primária

Teremos uma proliferação clonal de megacariócitos, igual na trombocitemia essencial, porém aqui também teremos granulócitos anômalos, e o ponto crítico dessa doença é que esses megacariócitos tumorais sofrem morte intramedular prematura. Então enquanto na trombocitemia essencial o problema era a superativação desses megacariócitos aumentando exageradamente a quantidade de plaquetas, aqui eles nem chegam a liberar as plaquetas, eles sofrem apoptose dentro da medula e liberam grandes quantidades de citocinas profibróticas no estroma, principalmente o fator de crescimento transformador beta (TGF-b) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).

Essas citocinas estimulam os fibroblastos não clonais, ou seja, saudáveis, da medula a secretarem colágeno excessivamente, e o parênquima hematopoiético vai sendo gradualmente substituído por uma rede densa de fibrose reticulínica e colágena, destruindo o nicho onde o sangue é fabricado. E aqui aparece a consequência mais elegante da doença: sem espaço na medula, a hematopoese migra para onde ela existia na vida fetal, principalmente baço e fígado. Essa hematopoese extramedular é o motivo da esplenomegalia gigante, e é também o motivo de aparecerem no sangue periférico células que nunca deveriam circular, porque agora elas estão sendo produzidas fora de um nicho com barreira.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Paciente idoso com síndrome constitucional marcante: emagrecimento importante, febre baixa, sudorese noturna e fadiga desproporcional à anemia, tudo isso mediado pelas citocinas circulantes (TNF-alfa, IL-6), e não apenas pela citopenia.

O achado físico dominante é a esplenomegalia volumosa, frequentemente cruzando a linha média e chegando à fossa ilíaca, causando saciedade precoce, desconforto abdominal, diarreia por compressão e dor aguda por infarto esplênico com atrito à ausculta. Hepatomegalia é comum. Procure palidez e sinais de hipertensão portal, e em casos raros a hematopoese extramedular pode formar massas em locais inesperados, inclusive no espaço epidural, causando compressão medular, o que amarra essa doença diretamente à segunda metade deste subcapítulo.

Laboratório: o hemograma tem uma assinatura que praticamente fecha o diagnóstico, o quadro leucoeritroblástico. Isso significa anemia acompanhada de hemácias em lágrima, os dacriócitos, formadas pelo estresse mecânico da passagem por um nicho fibrótico e pelos sinusoides esplênicos, somadas a eritroblastos (hemácias nucleadas) e a formas granulocíticas imaturas circulando juntas. Plaquetas e leucócitos podem estar altos no início e baixos na evolução. Desidrogenase láctica e ácido úrico elevados.

O detalhe prático mais característico é o aspirado de medula seco, o dry tap: a agulha não consegue aspirar material porque a medula está fibrosada, e o diagnóstico exige biópsia com agulha de Jamshidi, que mostra fibrose corada pela reticulina e megacariócitos atípicos agrupados. Pesquisa molecular de JAK2, CALR e MPL. Na imagem, a ressonância mostra substituição da medula gordurosa por tecido fibrótico e a tomografia documenta a esplenomegalia e eventuais focos de hematopoese extramedular.

Síndrome Mielodisplásica (SMD)

Resulta de danos genéticos acumulados, tipicamente mutações em maquinaria epigenética ou em splicing de RNA, dentro de uma célula-tronco hematopoiética. O clone resultante apresenta um defeito intrínseco de maturação: as células se dividem, mas sua arquitetura molecular e morfológica é aberrante, o que chamamos de displasia. Esse defeito estrutural ativa os mecanismos internos de controle de qualidade celular, disparando uma taxa altíssima de apoptose intramedular precoce. Assim as células morrem dentro da própria medula antes de completarem o ciclo de maturação, e é isso que chamamos de hematopoese ineficaz.

O paradoxo que define a doença e que precisa ficar claro é esse: o paciente tem citopenia no sangue periférico com medula cheia. A fábrica está lotada de operários, produzindo sem parar, mas o controle de qualidade rejeita e destrói a peça antes de ela sair pela porta. É o oposto da

aplasia medular, em que a medula está vazia, e essa diferença é feita pela biópsia. E como o clone defeituoso é instável, existe uma proporção de casos que acumula mutações adicionais e evolui para leucemia mieloide aguda, motivo pelo qual a síndrome mielodisplásica é classicamente descrita como uma condição pré-leucêmica.

APROFUNDANDO *Por que a hemácia sai defeituosa*

As mutações mais frequentes acometem genes do complexo de splicing do RNA mensageiro, sendo o SF3B1 o mais emblemático. Quando o splicing falha, um dos transcritos mais afetados é o da via de síntese do heme e do transporte mitocondrial de ferro, então o ferro entra na mitocôndria do eritroblasto mas não consegue ser incorporado à protoporfirina para formar heme. O ferro se acumula dentro das mitocôndrias que circundam o núcleo, e quando coramos a lâmina com azul da Prússia ele aparece como um anel de grânulos azuis ao redor do núcleo: é o sideroblasto em anel, praticamente uma assinatura da mutação SF3B1.

Outro grupo de mutações atinge a maquinaria epigenética, como DNMT3A, TET2 e ASXL1, alterando o padrão de metilação do DNA e silenciando genes de diferenciação sem mudar a sequência do DNA. É justamente por isso que os fármacos que funcionam nessa doença são os hipometilantes, azacitidina e decitabina, que não são citotóxicos clássicos e sim reativadores de genes silenciados.

Por fim, a deleção do braço longo do cromossomo 5, a síndrome 5q menos, é o subtipo com melhor prognóstico e com uma resposta notável à lenalidomida, que degrada seletivamente proteínas cuja haploinsuficiência causa o defeito.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Idoso com anemia progressiva refratária, que já recebeu ferro, vitamina B12 e ácido fólico sem resposta nenhuma, e que se tornou dependente de transfusão. É esse o retrato clínico mais comum: uma anemia que não obedece a nenhum tratamento de reposição.

Ao exame, palidez e sinais de anemia crônica, sangramento cutaneomucoso quando há plaquetopenia, e infecções bacterianas de repetição quando há neutropenia, muitas vezes com neutrófilos numericamente aceitáveis mas funcionalmente ruins. Organomegalia é pouco proeminente, o que ajuda a diferenciar das doenças mieloproliferativas, e a presença de esplenomegalia importante deve levantar a hipótese de uma forma mielodisplásica-mieloproliferativa sobreposta, como a leucemia mielomonocítica crônica.

Laboratório: citopenias com índices que apontam para a displasia. Anemia tipicamente macrocítica ou normocítica com reticulócitos baixos, ou seja, uma anemia arregenerativa, o que já exclui hemólise e perda. No esfregaço procure neutrófilos hipogranulares e com núcleo bilobado, o pseudo-Pelger-Huët, plaquetas gigantes e hemácias com pontilhado. Ferritina alta pelas transfusões, eritropoetina endógena alta (útil para decidir tratamento), e dosagens normais de B12, folato, cobre e hormônios tireoidianos, que precisam ser excluídos porque causam displasia reversível.

O exame decisivo é o mielograma com biópsia: medula hipercelular com displasia em pelo menos dez por cento das células de uma linhagem, blastos abaixo de vinte por cento (acima disso já é leucemia aguda), coloração de Perls para sideroblastos em anel e cariótipo com pesquisa das alterações de risco, que junto com blastos e profundidade das citopenias compõe o escore prognóstico.

Linfoma de Hodgkin com infiltração medular secundária

De todas as doenças citadas até agora essa é a única onde o problema não se origina na medula óssea, ela é a expressão do estágio avançado de uma doença que começou em outro lugar. Aqui o tumor tem origem nos linfonodos periféricos, onde um linfócito B do centro germinativo sofre mutações que evitam a apoptose e alteram profundamente sua morfologia, transformando-se na célula de Reed-Sternberg, uma célula gigante, binucleada, com nucléolos proeminentes que lembram olhos de coruja.

Na progressão da doença até o estágio IV, essas células adquirem capacidade de quebrar a matriz extracelular via metaloproteinases e expressam receptores de quimiocinas que as fazem aderir ao estroma da medula óssea. Ao colonizarem o tecido medular, elas secretam interleucinas que recrutam uma intensa reação inflamatória reativa local, inibindo fisicamente a produção da medula. E há um detalhe que é a marca registrada dessa doença: a célula de Reed-Sternberg é minoria absoluta na lesão, o volume do tumor é feito de linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e histiócitos que ela recrutou. O tumor essencialmente convence o sistema imune a construir a massa para ele.

ANALOGIA *A fábrica invadida*

Para ficar fácil de imaginar, pense numa fábrica invadida por assaltantes. Nesse estágio todos os funcionários param de trabalhar e se rendem, e logo depois a polícia, que aqui é o sistema inflamatório, invade o local para tentar combater os invasores. Nesse meio caótico é impossível que os trabalhadores voltem às suas funções, e observe que o estrago não foi feito pelos assaltantes, que eram poucos, e sim pela confusão que eles provocaram. É exatamente o que acontece na medula infiltrada por Hodgkin: poucas células tumorais, muita reação, produção zero.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Distribuição bimodal, com pico em adultos jovens entre vinte e trinta anos e outro após os sessenta. A apresentação clássica é linfonodomegalia cervical ou supraclavicular indolor, de consistência firme e elástica, aderida em bloco, com crescimento lento e progressão contígua, ou seja, de cadeia em cadeia vizinha, o que contrasta com o padrão salteado dos linfomas não Hodgkin.

Os sintomas B definem prognóstico e devem ser perguntados diretamente: febre vespertina, sudorese noturna que encharca a roupa de cama e perda de mais de dez por cento do peso em seis meses. Dois sinais semiológicos merecem destaque por serem quase exclusivos e muito elegantes: a febre de Pel-Ebstein, que é um padrão cíclico de dias de febre alternados com dias de apirexia, e o sinal de Hoster, que é dor no linfonodo acometido desencadeada pela ingestão de álcool. Prurido generalizado sem lesão de pele é frequente e pode anteceder o diagnóstico em meses.

Procure massa mediastinal por percussão e ausculta: tosse seca, dispneia, sensação de opressão retroesternal e, quando volumosa, síndrome de veia cava superior. Esplenomegalia e hepatomegalia indicam doença avançada, e dor lombar ou torácica com déficit neurológico levanta a suspeita de acometimento vertebral ou epidural.

Laboratório: anemia de doença crônica, eosinofilia, velocidade de hemossedimentação elevada, desidrogenase láctica alta, e um dado curioso e útil, a linfopenia, que reflete a imunossupressão

celular característica da doença e piora o prognóstico. Albumina baixa. Quando há infiltração medular, aparecem citopenias e, no aspirado, granulomas ou fibrose com as células típicas.

Diagnóstico e estadiamento: biópsia excisional do linfonodo, nunca apenas punção aspirativa, porque o diagnóstico depende da arquitetura do tecido e da identificação das células de Reed-Sternberg com imuno-histoquímica positiva para CD30 e CD15 e negativa para CD45 e CD20, e a associação com o vírus Epstein-Barr é frequente. O estadiamento é feito por PET-CT de corpo inteiro, que substituiu a biópsia de medula na maioria dos casos justamente por identificar o acometimento medular pela captação anômala, e o PET também é usado para avaliar resposta após os primeiros ciclos de tratamento.

NEOPLASIAS DA MEDULA ESPINHAL

Falaremos agora sobre os cânceres que acometem a medula espinhal, ou seja, saímos dos ossos e passamos a focar na coluna e no sistema nervoso propriamente dito. O princípio central dessas doenças baseia-se na neuroanatomia mecânica e vascular: como o canal vertebral é uma estrutura rígida e óssea inextensível, qualquer crescimento de massa, seja por infiltração celular direta ou por compressão extrínseca, resulta em aumento da pressão local, gerando esmagamento axonal, interrupção de sinapses e isquemia capilar por colapso do fluxo microvascular.

Antes de percorrer os tumores um por um, vale fixar a divisão anatômica em três compartimentos, porque ela é o que permite adivinhar o diagnóstico antes de ver a histologia. O compartimento intramedular é dentro do cordão medular, e são tumores de células gliais e ependimárias, que se apresentam com síndrome centromedular. O intradural extramedular está dentro da dura-máter mas fora do cordão, e são tumores de raiz e de meninge, que se apresentam com dor radicular e compressão lateral. O extradural ou epidural está fora da dura, e é o território das metástases e dos tumores ósseos vertebrais, que se apresentam com dor axial intensa e compressão rápida. Três compartimentos, três padrões clínicos distintos.

CONEXÃO *Capítulo 1.1 e Capítulo 17*

Tudo que vem a seguir depende de dominar a disposição dos tratos dentro da medula, que detalhamos no capítulo 1.1: espinotalâmicos cruzando pela comissura anterior, corticoespinhais na periferia lateral e cordões posteriores atrás. A tradução clínica dessas compressões, com seus padrões de paralisia e os níveis de lesão, será aprofundada no capítulo 17.

Ependimoma Intramedular

Como o próprio nome já revela, ele se origina das células ependimárias que revestem o canal central da medula espinhal. Esse tumor se desenvolve no centro do cordão medular e cresce de forma expansiva e concêntrica, de dentro para fora. Esse crescimento empurra e estira progressivamente as vias longas adjacentes: primeiro as fibras que cruzam a comissura anterior, que são as vias espinotalâmicas de dor e temperatura, e posteriormente os tratos motores corticoespinhais localizados na periferia. Então inicialmente o paciente apresentará perda de sensibilidade e, nos quadros mais avançados, começará a ter perda de motricidade.

O fato de afetar inicialmente a comissura anterior e só depois os tratos motores é simplesmente uma questão de proximidade, já que na anatomia as fibras espinotalâmicas cruzam

próximas ao centro medular enquanto os tratos motores se localizam na periferia. E dessa geometria nasce o achado clínico mais bonito e mais específico da medula: a dissociação sensitiva suspensa. O paciente perde dor e temperatura em uma faixa do corpo correspondente aos segmentos do tumor, tipicamente em distribuição "em capa" sobre ombros e braços, mas preserva tato fino, vibração e propriocepção, porque essas modalidades sobem pelos cordões posteriores, que ficam intactos. É um paciente que se queima ou se corta sem perceber, mas sente perfeitamente o toque leve.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto de trinta a cinquenta anos, com predileção pela medula cervical. O sintoma inicial é dor cervical ou dorsal difusa e mal localizada, muitas vezes noturna, arrastando-se por meses a anos, o que é típico: a evolução lenta é a regra e o diagnóstico costuma demorar.

No exame físico procure: perda de sensibilidade térmica e dolorosa em distribuição suspensa e segmentar, com preservação de tato e propriocepção (teste obrigatoriamente as modalidades separadas, com tubo frio e agulha romba versus algodão e diapasão); queimaduras e cicatrizes indolores nas mãos que o paciente não sabe explicar; atrofia e fraqueza de musculatura intrínseca da mão com arreflexia no nível da lesão, por dano ao corno anterior; e hiperreflexia com Babinski abaixo do nível, por dano ao trato corticoespinhal. Disfunção vesical e escoliose progressiva, especialmente em pacientes jovens, completam o quadro.

Imagem: a ressonância magnética de coluna com contraste é o exame de escolha e mostra uma lesão central, bem delimitada, que ocupa o cordão, hipointensa ou isointensa em T1, hiperintensa em T2, com realce intenso e homogêneo ao gadolínio. Dois achados são muito sugestivos: cistos polares acima e abaixo da lesão, ou seja, siringomielia associada, e o sinal do capuz, que é uma faixa de hipossinal em T2 nos polos do tumor causada pela deposição de hemossiderina de sangramentos crônicos. O líquor mostra proteína elevada. Se houver múltiplos ependimomas, investigue neurofibromatose tipo 2. A tomografia tem papel limitado aqui, serve para avaliar o osso e planejar cirurgia, e a lesão intramedular pode passar despercebida nela, o que é uma armadilha frequente.

Astrocitoma Intramedular

São a segunda neoplasia de medula espinhal mais comum, ficando atrás dos ependimomas intramedulares. Se formos classificar em proporções, cerca de sessenta por cento dos tumores intramedulares são ependimomas, trinta por cento astrocitomas e dez por cento se dividem entre os demais que serão citados a seguir. Esse tumor acomete os astrócitos do parênquima medular, e diferente do ependimoma seu padrão de crescimento é infiltrativo e difuso, com as células tumorais invadindo o interstício entre neurônios e axônios e mimetizando a matriz normal.

A fisiopatologia envolve destruição direta da integridade axonal por invasão tumoral, quebra da barreira hemato-medular local gerando edema vasogênico intrínseco, e alteração na recaptação de neurotransmissores como o glutamato, promovendo excitotoxicidade neuronal local. Essa diferença de padrão de crescimento em relação ao ependimoma tem uma consequência cirúrgica decisiva e é o que realmente separa as duas doenças na prática: o ependimoma tem plano de clivagem e pode ser removido em bloco com chance real de cura, enquanto o astrocitoma infiltrativo não tem limite definido, e tentar ressecá-lo integralmente significa ressecar medula funcionante. Caso esse tumor se proliferar pode chegar a acometer estruturas do sistema nervoso

central acima, porém são casos raros; é bem mais frequente que o astrocitoma se origine diretamente no encéfalo, e falaremos dele no capítulo 4.3.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Predomina em crianças e adultos jovens, e é o tumor intramedular mais comum na faixa pediátrica, com localização preferencial cervical e torácica. Em criança pequena, desconfie diante de regressão de marcos motores, recusa a andar, torcicolo persistente, irritabilidade inexplicada e escoliose de instalação rápida.

O quadro neurológico é mais assimétrico e mais rapidamente progressivo que o do ependimoma, com dor, fraqueza, espasticidade, alteração de marcha e disfunção esfincteriana. A perda sensitiva costuma ser incompleta e irregular, justamente porque a infiltração não respeita a geometria dos tratos. Papiledema pode aparecer nos casos com disseminação liquórica e hidrocefalia secundária, um detalhe que surpreende quem não espera hipertensão intracraniana em doença da medula.

Imagem: ressonância com lesão intramedular expansiva, fusiforme, de limites imprecisos, excêntrica no cordão, com realce heterogêneo, irregular ou até ausente nos graus mais baixos, e edema extenso desproporcional ao tamanho da massa. A ausência de plano de clivagem nítido é o achado que mais diferencia do ependimoma na imagem. Cistos e áreas de necrose aparecem nos graus altos. É obrigatório fazer ressonância de todo o neuroeixo, incluindo encéfalo, para pesquisar disseminação leptomeníngea, e a confirmação é histológica com pesquisa de mutações que definem grau e prognóstico.

Metástase Epidural com Compressão Medular Aguda

Teremos aqui células tumorais de uma neoplasia sólida sistêmica chegando ao corpo vertebral por via hematogênica, tipicamente pelo plexo venoso vertebral, onde o tumor corrói a trabécula óssea da vértebra e se expande em direção ao canal vertebral através do espaço epidural anterior. À medida que a massa cresce, ela exerce força mecânica extrínseca direta contra o cordão medular, e o ponto crítico ocorre quando a pressão da massa ultrapassa a pressão de perfusão das veias epidurais e das artérias espinhais, gerando isquemia medular aguda por hipóxia tecidual e infarto secundário do tecido nervoso.

Esse é o quadro mais urgente de todo este subcapítulo, e a razão é puramente cronológica: existe uma janela em que a lesão é isquêmica e reversível, e depois dela a lesão é infarto e é definitiva. A regra prática que nasce dessa fisiopatologia é dura e simples: a função neurológica que o paciente tem no momento em que o tratamento começa é aproximadamente a função que ele vai ficar. Paciente que chega andando tem grande chance de continuar andando; paciente que chega paraplégico há mais de vinte e quatro ou quarenta e oito horas raramente volta a andar. Por isso a suspeita clínica não espera exame nenhum para iniciar corticoide.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Os tumores primários que mais fazem isso são mama, próstata, pulmão, rim, tireoide e mieloma múltiplo, e a coluna torácica é o sítio mais frequente. Em muitos casos o paciente já sabe do câncer, mas em uma parcela relevante a compressão medular é a primeira manifestação da doença.

A dor é o sinal mais precoce e aparece semanas antes do déficit, o que representa a janela de oportunidade: dor axial localizada, progressiva, que piora à noite e ao deitar (o oposto da dor mecânica degenerativa, que melhora com repouso), que piora com Valsalva, tosse ou percussão do processo espinhoso, e pode ter componente radicular em faixa. Toda dor lombar ou torácica nova em paciente oncológico, ou dor noturna com sinais de alarme, obriga imagem.

Depois vêm, nessa ordem característica: fraqueza de membros inferiores com sensação de peso e dificuldade para subir escada, alteração sensitiva ascendente com nível bem definido ao exame, espasticidade, hiperreflexia e Babinski, e por último a disfunção autonômica, com retenção urinária, incontinência e perda do tônus do esfíncter anal. Um achado de exame obrigatório é a palpação vesical e a medida do resíduo pós-miccional, porque retenção indolor é sinal de lesão avançada. Se a compressão for da cauda equina, o padrão muda para anestesia em sela, arreflexia e paralisia flácida.

Laboratório orienta a origem: cálcio alto, fosfatase alcalina alta, anemia, marcadores como antígeno prostático específico, e eletroforese de proteínas para mieloma. Imagem: a ressonância de toda a coluna com contraste é o exame de escolha e deve ser de toda a coluna porque lesões múltiplas em níveis diferentes são a regra e mudam o planejamento. Ela mostra a massa epidural, o grau de estenose do canal, o sinal medular alterado em T2 indicando edema ou mielopatia, e a substituição da medula óssea vertebral (hipossinal em T1 na gordura medular normal). A tomografia define a destruição óssea e o risco de instabilidade, útil quando a ressonância é contraindicada ou para planejar fixação. A cintilografia óssea rastreia o corpo inteiro nas metástases osteoblásticas, lembrando que no mieloma ela é falsamente normal.

APROFUNDANDO *Por que o corticoide vem antes do exame*

A dexametasona é dada imediatamente à suspeita, antes da ressonância, e o motivo é mecanístico. O dano ali não é causado apenas pelo volume da massa, e sim pelo edema vasogênico que ela gera: a compressão venosa epidural eleva a pressão hidrostática nos capilares medulares, rompe a barreira hemato-medular e permite extravasamento de plasma para o interstício de um compartimento que não tem para onde expandir, o que aumenta ainda mais a pressão e fecha o círculo vicioso.

A dexametasona age reduzindo a permeabilidade capilar e a expressão de VEGF no tecido peritumoral, e é escolhida especificamente por ter potência glicocorticoide alta e atividade mineralocorticoide desprezível, o que evita agravar retenção de sódio e água num paciente que já está com edema tecidual. Ou seja, ela não trata o tumor, ela compra tempo neurológico desfazendo a parte reversível da equação, e é exatamente isso que a torna a primeira medida.

Schwannoma Espinhal

Tumor originado das células de Schwann que envolvem as raízes nervosas, geralmente a raiz dorsal sensitiva, no ponto em que elas emergem da medula espinhal, dentro do espaço intradural extramedular. O tumor cresce como uma massa nodular bem delimitada e excêntrica e, fisiopatologicamente, promove o estiramento crônico das fibras nervosas da própria raiz de onde nasceu e, conforme ganha volume, passa a empurrar e deslocar lateralmente o cordão medular vizinho, deformando a sua anatomia e comprimindo os tratos ipsilaterais.

Há um detalhe anatômico que explica por que esse tumor é cirurgicamente favorável: ele nasce da bainha e cresce deslocando os axônios para o lado, sem entrar no meio deles. Como a

raiz dorsal é sensitiva, o quadro é dominado por dor e alteração de sensibilidade, com função motora relativamente preservada, e frequentemente é possível ressecar o tumor sacrificando apenas uma raiz sensitiva, o que gera pouca sequela porque os dermátomos se sobrepõem. Guarde esse contraste, porque no neurofibroma, que veremos adiante, os axônios atravessam o meio da massa e a cirurgia é bem mais problemática.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto entre trinta e cinquenta anos. O sintoma inaugural é dor radicular unilateral bem definida em faixa, seguindo o dermátomo da raiz acometida, de caráter em choque ou queimação, tipicamente pior à noite e em repouso, o que confunde com hérnia de disco. A diferença está na evolução: aqui a dor não melhora com o tempo, ela progride e ganha companhia.

No exame físico, procure hipoestesia em faixa no dermátomo correspondente, dor à percussão espinhosa, sinais de compressão medular assimétricos, com hemiparesia espástica ipsilateral e perda de dor e temperatura contralateral quando a massa comprime um hemicordão (um padrão tipo Brown-Séquard), e massa palpável paravertebral ou cervical lateral nos tumores em halteres. Em paciente jovem com perda auditiva unilateral e zumbido associados, ou com múltiplos schwannomas, pense em neurofibromatose tipo 2.

Imagem: ressonância com lesão arredondada ou ovalada, intradural extramedular, isointensa em T1, hiperintensa em T2, com realce intenso e homogêneo, deslocando o cordão medular para o lado oposto e alargando o forame intervertebral quando cresce por ele, assumindo o formato em halteres. Um achado descrito e bastante característico é o sinal do alvo em T2, com centro hipointenso (tecido tipo Antoni A, compacto) e periferia hiperintensa (Antoni B, frouxo e mixoide). Na tomografia observa-se alargamento do forame e afilamento do pedículo. A imuno-histoquímica é fortemente positiva para proteína S100.

Meningioma Espinhal

Seguindo a lógica das outras doenças, origina-se das células capsulares aracnoides que se fixam na dura-máter que reveste o canal espinhal. É uma massa histologicamente benigna, de crescimento lento, localizada no espaço intradural extramedular. O mecanismo de lesão é puramente mecânico, por compressão lenta, extrínseca e focal do parênquima medular. Devido à extrema lentidão do crescimento, a medula espinhal sofre uma adaptação plástica inicial, mas eventualmente ocorre isquemia crônica local pela compressão persistente da microcirculação pial superficial.

No geral esse paciente só procura atendimento especializado depois de anos de desenvolvimento do tumor, e é comum encontrar na ressonância uma massa grande deslocando completamente o cordão medular em alguém que caminha razoavelmente bem, um contraste entre imagem dramática e clínica modesta que é a assinatura da compressão lenta. A explicação está na plasticidade: com meses e anos, colaterais vasculares se formam e circuitos se reorganizam, e o sistema nervoso tolera deformações que, feitas em horas, causariam paraplegia definitiva.

ANALOGIA *A árvore que cresce contra o muro*

Compressão lenta e compressão rápida não são a mesma doença em velocidades diferentes, são doenças diferentes. Pense numa raiz de árvore crescendo contra um muro: em anos, ela entorta o muro, que se acomoda, racha devagar e continua de pé. Agora imagine um carro batendo nesse mesmo muro na mesma intensidade de força, mas em um segundo: o muro desaba. O meningioma espinhal é a raiz, a metástase epidural aguda é o carro, e é por isso que o primeiro se opera com tranquilidade em caráter eletivo e o segundo é urgência absoluta.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Fortemente predominante em mulheres, entre quarenta e sessenta anos, e com localização preferencial na coluna torácica. A evolução se arrasta por anos.

O quadro típico é de mielopatia torácica lentamente progressiva: dificuldade de marcha com rigidez e sensação de pernas pesadas, quedas, marcha espástica com base estreita, cansaço ao caminhar distâncias que antes eram fáceis. A dor é menos proeminente que no schwannoma. Ao exame: paraparesia espástica, hiperreflexia patelar e aquileia, clônus, Babinski bilateral, nível sensitivo bem definido no tronco que você consegue delimitar com a ponta de uma agulha, perda de propriocepção com Romberg positivo, e alteração urinária que geralmente aparece tardiamente. Como é doença de mulher de meia-idade, o diagnóstico inicial equivocado de esclerose múltipla é frequente, e a diferença está no nível sensitivo fixo e na progressão sem surtos nem remissões.

Imagem: ressonância com massa intradural extramedular de base dural larga, isointensa em T1 e T2 em relação à medula (diferente do schwannoma, que é claramente hiperintenso em T2), com realce homogêneo e o característico rabo dural, que é o realce linear da dura adjacente ao ponto de inserção. Calcificações são comuns e aparecem bem na tomografia, sendo praticamente exclusivas do meningioma nesse compartimento, o que é um bom critério diferencial.

Hemangioblastoma Medular

Diferente dos outros, que afetam diretamente células gliais ou de bainha, aqui teremos um tumor vascular benigno composto por uma rede densa de capilares delgados e fenestrados misturados com células estromais vacuoladas. A fisiopatologia baseia-se em dois fatores: a alta permeabilidade desses capilares tumorais, que transudam plasma continuamente para o parênquima medular gerando grandes cistos, e o efeito de roubo vascular, onde o fluxo sanguíneo é desviado para o tumor, privando o tecido nervoso adjacente de perfusão adequada e levando, em quadros mais avançados, a isquemia e necrose do tecido nervoso.

Existe um comportamento sistêmico desse tumor que é fisiopatologicamente delicioso e clinicamente muito útil: as células estromais podem secretar eritropoetina ectopicamente. Ou seja, um tumor da medula espinhal consegue causar policitemia, e o paciente pode chegar com hematócrito alto sem nenhuma doença hematológica primária. Repare que isso fecha um ciclo dentro deste próprio subcapítulo: na policitemia vera a eritropoetina está baixa porque a proliferação é autônoma, e aqui ela está alta porque há uma fonte ectópica produzindo hormônio. O mesmo hemograma, com significados opostos, separados por um único exame.

APROFUNDANDO *A via que explica o tumor e a policitemia*

Cerca de um quarto dos hemangioblastomas ocorre na doença de von Hippel-Lindau, por mutação com perda de função do gene VHL. A proteína VHL normal é o componente de reconhecimento de um complexo de ubiquitina ligase que marca para degradação o fator induzido por hipóxia, o HIF-1alfa, sempre que há oxigênio disponível. Sem VHL funcional, o HIF-1alfa não é degradado e se acumula mesmo em normoxia, e a célula passa a viver em um estado de pseudo-hipóxia permanente.

O HIF-1alfa é um fator de transcrição, e os genes que ele liga explicam a doença inteira: VEGF, que produz a rede capilar densa e permeável responsável pelos cistos e pelo realce intenso na imagem; PDGF-beta, que recruta o estroma; e eritropoetina, que causa a policitemia paraneoplásica. Um único fator de transcrição não degradado dá conta de explicar a arquitetura vascular, o edema, o roubo de fluxo e a alteração hematológica.

Por isso todo paciente com hemangioblastoma exige rastreio sistêmico de von Hippel-Lindau: fundoscopia para hemangioblastoma retiniano, ressonância de encéfalo com atenção ao cerebelo, tomografia de abdome para carcinoma renal de células claras, cistos pancreáticos e feocromocitoma, e pesquisa genética familiar.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto jovem, com localização preferencial na medula cervical e torácica, tipicamente na região dorsal do cordão, o que explica o predomínio inicial de sintomas sensitivos e proprioceptivos.

O quadro é de mielopatia progressiva com dor, parestesias, perda proprioceptiva com marcha atáxica e Romberg positivo, evoluindo com paraparesia espástica e disfunção esfincteriana. Uma característica clínica marcante é a piora súbita por hemorragia intratumoral ou por expansão rápida do cisto, transformando uma doença arrastada em um quadro agudo. Procure ativamente: pletora facial e conjuntival da policitemia associada, hemangioblastoma retiniano na fundoscopia, sinais cerebelares como dismetria e nistagmo (pela lesão de fossa posterior no von Hippel-Lindau), e hipertensão paroxística com cefaleia, sudorese e palpitação, que sugere feocromocitoma no mesmo espectro.

Laboratório: hemograma com hemoglobina e hematócrito elevados, eritropoetina sérica alta (a diferença crucial em relação à policitemia vera) e pesquisa de JAK2 negativa. Imagem: ressonância com nódulo pequeno, intensamente e homogeneamente realçado pelo contraste, frequentemente em posição subpial posterior, acompanhado de um cisto ou de uma siringe desproporcionalmente grande em relação ao nódulo, além de edema extenso e vasos serpiginosos dilatados. A angiografia medular mostra o nódulo hipervascular com enchimento precoce e é usada no planejamento cirúrgico e para embolização pré-operatória, porque a biópsia dessa lesão é contraindicada pelo risco de hemorragia.

Ependimoma Mixopapilar

Variante específica de ependimoma que se desenvolve a partir de restos celulares ependimários localizados no filo terminal, aquela fita de tecido conjuntivo e glia que ancora o final da medula ao sacro. O tumor se desenvolve abaixo do cone medular, em meio às raízes nervosas da cauda equina, e sua matriz produz grande quantidade de material mucinoso intercelular. O crescimento dessa massa mucinosa promove o aprisionamento, a compressão mecânica e o estiramento direto das raízes motoras e sensitivas lombossacras que flutuam no líquor naquela região.

Conforme a evolução do tumor, o paciente começa a sentir que a coluna está "travada" e passa a ter dificuldade para inclinar o tronco, e nos piores casos desenvolve déficit motor e sensitivo dos membros inferiores. A diferença fundamental em relação a todos os tumores anteriores é que aqui não há medula, há raízes: abaixo de L1-L2 o cordão medular já terminou, então a lesão é de neurônio motor inferior, o que significa paralisia flácida, arreflexia e atrofia, e não espasticidade com Babinski. Confundir esses dois padrões é um dos erros semiológicos mais comuns, e o nível anatômico é o que resolve.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto jovem, muitas vezes com anos de dor lombar de caráter mecânico tratada como lombalgia comum ou hérnia discal. É o tumor que mais se disfarça de problema ortopédico banal, e o dado que quebra o disfarce é a associação de dor lombar com alteração esfincteriana ou com anestesia em sela.

O quadro completo é a síndrome da cauda equina: dor lombar baixa irradiando para membros inferiores de forma assimétrica, anestesia em sela (região perineal, perianal e face interna das coxas — teste isso explicitamente, é um exame que se esquece de fazer), paraparesia flácida assimétrica com arreflexia aquileia e patelar, retenção urinária com incontinência por transbordamento, constipação, redução do tônus esfincteriano ao toque retal, abolição do reflexo bulbocavernoso e disfunção sexual. Em crianças, escoliose e rigidez lombar com dificuldade de flexão do tronco podem ser a apresentação inicial.

Imagem: ressonância de coluna lombossacra com lesão bem delimitada, ovalada ou em salsicha, ocupando o saco dural ao nível da cauda equina e do filo terminal, hiperintensa em T2, com realce intenso e frequentemente heterogêneo, podendo apresentar focos de hemorragia. Pode remodelar e alargar o canal ósseo por crescimento lento. Como esse tumor tem propensão a disseminação pelo líquor, é obrigatória a ressonância de todo o neuroeixo e a análise do líquor, e o líquor costuma mostrar proteína muito elevada, chegando à síndrome de Froin, com xantocromia e hipercoagulabilidade do líquido por bloqueio da circulação liquórica abaixo do nível da lesão.

Cordoma da Coluna Vertebral

Um tumor maligno que surge de remanescentes da notocorda, a estrutura embrionária que orienta a formação da coluna. Justamente por derivar dessa estrutura, ele se desenvolve nos ossos da coluna, com predileção pelo sacro, e exibe comportamento localmente destrutivo e invasivo. O tumor secreta enzimas proteolíticas que digerem a matriz óssea mineralizada, destruindo as vértebras e estendendo-se localmente para dentro do canal vertebral, onde o dano neural ocorre por invasão tumoral direta e destruição das raízes nervosas sacrais e do filamento terminal. É um tumor raro mas extremamente perigoso porque, mesmo com predileção pelo sacro, pode afetar qualquer região da coluna e também a base do crânio, como veremos no cordoma do clivo nos próximos subcapítulos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto de meia-idade a idoso, com leve predomínio masculino. O quadro mais característico é dor sacrococcígea profunda e persistente, que dura meses ou anos, piora ao sentar e é frequentemente tratada como coccidínia ou dor miofascial. Pela localização pélvica e pelo

crescimento anterior, o tumor pode atingir volume enorme antes de dar qualquer sintoma neurológico, e é comum que o diagnóstico venha com a doença já muito avançada.

Procure ativamente sintomas de compressão das raízes sacrais e das estruturas pélvicas: constipação progressiva, alteração do calibre das fezes, retenção urinária, incontinência, anestesia em sela e disfunção sexual. Um dado semiológico que muda o caso é o toque retal, que frequentemente revela uma massa pré-sacral firme, lisa e fixa abaulando a parede posterior do reto, um achado que a palpação abdominal não detecta. Nos cordomas de coluna cervical alta e clivo, a massa pode ser vista na orofaringe como abaulamento da parede posterior.

Imagem: a tomografia mostra destruição óssea lítica central com calcificações amorfas e massa de partes moles associada, e é a melhor para avaliar o osso e a extensão da destruição. A ressonância delimita a massa e sua relação com raízes e estruturas pélvicas, mostrando lesão de sinal intermediário a baixo em T1 com focos hiperintensos por conteúdo mucinoso e forte hipersinal em T2, com realce heterogêneo em favo. Na histologia, o achado clássico são as células fisalíferas, células grandes com citoplasma vacuolado com aspecto de bolhas de sabão, com imuno-histoquímica positiva para braquiúria, que é o marcador que confirma origem notocordal. O planejamento é sempre de ressecção em bloco com margens, porque a biópsia por trajeto inadequado semeia o trajeto de células tumorais, e recidiva local é a regra quando a margem é violada.

Plasmocitoma Solitário Ósseo Vertebral

Aqui voltamos a falar da mesma biologia do mieloma múltiplo já citado, porém agora para entendermos como ela afeta a coluna. O mecanismo é o mesmo: uma proliferação neoplásica localizada de plasmócitos clonais, só que restrita à medula óssea de uma única vértebra, onde esses plasmócitos induzem a diferenciação de osteoclastos via citocinas, provocando uma lesão lítica na vértebra afetada.

E agora acontece o pior. Diferente de um mieloma que afeta uma falange distal, por exemplo, a coluna suporta carga axial permanente, então a perda da integridade estrutural óssea resulta em fratura patológica por compressão, ou seja, o colapso do corpo vertebral, projetando mecanicamente fragmentos ósseos e o próprio tecido tumoral para dentro do canal espinhal. Vale a distinção conceitual que separa essa entidade do mieloma: no plasmocitoma solitário existe uma única lesão, a medula óssea distante está normal, não há anemia, hipercalcemia nem insuficiência renal, e a doença é potencialmente curável com radioterapia, porque plasmócito é extremamente radiossensível. O ponto de atenção é que a maioria desses pacientes evolui para mieloma múltiplo ao longo dos anos, o que obriga seguimento prolongado com proteinograma periódico.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Paciente mais jovem que o do mieloma, tipicamente na quinta década. A apresentação é dor axial localizada e progressiva em um único ponto da coluna, geralmente torácica, com piora ao carregar peso e ao mudar de posição, e não raramente o quadro abre com uma fratura vertebral após esforço trivial, como levantar uma sacola.

Ao exame: dor exquisita à percussão de um processo espinhoso específico (esse achado focal, num ponto só, é muito sugestivo), cifose angular localizada com gibosidade palpável quando há

colapso vertebral, contratura paravertebral, e todo o espectro de compressão medular caso haja retropulsão de fragmentos: paraparesia espástica, nível sensitivo, hiperreflexia e alteração esfincteriana.

Laboratório, e aqui está o ponto mais importante do diagnóstico, é o que precisa vir normal: hemograma sem anemia, cálcio normal, creatinina normal, e eletroforese com pico monoclonal ausente ou muito pequeno. A presença de qualquer um dos critérios de dano de órgão-alvo transforma o diagnóstico em mieloma múltiplo e muda o tratamento de radioterapia local para quimioterapia sistêmica. O rastreio é feito com tomografia de corpo inteiro de baixa dose ou PET-CT para provar que a lesão é realmente única, além de mielograma de sítio distante, que deve mostrar plasmócitos abaixo de dez por cento. Na imagem local, a lesão é lítica, expansiva, com aspecto de múltiplas trabéculas residuais e sem esclerose reacional, e a ressonância mostra substituição da medula óssea com massa de partes moles no espaço epidural e o grau de compressão do cordão.

Neurofibroma Espinhal

Antes do mecanismo, uma correção de nomenclatura que importa: neurofibroma é o tumor, neurofibromatose é a síndrome genética que faz o paciente ter vários neurofibromas junto com um conjunto de outras alterações. Não são sinônimos, e usar um pelo outro leva a erro de raciocínio, porque o tumor isolado pode existir em quem não tem a síndrome. Dito isso, o neurofibroma é um tumor benigno composto por uma mistura heterogênea de células de Schwann, fibroblastos, células perineurais e axônios dispersos em uma matriz rica em colágeno, originando-se ao longo de uma raiz espinhal.

Ele cresce de forma difusa envolvendo toda a espessura do nervo, e conforme cresce seguindo o trajeto de menor resistência anatômica, ele se expande através do forame de conjugação, assumindo o clássico formato em ampulheta, em que a porção interna comprime extrinsecamente a medula na região intradural e a porção externa infiltra os tecidos paravertebrais. No geral esse tipo de tumor, mesmo sendo benigno, cursa com escoliose. E o detalhe cirúrgico decisivo é o que já adiantei no schwannoma: na ampulheta estão passando axônios funcionantes por dentro da massa, e por isso a remoção cirúrgica não é recomendada de rotina, já que a chance de lesão neural e déficit subsequente é grande. O schwannoma empurra os axônios para o lado; o neurofibroma os engloba.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

O que muda tudo nesse tumor é o exame da pele, e é por isso que ele merece atenção semiológica especial. Procure, na neurofibromatose tipo 1: manchas café com leite, seis ou mais, com bordas lisas e mais de meio centímetro em criança ou mais de um centímetro e meio em adulto; efélides axilares e inguinais, o sinal de Crowe, que é sardas em regiões que não pegam sol e é um dos sinais mais específicos; neurofibromas cutâneos moles, pedunculados, que afundam à pressão digital; neurofibroma plexiforme, uma massa difusa e amolecida com pele espessada e hiperpigmentada; nódulos de Lisch na íris, visíveis na lâmpada de fenda; e alterações ósseas como displasia da asa do esfenoide, pseudoartrose de tíbia e escoliose. Some estatura baixa, macrocefalia relativa e dificuldade de aprendizado.

O quadro neurológico local é de dor radicular crônica, hipoestesia em dermátomo, fraqueza segmentar e, nos tumores em halteres volumosos, mielopatia compressiva com paraparesia

espástica. Deformidade torácica e escoliose de progressão rápida em criança devem sempre motivar imagem da coluna.

O sinal de alarme mais importante no seguimento é a transformação maligna em tumor maligno da bainha de nervo periférico, e ela se anuncia clinicamente: nódulo que passa a crescer rapidamente, dor que se torna constante e noturna, endurecimento da lesão e déficit neurológico novo e progressivo. Diante disso, a conduta é PET-CT, porque a lesão maligna apresenta captação de glicose marcadamente elevada, seguida de biópsia dirigida.

Imagem: ressonância com lesão fusiforme ao longo do trajeto da raiz, hiperintensa em T2 com o sinal do alvo, atravessando o forame com o característico formato em ampulheta e alargando-o, com realce variável. Em pacientes com a síndrome, as lesões são múltiplas e bilaterais, dando à coluna um aspecto de contas de rosário nas cadeias radiculares.

4.2 Tronco Cerebral

FALAREMOS NESSE subcapítulo sobre as diferentes neoplasias que afetam o tronco cerebral, serão quinze ao todo, divididas em neoplasias intrínsecas, ou seja, aquelas que nascem e crescem dentro do próprio tronco, e neoplasias extrínsecas, que o afetam indiretamente por nascerem em estruturas vizinhas e comprimi-lo de fora para dentro. Antes de percorrer a lista, precisamos entender por que o tronco é, de longe, o compartimento mais implacável do sistema nervoso: ele concentra em poucos centímetros cúbicos todas as vias motoras e sensitivas que sobem e descem do corpo, dez dos doze núcleos de nervos cranianos, os centros autonômicos que regulam respiração e pressão arterial, e a formação reticular responsável pela consciência. Um tumor de dois centímetros no lobo frontal pode ser assintomático; dois centímetros na ponte não existem sem consequência.

APROFUNDANDO *Como localizar uma lesão de tronco sem imagem nenhuma*

Existe um raciocínio anatômico que permite dizer, no exame físico, em que altura do tronco está a lesão, e ele se baseia em um fato simples: as vias longas cruzam a linha média em pontos específicos, enquanto os nervos cranianos saem do mesmo lado em que nasceram. A consequência é o sinal mais característico de toda a neurologia do tronco, a síndrome cruzada, ou seja, déficit de nervo craniano de um lado com déficit motor ou sensitivo do corpo do lado oposto. Quando você encontra isso, a lesão está no tronco, e em nenhum outro lugar.

Para determinar a altura, use a regra dos quatro. Existem quatro estruturas na linha média cujo nome começa com M (via Motora ou corticoespinhal, lemnisco Medial, núcleo Motor de nervo craniano e fascículo longitudinal Medial) e quatro laterais que começam com S (trato espinotalâmico, ou Sensitivo, núcleo Sensitivo do trigêmeo, trato Simpático descendente e pedúnculo cerebelar Superior/inferior). Some a isso a divisão por nervo craniano: os núcleos III e IV estão no mesencéfalo, V, VI, VII e VIII na ponte, e IX, X, XI e XII no bulbo.

Com esses três elementos, uma paralisia do VI nervo à direita com hemiparesia à esquerda localiza a lesão na ponte paramediana direita, e você chegou a isso sem ligar a máquina de ressonância. É esse raciocínio que vamos usar em cada tumor a seguir.

NEOPLASIAS INTRÍNSECAS

O princípio comum aqui é que a lesão nasce dentro do parênquima, então ela não tem como crescer sem infiltrar ou empurrar vias funcionantes, e a cirurgia raramente é curativa porque não existe tecido dispensável naquele espaço. A gravidade, nesse grupo, é determinada menos pelo tamanho e mais pelo padrão de crescimento: tumores infiltrativos destroem sem deslocar, tumores expansivos deslocam sem destruir, e essa diferença decide o prognóstico.

Glioma Difuso de Linha Média, H3 K27-alterado

É a neoplasia infiltrativa intrínseca mais agressiva do tronco, com predileção pela ponte, onde as células gliais anômalas migram e infiltram o espaço ao redor dos axônios ao longo de toda a substância branca e cinzenta pontina. O tumor preserva a macroarquitetura inicial, mas rompe a bainha de mielina e desorganiza microscopicamente as sinapses do trato corticoespinhal e os núcleos dos nervos abducente e facial. Então podemos esperar que o paciente apresente déficit motor, incapacidade de abdução ocular e paralisia facial, e conforme o glioma avança pela ponte podemos esperar lesão dos demais núcleos pontinos: abducente, trigêmeo, facial, vestibulococlear e complexo olivar superior, núcleos que já foram explicados no capítulo 1.

Aqui preciso corrigir uma confusão de nomenclatura que é fácil de cometer e que muda o conceito da doença. O nome "linha média" não se refere a desvio da linha média, ele se refere à localização anatômica do tumor, porque essa entidade acomete exatamente as estruturas da linha média do neuroeixo: tronco cerebral, tálamo e medula espinhal. O desvio de estruturas é uma consequência possível de qualquer massa, não é o que nomeia esse tumor. O que nomeia e define essa doença é uma alteração molecular específica, a mutação K27M na histona H3, e é por isso que o nome completo na classificação atual é glioma difuso de linha média com alteração de H3 K27.

APROFUNDANDO *Uma única troca de aminoácido que reprograma o genoma inteiro*

A mutação troca uma lisina por uma metionina na posição 27 da histona H3, e essa histona é uma das proteínas em torno das quais o DNA se enrola. Normalmente, essa lisina 27 recebe grupos metil colocados pelo complexo PRC2, e essa trimetilação é um dos principais sinais de silenciamento gênico do genoma: onde há H3K27 trimetilada, a cromatina fica compactada e os genes ali não são transcritos.

Com a metionina no lugar da lisina, não há o que metilar naquele ponto, e mais do que isso: a histona mutada sequestra e inibe o próprio complexo PRC2, então o efeito não fica restrito às cópias mutadas, ele se espalha e derruba a trimetilação em todo o genoma da célula. O resultado é uma perda global de silenciamento, que reativa programas genéticos de célula-tronco neural que deveriam estar desligados desde o desenvolvimento embrionário. A célula volta a se comportar como precursora, migratória e proliferativa.

Repare no que isso significa conceitualmente: não houve mutação em oncogene nem em gene supressor, houve uma mutação epigenética, em uma proteína estrutural que não codifica nenhuma função enzimática própria. É o exemplo mais claro de que o câncer não é apenas doença de sequência de DNA, é também doença de como esse DNA é lido. E é também o motivo pelo qual esse tumor é tão resistente: não existe uma via única para bloquear, existe um programa de desenvolvimento inteiro reaberto.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança entre cinco e dez anos, e a história é curta, de semanas, o que por si só já é um dado de gravidade. A tríade clássica é: déficit de nervos cranianos, sinais de via longa e ataxia.

No exame físico procure, nessa ordem: estrabismo convergente por paralisia do VI nervo, com diplopia e a criança inclinando ou girando a cabeça para compensar; paralisia facial periférica, com apagamento do sulco nasogeniano, incapacidade de fechar o olho e desvio da rima (e atenção, é periférica, atingindo a face toda, diferente da central do acidente vascular); disfagia, engasgos e voz nasalada nos casos com extensão bulbar; hemiparesia com hiperreflexia e Babinski; e marcha atáxica com base alargada. Um dado que os pais relatam e que ajuda muito é a mudança de personalidade e a labilidade emocional, com riso e choro imotivados, por lesão das vias corticobulbares.

Um contraste diagnóstico importante: hidrocefalia e hipertensão intracraniana são tardias ou ausentes, porque o tumor infiltra sem obstruir o IV ventrículo de imediato. Ou seja, criança com déficit de nervo craniano e sem papiledema aponta para lesão intrínseca de tronco, enquanto criança com vômitos matinais e papiledema aponta para lesão obstrutiva de fossa posterior, como o meduloblastoma e o ependimoma que veremos adiante.

Imagem: a ressonância é diagnóstica e mostra uma ponte alargada, expandida, com hipersinal difuso em T2 e hipossinal em T1, de limites imprecisos, que tipicamente engloba e envolve a artéria basilar em vez de deslocá-la, um achado muito característico. O realce ao contraste costuma ser fraco ou ausente, o que engana quem espera que tumor agressivo sempre realce. Na espectroscopia há elevação de colina e queda de N-acetilaspartato. A biópsia estereotáxica não é feita para provar que é tumor, ela é feita para pesquisar a mutação H3 K27M e permitir a inclusão em protocolos.

Astrocitoma Pilocítico do Tronco Cerebral

É o tumor glial benigno de grau I mais comum da região, com crescimento focal, circunscrito e expansivo, frequentemente no mesencéfalo ou no bulbo. Ele atua como uma massa mecânica que empurra, compacta e estira as vias axonais adjacentes para a periferia, sem invadir nem digerir o parênquima nervoso na fase inicial. E é justamente esse comportamento que faz dele o oposto prognóstico do glioma difuso: dois tumores na mesma estrutura, com desfechos completamente diferentes, e a diferença não está na localização, está no padrão de crescimento. O difuso infiltra e mata em meses; o pilocítico empurra e o paciente vive décadas.

ANALOGIA *O balão e a tinta*

Pense em dois objetos colocados dentro de uma esponja molhada. O primeiro é um balão sendo inflado devagar: ele comprime a esponja ao redor, deforma os canais, mas se você esvaziar o balão a esponja volta quase ao normal, e é possível retirá-lo porque existe uma superfície separando os dois. O segundo é um pouco de tinta pingada na esponja: ela não deforma nada, apenas se espalha pelos poros, e não existe como retirar a tinta sem retirar a esponja.

O astrocitoma pilocítico é o balão, o glioma difuso é a tinta. Na imagem, o balão aparece como massa bem delimitada que desloca estruturas, e a tinta aparece como área de sinal alterado que atravessa limites anatômicos sem deslocar nada. E essa distinção não é estética, é ela que decide se existe cirurgia possível.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança ou adulto jovem, com evolução arrastada de meses a anos, o que contrasta fortemente com a apresentação subaguda do glioma difuso.

Conforme a localização, o quadro muda de forma previsível e segue exatamente a regra dos quatro. No mesencéfalo, procure síndrome de Parinaud, com paralisia do olhar conjugado para cima, pupilas que reagem mal à luz mas bem à convergência (dissociação luz-perto) e nistagmo de retração ao tentar olhar para cima, além de ptose e midríase por lesão do III nervo. No bulbo, procure disfagia, disfonia, regurgitação nasal, atrofia e desvio da língua para o lado da lesão por lesão do XII, ausência do reflexo do vômito e apneias. Em ambos, sinais de via longa e cerebelares são comuns.

Quando o tumor cresce no teto do mesencéfalo e colaba o aqueduto, aparece a hidrocefalia obstrutiva, e aí o quadro vira hipertensão intracraniana: cefaleia matinal que melhora depois de vomitar, vômitos em jato, papiledema na fundoscopia, macrocefalia no lactente com fontanela abaulada e o sinal do sol poente, que é o desvio dos olhos para baixo com exposição da esclera superior.

Imagem: ressonância com lesão bem delimitada, nodular e frequentemente com um grande componente cístico e um nódulo mural que realça intensamente ao contraste, um padrão tão típico que praticamente nomeia o tumor. Hipossinal em T1, hipersinal em T2, edema perilesional desproporcionalmente pequeno em relação ao tamanho da massa. Histologicamente, o achado clássico são as fibras de Rosenthal, e do ponto de vista molecular a alteração mais frequente é a fusão do gene BRAF com KIAA1549, que ativa a via MAPK de forma moderada, o que explica o comportamento indolente.

Metástase Parenquimatosa Intrínseca

É o tumor de tronco mais comum em adultos. Células neoplásicas sistêmicas, vindas principalmente de pulmão, mama e melanoma, embolizam pela via arterial para os microvasos do tronco, e ali ocorre a proliferação clonal que quebra localmente a barreira hematoencefálica e dispara a liberação de citocinas inflamatórias, gerando um edema vasogênico peritumoral massivo. Esse acúmulo de fluido sob alta pressão no interstício esmaga os feixes nervosos e os núcleos vizinhos, e é importante entender que o dano principal vem do esmagamento e não de qualquer neurotoxina liberada pelo tumor.

Existe uma consequência prática enorme nesse mecanismo: se a maior parte do déficit é causada pelo edema, e não pelo volume da célula tumoral em si, então uma parte substancial do déficit é reversível. É exatamente por isso que esses pacientes melhoram de forma às vezes impressionante em vinte e quatro a quarenta e oito horas de corticoide, antes de qualquer radioterapia ou cirurgia, e essa resposta rápida é tanto terapêutica quanto diagnóstica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto, tipicamente acima dos cinquenta anos, tabagista ou com câncer conhecido, embora em uma parcela relevante a lesão cerebral seja a primeira manifestação da doença, o que obriga rastreio sistêmico completo.

O quadro é de instalação subaguda, em dias a semanas, e combina déficit focal de tronco com sinais de hipertensão intracraniana. Procure ao exame: síndrome cruzada, diplopia, disartria,

disfagia, ataxia, hemiparesia e hipoestesia facial. Melanoma e coriocarcinoma merecem atenção especial porque são as metástases que mais sangram, e nelas o quadro pode ser súbito, imitando um acidente vascular hemorrágico.

Sinais externos que apontam o primário e devem ser buscados ativamente: baqueteamento digital, emagrecimento e linfonodo supraclavicular palpável (Virchow) no câncer de pulmão; nódulo mamário e retração de pele ou mamilo na mama; e exame dermatológico completo, incluindo couro cabeludo, planta dos pés e leito unguial, no melanoma, além de linfonodos regionais. Hepatomegalia nodular sugere doença disseminada.

Imagem: ressonância com nódulo arredondado, de realce anelar ou nodular, localizado tipicamente na junção entre substância cinzenta e branca, cercado por edema vasogênico digitiforme desproporcionalmente grande em relação ao nódulo, e frequentemente múltiplo, o que é um dado forte a favor de metástase. A sequência de susceptibilidade mostra os focos hemorrágicos do melanoma. O estadiamento inclui tomografia de tórax, abdome e pelve, ou PET-CT de corpo inteiro, para achar o primário.

Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

Neoplasia de células B com alto angiotropismo, ou seja, com afinidade por vasos, onde as células tumorais se aglomeram em formato de manguito ao redor das artérias perfurantes do tronco, como as pontinas e as paramedianas. Esse sufocamento perivascular obstrui o fluxo local e impede a difusão gasosa, gerando focos de microinfartos crônicos, isquemia e necrose no parênquima ao redor. A lesão, portanto, é essencialmente isquêmica, causada por estrangulamento de vaso de dentro para fora, e não por destruição direta de neurônio pela célula tumoral.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Duas populações distintas: imunocompetentes acima dos sessenta anos, e imunossuprimidos, principalmente pacientes com infecção pelo HIV e contagem baixa de linfócitos CD4 ou transplantados em uso de imunossupressores, nos quais a associação com o vírus Epstein-Barr é a regra.

O quadro combina déficit focal com alteração cognitiva e comportamental proeminente, já que a doença tem predileção pela substância branca periventricular e profunda: lentificação, apatia, desatenção, alteração de personalidade e memória, muitas vezes interpretadas inicialmente como depressão ou demência. Crise convulsiva é menos frequente do que nos gliomas, porque a lesão é profunda e não cortical.

Um exame que não pode ser esquecido e que muita gente deixa passar é o oftalmológico com lâmpada de fenda, porque há acometimento vítreo-retiniano em uma parcela dos casos, com o paciente referindo moscas volantes e visão turva. Some a isso o exame dos testículos, que é outro sítio silencioso da mesma doença.

Laboratório e líquor: sorologia para HIV é obrigatória, e a punção lombar mostra pleocitose linfocítica, proteína alta, glicose normal ou baixa, citologia oncótica com células linfoides atípicas, citometria de fluxo demonstrando clonalidade e pesquisa de Epstein-Barr por PCR, que nos imunossuprimidos é bastante sugestiva. Desidrogenase láctica e beta-2 microglobulina no líquor também se elevam.

Imagem: ressonância com lesão periventricular, homogênea, de realce intenso e sólido (diferente do realce anelar da metástase e do abscesso), com restrição à difusão pela alta densidade celular, e edema perilesional relativamente modesto. Nos imunossuprimidos o padrão pode ser anelar e multifocal, entrando no diferencial com toxoplasmose cerebral, e aí o PET ou o SPECT ajudam, porque o linfoma é hipermetabólico e a toxoplasmose não é.

E aqui está o alerta clínico mais importante dessa doença, que vale memorizar: não administre corticoide antes da biópsia, a menos que haja risco iminente de herniação. O linfoma é extraordinariamente sensível a corticoide e as lesões podem desaparecer da imagem em poucos dias, o chamado tumor fantasma, tornando a biópsia inconclusiva e retardando o diagnóstico por meses, até que a doença recidive.

CONEXÃO *Capítulo 4.3*

Vamos reencontrar essa doença no subcapítulo seguinte, quando falarmos do linfoma na perspectiva do encéfalo. Ela aparece duas vezes de propósito, porque o mesmo tumor com o mesmo mecanismo produz síndromes clínicas completamente diferentes dependendo de qual território arterial ele sufoca, e comparar as duas apresentações é um bom exercício de raciocínio anatômico.

Ganglioglioma do Tronco Cerebral

Uma neoplasia mista de baixo grau composta por células gliais neoplásicas e por neurônios ganglionares maduros displásicos, e é justamente essa mistura das duas linhagens que dá nome ao tumor. No geral seu crescimento é extremamente lento e indolor, com predileção pelo bulbo ou pela transição cervicomedular, e a fisiopatologia envolve remodelação arquitetônica crônica e deformação plástica dos tratos ascendentes e descendentes por compressão intrínseca de baixa intensidade.

O paciente com essa neoplasia muitas vezes não sabe que a possui, e começa a perceber alterações motoras e sensitivas simples no dia a dia apenas quando o tumor já evoluiu bastante, pois no começo temos processos de remodelamento neural que funcionam como adaptação e conseguem mascarar os sintomas. Na tomografia veremos um desvio estrutural do bulbo, como também acontece no glioma difuso, e é aqui que a imagem sozinha engana: a mesma deformação anatômica pode significar um tumor que mata em nove meses ou um tumor que o paciente carrega por vinte anos. O que separa os dois é a velocidade da história clínica e a nitidez dos limites da lesão.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança, adolescente ou adulto jovem, com sintomas de anos de duração e frequentemente com uma história de investigações prévias inconclusivas.

Quando o ganglioglioma está na localização mais comum de toda a categoria, que é o lobo temporal, o quadro é de epilepsia focal refratária a medicação, e esse é o dado dominante. No tronco, o quadro é de mielopatia e déficits de nervos cranianos baixos de progressão muito lenta: disfagia leve que a família nota como engasgos ocasionais, voz discretamente alterada,

atrofia de hemilíngua, torcicolo, rigidez de nuca e hemiparesia espástica leve. É comum haver escoliose associada nos casos com extensão cervicomedular.

Imagem: ressonância com lesão sólido-cística de limites mais definidos que os do glioma difuso, realce variável e presença frequente de calcificações, bem vistas na tomografia. A alteração molecular mais associada é a mutação BRAF V600E, a mesma do melanoma, o que abre a possibilidade de terapia-alvo nos casos irressecáveis. Na histologia, a presença de neurônios displásicos grandes ao lado do componente glial é o que fecha o diagnóstico, e é por isso que a biópsia precisa ser representativa: uma amostra que pegue só a parte glial será lida como astrocitoma e o prognóstico será subestimado para pior.

Tumor Teratoide Rabdoide Atípico

Um tumor embrionário maligno de crescimento devastador na infância, caracterizado pela perda do gene supressor SMARCB1, também conhecido como INI1. Ele possui capacidade de destruição física do parênquima do tronco por invasão celular direta rápida, exaustão metabólica local, o que gera isquemia por consumo, e indução de extensas áreas de necrose tecidual e edema inflamatório de controle muito difícil.

APROFUNDANDO *Um tumor causado pela perda de um remodelador de cromatina*

O gene SMARCB1 codifica uma subunidade central do complexo SWI/SNF, que é uma máquina que usa energia de ATP para deslizar os nucleossomos ao longo do DNA e abrir regiões de cromatina, permitindo que os fatores de transcrição da diferenciação acessem seus alvos. Sem essa subunidade, o complexo perde a capacidade de manter abertos os intensificadores que comandam a diferenciação neural, e paralelamente o complexo PRC2 passa a dominar aquelas regiões, mantendo-as silenciadas.

O resultado é uma célula presa em estado embrionário, altamente proliferativa, e note a simetria com o glioma difuso de linha média: nos dois casos o motor da doença é a incapacidade de ler corretamente o genoma, em um por excesso de silenciamento e no outro por falta dele. Esse tumor é notável também por ser um dos poucos em que a perda de um único gene, sem nenhuma outra alteração acompanhante, já é suficiente para gerar a neoplasia, o que o torna um dos cânceres geneticamente mais simples e ao mesmo tempo clinicamente mais agressivos que existem.

Consequência prática: a imuno-histoquímica com perda completa de coloração nuclear para INI1 é o teste que fecha o diagnóstico, e como uma parcela desses casos decorre de mutação germinativa, o aconselhamento genético familiar é obrigatório.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Lactente ou criança abaixo dos três anos, com história de poucas semanas. Nessa faixa etária os sinais clássicos de hipertensão intracraniana não aparecem como cefaleia, e é preciso procurar os equivalentes: vômitos persistentes sem diarreia, recusa alimentar, irritabilidade ou letargia, parada ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor, aumento rápido do perímetro cefálico com fontanela abaulada e tensa, disjunção de suturas, veias do escalpo ingurgitadas e o sinal do sol poente.

No exame neurológico, déficit de nervos cranianos, assimetria de movimentos, hipotonia axial, ataxia e, nos casos com disseminação liquórica, sinais radiculares. Palidez, perda de peso e macrocefalia desproporcional ao percentil de crescimento completam o quadro.

Imagem: ressonância com massa heterogênea grande, com áreas de necrose, hemorragia e cistos, realce irregular, restrição à difusão pela celularidade e frequente disseminação leptomeníngea, motivo pelo qual é obrigatória a imagem de todo o neuroeixo mais análise do líquor no diagnóstico inicial. A tomografia mostra lesão hiperdensa espontaneamente, pela alta densidade celular, com calcificações.

Ependimoma do IV Ventrículo

Esse tumor nasce nas células ependimárias do assoalho ou do teto do IV ventrículo, e o crescimento da massa gera um duplo efeito mecânico e hidrodinâmico. Primeiro, ao bloquear fisicamente o escoamento do líquor em direção aos forames de Luschka e de Magendie, instala-se uma hidrocefalia obstrutiva compressiva. Segundo, há pressão extrínseca direta contra a fossa romboide, esmagando de trás para frente os núcleos dos nervos cranianos e as vias de associação ali localizados. No geral o maior perigo desse tumor é a hidrocefalia, porém a compressão também causa déficits motores e sensitivos.

Há um comportamento anatômico peculiar que dá a esse tumor um apelido próprio: ele é plástico. Como o ependimoma é relativamente maleável, ele cresce moldando-se aos orifícios do IV ventrículo e se extrude por eles, como massa de modelar sendo empurrada por uma fresta, saindo pelos forames de Luschka em direção ao ângulo pontocerebelar e pelo forame de Magendie em direção ao canal cervical. Essa extensão pelos forames é o achado de imagem que mais o diferencia do meduloblastoma, e tem implicação cirúrgica direta, porque as porções extrudidas envolvem nervos cranianos baixos e a artéria vertebral, dificultando a ressecção completa, que é justamente o fator prognóstico mais importante da doença.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança em idade pré-escolar ou adulto jovem, com história de semanas a meses. O quadro é dominado pela hipertensão intracraniana: cefaleia matinal ou que acorda o paciente à noite, vômitos em jato que aliviam a cefaleia, e piora com Valsalva.

Procure ativamente três achados de fossa posterior que são muito característicos e frequentemente confundidos com problema ortopédico ou labiríntico: torcicolo e inclinação persistente da cabeça, que é uma postura adotada para reduzir a tração sobre estruturas herniadas no forame magno; ataxia de tronco com marcha de base alargada e quedas; e nistagmo. Some papiledema na fundoscopia, paralisia do VI nervo como sinal falso-localizatório da hipertensão intracraniana, e diplopia.

Sinais de acometimento de nervos baixos surgem quando há extrusão pelos forames: disfagia, engasgo, disfonia, ausência do reflexo nauseoso e hipoacusia. No lactente, o quadro se traduz em macrocefalia e sol poente, como já discutido.

Imagem: ressonância com massa no interior do IV ventrículo, heterogênea, com calcificações, cistos e focos de hemorragia, realce heterogêneo, e o achado que fecha o raciocínio, a extensão do tumor pelos forames de Luschka e Magendie com aspecto de dedos que escapam da cavidade. Hidrocefalia supratentorial com ventrículos laterais e terceiro ventrículo dilatados e

quarto ventrículo ocupado. É obrigatória a ressonância de todo o neuroeixo mais citologia liquórica antes da cirurgia, porque a disseminação pelo líquor muda o estadiamento e o tratamento.

Meduloblastoma

O tumor embrionário maligno mais comum em crianças e adolescentes. Ele tem origem cerebelar, tipicamente no vérmis, e devido à sua alta capacidade de proliferação a massa rompe o espaço ventricular e invade o tegmento posterior da ponte e do bulbo, por serem as estruturas mais próximas. Além do dano infiltrativo local, suas células descamam facilmente para o espaço subaracnóideo, gerando implantes piais que mimetizam uma aracnoidite tumoral crônica, e assim o tumor consegue se espalhar para a coluna espinhal, levando a sintomas como dor nas costas, incontinência urinária e dificuldade para andar.

Vale entender por que esse tumor se dissemina tão bem pelo líquor, porque é um mecanismo que se repete em toda a fossa posterior: o tumor nasce colado à parede de uma cavidade cheia de líquido em movimento contínuo, e basta que algumas células perdam adesão para que sejam carregadas passivamente pela corrente liquórica até o saco dural lombar, onde se depositam por gravidade. É por isso que as metástases em gota se acumulam preferencialmente na região lombossacra, e é por isso também que nenhuma criança com tumor de fossa posterior pode ser operada sem antes ter uma ressonância de toda a coluna: a imagem feita depois da cirurgia fica cheia de sangue e artefatos, e um implante lombar passa despercebido.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança entre três e oito anos, com predomínio masculino, e história de semanas a três meses. A apresentação típica é a combinação de hipertensão intracraniana com síndrome cerebelar de linha média.

Procure: cefaleia matinal, vômitos em jato, papiledema, e o exame cerebelar completo. Como o tumor nasce no vérmis, o quadro é de ataxia axial e de tronco, ou seja, a criança cai sentada, não consegue ficar de pé sem apoio, tem titubeação da cabeça e marcha de base alargada, enquanto a dismetria de membros pode ser discreta. Isso contrasta com os tumores de hemisfério cerebelar, que dão dismetria e tremor de intenção unilaterais. Nistagmo, disartria escandida e hipotonia completam o quadro.

Procure também os sinais de disseminação espinhal, que mudam completamente o estadiamento e que são fáceis de deixar passar em criança: dor lombar, recusa a sentar, paresia de membros inferiores, arreflexia e alteração esfincteriana, incluindo perda de controle urinário em criança que já tinha adquirido controle.

Imagem: tomografia com massa hiperdensa espontaneamente na linha média da fossa posterior, ocupando o IV ventrículo e causando hidrocefalia. Ressonância com lesão que restringe à difusão intensamente, realce variável, e uma diferença importante em relação ao ependimoma, que é a tendência a preencher o ventrículo e comprimir o tronco sem extrusão pelos forames. A ressonância de todo o neuroeixo pode mostrar o realce leptomeníngeo em açúcar polvilhado e os implantes nodulares. A classificação molecular atual divide o tumor em quatro grupos, WNT, SHH e grupos 3 e 4, com prognósticos bem distintos, sendo o WNT o de melhor evolução, o que hoje define intensidade de tratamento.

Germinoma Pineal

Localizado dorsalmente ao mesencéfalo, temos uma massa que se expande para baixo e para frente, exercendo compressão extrínseca direta sobre a placa tectal, que é o teto do mesencéfalo. Esse esmagamento mecânico interrompe as vias das fibras dos colículos superiores, que são os centros do olhar conjugado vertical, e colapsa o aqueduto cerebral de Sylvius por compressão externa. O detalhe anatômico da região tectal e dos colículos superiores e inferiores foi todo detalhado no capítulo sobre o mesencéfalo.

Esse tumor tem uma particularidade que o torna quase único em neuro-oncologia: ele é de origem germinativa, ou seja, deriva de células que deveriam ter migrado para a gônada durante a embriogênese e ficaram retidas na linha média. Por isso ele produz marcadores tumorais dosáveis no sangue e no líquor, e por isso ele responde de forma excelente à radioterapia e à quimioterapia. Em termos práticos: é um dos poucos tumores cerebrais em que se pode chegar ao diagnóstico sem biópsia, apenas com imagem mais marcadores, e em que o tratamento não cirúrgico é curativo na maioria dos casos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adolescente do sexo masculino, entre dez e vinte anos, com história de semanas a meses. O quadro se monta em três eixos, e reconhecer os três juntos praticamente dá o diagnóstico.

O primeiro é a síndrome de Parinaud, por compressão tectal, e ela precisa ser examinada com atenção: paralisia do olhar conjugado para cima, com o paciente incapaz de seguir o dedo para o alto; nistagmo de retração e convergência ao tentar olhar para cima; dissociação luz-perto, com pupilas que reagem pouco à luz mas contraem bem na convergência; e retração palpebral, o sinal de Collier, que dá ao paciente um olhar de espanto. Diplopia vertical é a queixa que o traz.

O segundo eixo é a hidrocefalia obstrutiva por colapso do aqueduto, com cefaleia, vômitos e papiledema.

O terceiro é endócrino, e é o que mais se esquece de investigar. Pela proximidade com o hipotálamo e a haste hipofisária nos germinomas supraselares, e pela produção hormonal do próprio tumor, procure: diabetes insipidus, com poliúria e polidipsia intensas e urina diluída, que frequentemente antecede todo o resto em meses; puberdade precoce em menino, com aumento testicular e pelos, pela ação da gonadotrofina coriônica produzida pelo tumor sobre as células de Leydig; e baixa estatura com atraso de crescimento por deficiência de hormônio de crescimento.

Laboratório: dosagem de alfafetoproteína e de gonadotrofina coriônica beta no soro e no líquor, e a interpretação é elegante: o germinoma puro tem marcadores negativos ou beta-HCG discretamente elevado, enquanto alfafetoproteína elevada indica tumor germinativo não germinomatoso, que tem prognóstico pior e exige tratamento mais agressivo. Some avaliação hormonal completa do eixo hipofisário e sódio sérico e urinário para o diabetes insipidus. Citologia liquórica para pesquisar disseminação.

Imagem: ressonância com massa na região pineal, isointensa a hiperintensa, com realce intenso e homogêneo, calcificação da glândula pineal envolvida pela massa (o que difere do pineocitoma, em que a calcificação fica periférica), hidrocefalia triventricular e pesquisa obrigatória de lesão sincrônica na região supraselar, porque a apresentação bifocal é característica dessa doença.

Subependimoma do IV Ventrículo

Uma neoplasia ependimária benigna e nodular que cresce fixada ao assoalho ventricular, onde sua ação é puramente de obstrução mecânica, intermitente ou contínua, à hidrodinâmica liquórica, já que o nódulo atua como uma válvula que eleva a pressão intracraniana conforme se desenvolve, sem infiltrar nem causar destruição biológica primária nas células do tronco cerebral. É o tumor mais silencioso de toda essa lista e muitos são achados incidentais em exames feitos por outro motivo, ou mesmo em necropsia.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto de meia-idade ou idoso, geralmente com achado incidental em ressonância. Quando sintomático, o padrão é peculiar e vale reconhecer: sintomas intermitentes e posicionais, porque o nódulo se comporta como uma válvula que obstrui e desobstrui conforme a posição da cabeça. O paciente descreve cefaleia que aparece e desaparece, às vezes desencadeada por mudança brusca de posição, com náusea, tontura e turvação visual momentânea, e nos casos extremos episódios de perda súbita do tônus com queda ao chão sem perda de consciência, as chamadas drop attacks, por picos abruptos de pressão intracraniana.

Ao exame, muitas vezes não há nada, e é essa normalidade que torna o diagnóstico tardio. Quando há, são sinais cerebelares discretos e papiledema.

Imagem: ressonância com nódulo pequeno, bem circunscrito, no assoalho do IV ventrículo ou nos ventrículos laterais próximo ao forame de Monro, isointenso a hipointenso em T1, hiperintenso em T2, tipicamente com realce ausente ou muito discreto ao contraste, o que é um dado diferencial importante em relação ao ependimoma clássico, que realça. Como é lesão benigna e frequentemente assintomática, a conduta em muitos casos é acompanhamento com imagem seriada, e não cirurgia.

NEOPLASIAS EXTRÍNSECAS

Mudamos agora de lógica. Nos tumores extrínsecos o parênquima do tronco está biologicamente saudável, o problema vem de fora, então existe, ao menos em teoria, uma superfície de separação entre o tumor e o tecido nervoso. Isso tem duas consequências que valem para todo esse grupo: primeiro, a cirurgia tem muito mais chance de ser curativa, porque há plano de dissecção; segundo, o quadro clínico começa pelos nervos cranianos, que são atingidos no seu trajeto pelas cisternas antes de o tronco propriamente dito ser comprimido. Ou seja, nas neoplasias intrínsecas o núcleo do nervo é lesado dentro do tronco, nas extrínsecas o nervo é lesado fora dele, e clinicamente a diferença aparece na companhia: lesão nuclear vem acompanhada de sinais de via longa, lesão do trajeto vem isolada por muito tempo.

Schwannoma Vestibular

É o tumor extrínseco mais comum a afetar o tronco no adulto. Origina-se das células de Schwann no trajeto do oitavo par craniano, o vestibulococlear, especificamente na porção vestibular e tipicamente no conduto auditivo interno. Ao expandir-se no ângulo pontocerebelar, ele exerce força compressiva crônica lateral contra a ponte, e esse esmagamento progressivo de fora para dentro distorce a anatomia pial, desloca o tronco contra a incisura tentorial e colapsa a microcirculação superficial lateral da ponte. Já vimos o schwannoma afetando a coluna no subcapítulo anterior, e agora estamos vendo a mesma biologia atuando no tronco.

Existe uma sequência anatômica de acometimento que é praticamente um cronômetro do tamanho do tumor, e conhecê-la permite estimar o estágio da doença pelo exame físico. Enquanto o tumor está dentro do conduto auditivo interno, só há sintoma auditivo e vestibular. Quando ele sai do conduto e alcança a cisterna, comprime o quinto nervo, que passa acima, e aparece a hipoestesia facial com perda do reflexo corneano. Depois comprime o sétimo nervo, que é surpreendentemente resistente e por isso é o último a falhar. Só nos tumores muito volumosos aparecem a compressão do tronco, com sinais de via longa, e a obstrução do IV ventrículo, com hidrocefalia.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto entre quarenta e sessenta anos, com evolução de anos. O sintoma inaugural, em quase todos os casos, é a perda auditiva neurossensorial unilateral e progressiva, acompanhada de zumbido no mesmo ouvido. O paciente costuma perceber por um detalhe muito específico: dificuldade de entender o interlocutor ao telefone naquele ouvido, ou de discriminar a fala em ambiente ruidoso, uma perda de discriminação desproporcional à perda de tons puros.

Atenção a uma armadilha: a vertigem rotatória intensa é incomum, porque a perda vestibular é lenta e compensada centralmente. O que há é desequilíbrio, instabilidade e insegurança na marcha no escuro. Vertigem episódica grave aponta mais para doença de Ménière ou vertigem posicional.

No exame físico, procure: teste do reflexo corneano, que é o sinal mais precoce de extensão extracanalicular e é frequentemente esquecido; hipoestesia em território trigeminal, testada nas três divisões; paresia facial, geralmente tardia e discreta; nistagmo; dismetria e prova de Romberg alterada; e nos casos avançados sinais de hipertensão intracraniana. Toda perda auditiva assimétrica obriga audiometria, e não simples otoscopia.

Exames: audiometria tonal e vocal mostrando perda neurossensorial unilateral com discriminação vocal ruim, potenciais evocados auditivos de tronco com aumento da latência interpico I-V (exame historicamente importante de triagem), e prova calórica com hiporreflexia vestibular do lado afetado.

Imagem: a ressonância com cortes finos e contraste na fossa posterior é o exame de escolha e mostra lesão que realça intensamente, centrada no conduto auditivo interno, com o clássico aspecto de cone de sorvete, em que a porção intracanalicular é o cone e a porção cisternal é a bola, além de alargamento do conduto. Se as lesões forem bilaterais, o diagnóstico é neurofibromatose tipo 2 até prova em contrário, e aí é obrigatório rastrear meningiomas múltiplos e ependimomas espinhais no mesmo paciente e investigar a família.

Meningioma do Clivo e do Forame Magno

Nasce na dura-máter aderida às estruturas ósseas anteriores, principalmente o clivo, e se expande para trás, promovendo esmagamento mecânico direto da face anterior da ponte e do bulbo. Fisiopatologicamente, comprime a base da ponte, onde passam as vias piramidais motoras, contra o IV ventrículo, e aprisiona e estira as artérias perfurantes dos sistemas basilar e vertebral, levando a isquemia e necrose local por lesão vascular. Ou seja, o dano tem dois componentes, um mecânico direto e outro isquêmico por englobamento arterial, e é o segundo que costuma limitar a cirurgia, porque separar o tumor de perfurantes que já estão dentro dele é o passo mais perigoso do procedimento.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Mulher de meia-idade, com evolução muito lenta, de anos, e um contraste típico entre imagem impressionante e clínica modesta, exatamente como discutimos no meningioma espinhal.

O quadro segue a topografia. No clivo alto, procure neuralgia do trigêmeo e hipoestesia facial, diplopia por paralisia do VI nervo e sinais piramidais. No forame magno, o quadro é clássico e muito enganador: dor cervical e occipital, parestesias em mãos, e uma progressão de déficit motor que começa em um membro superior, passa ao inferior do mesmo lado, depois ao inferior contralateral e por fim ao superior contralateral, no sentido horário. Isso é chamado de progressão em torno do forame magno e é altamente sugestivo. Some atrofia de musculatura intrínseca da mão, que confunde com doença do neurônio motor, e disfagia, disfonia e atrofia de língua nos casos com extensão para os nervos baixos.

Sinais de alerta a pesquisar: nistagmo de posição, síncope ou alterações respiratórias com a flexão do pescoço, e hidrocefalia nos casos volumosos.

Imagem: ressonância com massa extra-axial de base dural larga, isointensa ao córtex, com realce homogêneo e rabo dural, deslocando e comprimindo o tronco e envolvendo artérias da circulação posterior, o que precisa ser documentado com angiorressonância ou angiotomografia para o planejamento. Hiperostose e calcificação do clivo aparecem bem na tomografia, e o grau de englobamento vascular é o que define a estratégia e o risco cirúrgico.

Cordoma do Clivo

Mesma região do meningioma anterior, porém agora trata-se de um tumor ósseo maligno derivado de remanescentes da notocorda. E diferente do meningioma, em que temos essencialmente compressão, esse tumor tem capacidade de destruir a matriz mineralizada do clivo por meio de enzimas proteolíticas, rompendo a cortical óssea e a dura-máter posterior, invadindo o espaço intradural e causando compressão extrínseca destrutiva anterior de toda a transição pontobulbar, frequentemente englobando, deslocando e aprisionando a artéria basilar dentro da massa tumoral. É a mesma biologia do cordoma sacral que vimos no subcapítulo anterior, apenas na outra extremidade do mesmo eixo notocordal.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto entre trinta e sessenta anos, com história de meses a anos. E existe um sinal que abre esse quadro em grande parte dos casos e que vale memorizar: a paralisia isolada do sexto nervo craniano, com diplopia horizontal que piora ao olhar para o lado afetado e estrabismo convergente.

A razão é puramente anatômica e é um exemplo bonito de como a anatomia prevê a clínica: o nervo abducente é o único nervo craniano que faz um trajeto longo, ascendente e apoiado diretamente sobre o dorso do clivo, atravessando o canal de Dorello, um túnel fibro-ósseo estreito. Qualquer massa que cresça no clivo pega esse nervo primeiro, porque ele está literalmente deitado sobre o osso doente e preso em um túnel onde não tem para onde se deslocar.

Depois vêm: cefaleia retro-orbitária e occipital, hipoestesia facial, disfagia e disfonia, sinais piramidais e ataxia. Nos cordomas que crescem para frente, procure obstrução nasal, epistaxe e

abaulamento da parede posterior da orofaringe, visível no exame da boca, um achado semiológico simples e muito útil que exige apenas uma lanterna e um abaixador de língua.

Imagem: a tomografia mostra destruição lítica do clivo com calcificações intratumorais e é a melhor para avaliar o osso e a via de acesso cirúrgico. A ressonância mostra massa de sinal intermediário em T1 com focos hiperintensos por conteúdo mucinoso, marcado hipersinal em T2 e realce heterogêneo, com a relação crítica com a artéria basilar e o tronco, que precisa ser avaliada com angiorressonância. A histologia mostra as células fisalíferas, com citoplasma vacuolado em bolhas de sabão, e a imuno-histoquímica positiva para braquiúria confirma a origem notocordal. Como no cordoma sacral, a margem cirúrgica é tudo, e a recidiva local é a regra quando ela é violada.

Carcinomatose Leptomeníngea

Aqui temos a disseminação difusa de células tumorais no espaço subaracnóideo, vindas tanto de neoplasias hematológicas, como leucemias e linfomas, quanto de tumores sólidos, principalmente mama, pulmão e melanoma, formando um manto tumoral que envelopa o tronco cerebral. A fisiopatologia ocorre por dois mecanismos simultâneos: aprisionamento e estrangulamento mecânico das raízes de saída de todos os nervos cranianos, e infiltração celular ao longo dos espaços perivasculares de Virchow-Robin. Esse espaço de Virchow-Robin nada mais é do que um pequeno espaço preenchido por líquido que acompanha os vasos conforme eles adentram as regiões mais profundas do cérebro, e a infiltração ao longo dele gera microinfartos corticais por sufocamento vascular superficial.

Além disso, o manto tumoral obstrui a reabsorção do líquor nas granulações aracnoides e bloqueia a circulação pelas cisternas, gerando hidrocefalia comunicante e hipertensão intracraniana. O resultado é um quadro que não obedece a nenhuma topografia única, e essa é justamente a sua assinatura clínica: acometimento simultâneo de estruturas distantes entre si.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Paciente com câncer conhecido, geralmente em fase avançada, embora possa ser a apresentação inicial. O que deve acender o alerta é a combinação de sinais em três níveis diferentes ao mesmo tempo, algo que nenhuma lesão única explicaria.

No nível encefálico: cefaleia, náusea, alteração de comportamento, confusão e rebaixamento. No nível dos nervos cranianos: paralisias múltiplas, assimétricas e em pares diferentes, sendo as mais comuns diplopia por acometimento do III, IV e VI, paralisia facial, hipoacusia e disfagia. E é o padrão múltiplo e assimétrico que faz o diagnóstico, porque uma massa comprime nervos vizinhos, e esse manto atinge nervos que não são vizinhos entre si. No nível radicular e espinhal: dor lombar e cervical, radiculopatia, fraqueza segmentar, arreflexia e síndrome de cauda equina com anestesia em sela e retenção urinária.

Líquor: é o exame central, e há detalhes práticos que definem o resultado. A pressão de abertura costuma estar elevada, a glicose está baixa, a proteína alta e há pleocitose com citologia oncótica positiva. Só que a sensibilidade de uma única punção é baixa, em torno da metade dos casos, subindo consideravelmente com três punções em dias diferentes e com volume adequado de líquor processado rapidamente. Ou seja, uma citologia negativa não afasta o diagnóstico, e insistir é parte do método.

Imagem: ressonância de encéfalo e de toda a coluna com contraste, buscando realce leptomeníngeo linear ou nodular recobrindo o tronco, o cerebelo, os nervos cranianos na sua emergência e as raízes da cauda equina, o padrão descrito como açúcar polvilhado, além de hidrocefalia comunicante e realce ependimário. A imagem deve ser feita antes da punção lombar quando possível, porque a própria punção pode gerar realce meníngeo reacional e confundir a leitura.

Paraganglioma Jugular com Extensão Intracraniana

Um tumor neuroendócrino hipervascular que nasce no forame jugular, a partir dos corpúsculos paraganglionares derivados da crista neural, destruindo o osso temporal e invadindo a fossa posterior lateralmente. Sua massa volumosa exerce compressão extrínseca lateral destrutiva diretamente contra o bulbo e a transição pontobulbar, além de estirar e esmagar fisicamente os nervos cranianos nono, décimo e décimo primeiro no seu ponto de emergência do tronco, já que esses nervos passam justamente pelo forame jugular.

Duas características o separam de todos os outros tumores dessa lista. A primeira é a vascularização: ele é irrigado como um pequeno órgão, com fluxo altíssimo, e isso explica tanto o sintoma mais típico quanto a maior contraindicação, porque biopsiar essa lesão pela via transtimpânica pode causar hemorragia grave. A segunda é a capacidade de secretar catecolaminas, que ocorre em uma minoria dos casos, mas que precisa ser investigada antes de qualquer cirurgia, porque a manipulação de um tumor secretor no intraoperatório pode desencadear crise hipertensiva catastrófica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto, com predomínio feminino, e evolução lenta de anos. O sintoma inaugural é muito característico: zumbido pulsátil, que o paciente descreve como ouvir o próprio coração batendo dentro do ouvido, sincronizado com o pulso, acompanhado de perda auditiva de padrão condutivo e sensação de plenitude aural.

No exame otoscópico, procure a massa retrotimpânica vermelho-azulada, que abaula a porção inferior da membrana tímpanica, e o sinal de Brown, que é o branqueamento dessa massa quando se aplica pressão positiva com o otoscópio pneumático, com pulsação visível. É um achado semiológico simples e altamente sugestivo.

Nos tumores com extensão para o forame jugular, procure a síndrome de Vernet, ou seja, o acometimento conjunto dos nervos IX, X e XI: disfagia, ausência do reflexo do vômito, desvio da parede posterior da faringe para o lado sadio (o sinal da cortina), voz rouca e bitonal com paralisia de prega vocal na laringoscopia, e fraqueza para elevar o ombro e rodar a cabeça, com atrofia do trapézio e do esternocleidomastóideo. Se houver também desvio e atrofia da língua, o XII está envolvido e o quadro é a síndrome de Collet-Sicard. Nos casos com invasão do canal carotídeo, pode haver síndrome de Horner, com ptose, miose e anidrose.

Sintomas de secreção catecolaminérgica a perguntar diretamente: cefaleia paroxística, sudorese profusa, palpitação, palidez e hipertensão episódica.

Exames: dosagem de metanefrinas plasmáticas livres ou metanefrinas fracionadas em urina de vinte e quatro horas antes de qualquer procedimento. Audiometria com perda condutiva. Imagem: tomografia com destruição óssea de bordas irregulares no forame jugular, com aspecto

corroído, e ressonância com massa hipervascular que apresenta o padrão sal e pimenta em T1, causado pela mistura de focos de alto fluxo e de hemorragia, com realce intenso. A angiografia mostra tumor hipervascular com enchimento precoce, geralmente nutrido pela artéria timpânica inferior, e é usada para embolização pré-operatória. Como há mutações nos genes das subunidades da succinato desidrogenase em parcela relevante dos casos, incluindo formas multifocais e hereditárias, o teste genético e o rastreio familiar estão indicados.

4.3 Encéfalo

FINALIZAREMOS agora falando sobre as principais oncologias que afetam o encéfalo, e ao terminarmos esse subcapítulo teremos percorrido as cinquenta neoplasias que mais afetam o sistema nervoso, o que é uma base excelente. Antes das quinze entidades, precisamos de um princípio organizador, porque o encéfalo é o compartimento onde o sintoma depende menos do que o tumor é e mais de onde ele está. Um glioblastoma no lobo frontal direito pode passar meses como "mudança de humor"; o mesmo tumor com o mesmo tamanho na área motora primária declara-se em uma semana com hemiparesia. Então aqui vamos trabalhar sempre com dois eixos simultâneos: o mecanismo biológico do tumor e a topografia que ele ocupa.

APROFUNDANDO *Por que o crânio transforma qualquer massa em emergência*

O crânio adulto é uma caixa rígida de volume fixo, ocupada por três conteúdos: parênquima, sangue e líquor. A doutrina de Monro-Kellie diz que a soma desses três volumes é constante, então qualquer volume novo, como um tumor, só pode existir se um dos três for deslocado. E o corpo faz isso em uma ordem previsível: primeiro desloca líquor das cisternas e dos ventrículos, depois desloca sangue venoso comprimindo as veias corticais, e só quando essas duas reservas se esgotam é que a pressão intracraniana começa a subir.

Essa é a explicação fisiológica do fenômeno clínico mais enganador da neuro-oncologia: a fase de complacência. Durante semanas ou meses o tumor cresce e a pressão quase não sobe, então o paciente está assintomático ou tem sintomas vagos. Quando as reservas acabam, a curva de pressão sobre volume deixa de ser plana e passa a ser quase vertical, e aí poucos mililitros de crescimento tumoral ou de edema geram saltos enormes de pressão. É por isso que esses pacientes parecem "piorar de repente" depois de meses estáveis, e não é que o tumor acelerou, é que a caixa lotou.

Some a isso a pressão de perfusão cerebral, que é a pressão arterial média menos a pressão intracraniana. Quando a pressão intracraniana sobe, a perfusão cai, e o encéfalo responde elevando a pressão arterial sistêmica para manter fluxo. Esse é o mecanismo do reflexo de Cushing, com hipertensão arterial, bradicardia e respiração irregular, que é sinal de sofrimento de tronco e indica herniação iminente. A tríade de Cushing não é um dado para anotar, é um chamado de emergência.

Com isso em mãos, os quinze tumores a seguir se organizam em quatro grupos de mecanismo: os gliomas infiltrativos, que destroem o parênquima por dentro; as lesões extra-axiais e intraventriculares, que comprimem ou obstruem; os tumores da região selar e pineal, que danificam por compressão de estruturas muito pequenas e muito específicas; e os tumores epileptogênicos corticais, que quase não causam efeito de massa e se manifestam exclusivamente por alterar a eletricidade do córtex vizinho.

GLIOMAS INFILTRATIVOS

Glioblastoma, IDH-selvagem (grau 4)

É um glioma difuso agressivo de adultos, definido na classificação OMS CNS5 como glioblastoma, IDH-selvagem, grau 4; a caracterização molecular integra o diagnóstico, mesmo quando certas características histológicas clássicas não estão presentes. Caracteriza-se por proliferação astrocitária caótica, com áreas de necrose induzidas por hipóxia e intensa proliferação endotelial e vascular anômala. As células tumorais expressam metaloproteinases que destroem a matriz extracelular, permitindo que infiltrem microscopicamente a substância branca profunda ao longo dos tratos axonais, cruzando frequentemente o corpo caloso em direção ao outro hemisfério. Os novos vasos formados são bizarros e carecem de junções oclusivas sadias, gerando quebra severa da barreira hematoencefálica e edema vasogênico massivo ao redor da massa.

Vale um ajuste conceitual em relação ao que dissemos no subcapítulo anterior: por muito tempo o glioblastoma foi entendido como o estágio final do astrocitoma difuso, e isso é verdade apenas para uma minoria dos casos. A classificação atual separa duas histórias biológicas distintas. O glioblastoma, pela nomenclatura atual, é IDH-selvagem e pode ser diagnosticado por critérios histológicos ou moleculares estabelecidos. Tumores IDH-mutantes que progridem a grau 4 são classificados como astrocitoma, IDH-mutante, grau 4, e não como glioblastoma. São duas doenças com o mesmo aspecto no microscópio e sobrevidas muito diferentes, e é a molecular que as separa.

Classificação integrada OMS (2021): glioblastoma designa o glioma difuso IDH-selvagem do adulto, grau 4. A distinção de astrocitoma IDH-mutante e oligodendroglioma IDH-mutante com codeleção 1p/19q não é apenas terminológica: impacta prognóstico, elegibilidade para terapias e interpretação de ensaios clínicos (LOUIS et al., 2021).

APROFUNDANDO *A necrose que o próprio tumor fabrica*

O achado histológico que define o glioblastoma é a necrose em pseudopaliçada: áreas mortas cercadas por uma fileira de células tumorais alinhadas como uma cerca. Esse desenho não é aleatório, ele conta uma história de asfixia. O tumor cresce mais rápido do que consegue construir vasos, então o centro fica hipóxico; a hipóxia estabiliza o HIF-1a, que dispara VEGF em quantidade enorme; os vasos formados às pressas são tortuosos, sem pericitos e sem junções oclusivas, e por isso vazam plasma, o que explica o edema gigantesco. E como esses vasos ruins trombosam com facilidade, criam-se novos focos de isquemia, e as células ao redor da área morta migram ativamente para longe do centro asfixiado, formando a paliçada. Ou seja, a figura no microscópio é o registro congelado de células fugindo da falta de oxigênio.

Do lado terapêutico, uma marca molecular importa mais que todas as outras: o estado de metilação do promotor do gene MGMT. Essa enzima remove os grupos alquil que a temozolomida coloca no DNA, ou seja, ela desfaz exatamente o dano que o quimioterápico tenta causar. Quando o promotor está metilado, a enzima não é produzida, o tumor perde a capacidade de reparo e responde bem ao tratamento. Quando não está metilado, a enzima funciona e o benefício é pequeno. É um caso raro e elegante em que o silenciamento epigenético de um gene é uma boa notícia para o paciente.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto acima dos cinquenta anos, com história curta, de semanas a dois ou três meses, e progressão evidente para a família. Esse é o dado temporal mais importante: história de semanas com déficit progressivo em adulto mais velho aponta para lesão de alto grau.

O quadro combina quatro elementos, em proporções que variam com a topografia: déficit focal progressivo (hemiparesia, afasia, hemianopsia, hipoestesia); alteração cognitiva e comportamental, com apatia, lentificação, desinibição e prejuízo de memória de trabalho, especialmente nas lesões frontais e naquelas que cruzam o corpo caloso; crise convulsiva, focal ou generalizada, que pode ser a primeira manifestação; e hipertensão intracraniana, com cefaleia holocraniana de predomínio matinal, que piora com Valsalva e ao deitar, náusea, vômito e papiledema.

No exame, além do déficit focal, procure especificamente: fundoscopia buscando papiledema, que é o sinal objetivo de hipertensão intracraniana; exame de campo visual por confrontação; teste de funções frontais simples, como fluência verbal, sequência motora e reflexos de preensão; e sinais de herniação, que são a emergência a reconhecer — pupila midriática arreativa unilateral com ptose, por compressão do III nervo na herniação uncal, hemiparesia contralateral, rebaixamento progressivo e a tríade de Cushing.

Imagem: ressonância com lesão heterogênea, de realce anelar irregular e espesso, com centro hipointenso de necrose, cercada por edema vasogênico extenso e infiltração que se estende muito além da área que realça. O achado mais característico é o cruzamento do corpo caloso, com o aspecto descrito como glioma em asa de borboleta. Restrição à difusão nas áreas de maior celularidade, hemorragia intratumoral em parte dos casos, e na espectroscopia colina alta, N-acetilaspartato baixo e presença de lactato e lipídios, marcadores de necrose. A perfusão mostra volume sanguíneo cerebral aumentado, dado que ajuda a diferenciar de abscesso e de linfoma.

CONEXÃO *Capítulos 18 e 19*

O realce anelar com centro necrótico não é exclusivo do glioblastoma: abscesso cerebral, toxoplasmose, tuberculoma e metástase produzem a mesma figura. O capítulo 18 detalha as causas infecciosas e o capítulo 19 sistematiza como diferenciá-las na imagem, com atenção ao fato de que o abscesso restringe à difusão no centro, enquanto o glioblastoma restringe na parede.

Astrocitoma Difuso IDH-mutante

Uma neoplasia glial infiltrativa de crescimento lento, grau 2, cuja base molecular envolve quase sempre a mutação no gene da isocitrato desidrogenase, que promove modificações epigenéticas aberrantes. As células tumorais infiltram silenciosamente o córtex e a substância branca subcortical, mimetizando a glia normal. Na fase inicial, a barreira hematoencefálica frequentemente permanece relativamente preservada, podendo haver ausência de realce e pouco edema, mas a infiltração celular altera a recaptação astrocitária de glutamato na fenda sináptica, gerando um estado local de hiperexcitabilidade e excitotoxicidade neuronal, que é o gatilho molecular das crises epilépticas.

Avanço terapêutico: o estudo INDIGO, publicado em 2023, demonstrou que o inibidor de IDH vorasidenibe prolongou a sobrevida livre de progressão e retardou a necessidade de outra intervenção em pacientes selecionados com glioma grau 2 e mutação em IDH, após cirurgia. Isso

não significa indicação universal nem substituição de radioterapia ou quimioterapia em todos os perfis: a decisão depende do diagnóstico integrado, risco de progressão e disponibilidade regulatória local (MELLINGHOFF et al., 2023).

APROFUNDANDO *Um metabólito que age como oncogene*

A enzima isocitrato desidrogenase converte isocitrato em alfacetoglutarato no ciclo de Krebs. A mutação não desliga a enzima, ela muda a reação: a enzima mutada passa a converter o alfacetoglutarato em um composto que normalmente existe apenas em quantidades ínfimas, o D-2-hidroxiglutarato, que se acumula a concentrações milimolares dentro da célula. Esse composto é chamado de oncometabólito, porque é uma molécula do metabolismo que passa a funcionar como um sinal oncogênico.

O mecanismo é competitivo e bonito: o D-2-hidroxiglutarato é estruturalmente parecido com o alfacetoglutarato, e várias enzimas que dependem de alfacetoglutarato como cofator acabam inibidas por ele. As principais são as desmetilases de DNA da família TET e as desmetilases de histona. Sem essas enzimas removendo grupos metil, a célula entra em um estado de hipermetilação global, o fenótipo CIMP, que silencia genes de diferenciação e trava a célula em estado progenitor.

Observe que chegamos, por um terceiro caminho diferente, ao mesmo destino do glioma difuso de linha média e do tumor rabdoide: alteração do padrão epigenético e bloqueio de diferenciação. Três tumores, três mecanismos moleculares completamente distintos, um único resultado funcional. E há uma consequência prática: o acúmulo desse metabólito pode ser detectado de forma não invasiva por espectroscopia por ressonância, e existem inibidores específicos da enzima mutada já em uso clínico.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto jovem, entre vinte e quarenta anos, e a apresentação é quase um padrão: primeira crise convulsiva em adulto jovem previamente saudável, muitas vezes uma crise focal com generalização secundária, testemunhada pela família. Fora da crise, o exame neurológico é normal ou tem apenas achados discretos, e essa normalidade é típica — um tumor que infiltra sem destruir não produz déficit por muito tempo.

Isso significa uma regra prática importante: toda primeira crise em adulto exige imagem, de preferência ressonância, e nunca deve ser tratada apenas com anticonvulsivante sem investigação estrutural.

Quando há sintoma além da crise, procure alteração sutil de linguagem, lentificação, queda de rendimento no trabalho ou nos estudos que a família percebe antes do paciente, e mudança de personalidade nas lesões frontais. Cefaleia e papiledema são tardios.

Imagem: ressonância com lesão infiltrativa de sinal alterado, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2 e FLAIR, com limites imprecisos, expandindo o giro acometido, tipicamente sem realce ao contraste e sem edema significativo. Um achado descrito e bastante específico dessa entidade é o sinal da discordância T2-FLAIR, em que a lesão é homogeneamente hiperintensa em T2 mas mostra hipossinal relativo na porção central em FLAIR. O aparecimento de realce em um exame de seguimento é o alerta de transformação para alto grau e muda a conduta. A confirmação é histológica com pesquisa de mutação em IDH e de codeleção 1p/19q, que separa astrocitoma de oligodendroglioma.

Oligodendroglioma

Tumor derivado de precursores de oligodendrócitos, com predileção pelo córtex e pela substância branca dos lobos frontais, conseguindo infiltrar o parênquima e envolver os corpos neuronais, o que chamamos de satelitose perineuronal, e exibindo microscopicamente uma rede de capilares delicados descrita como fio de galinheiro. Esses capilares são propensos a micro-hemorragias focais e a calcificações intratumorais, porém a taxa de infiltração é mais delimitada e mais lentamente progressiva quando comparada aos astrocitomas puros.

Esse é o tumor com melhor prognóstico entre todos os gliomas difusos, e o motivo é uma única característica molecular: a codeleção dos braços 1p e 19q, que hoje é critério obrigatório de diagnóstico, junto com a mutação em IDH. Sem codeleção não é oligodendroglioma, independentemente do que o microscópio sugira. E essa codeleção não é só um marcador de classificação, ela prevê resposta ao tratamento: esses tumores são notavelmente sensíveis à quimioterapia, o que transformou a sobrevida da doença em décadas em muitos casos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto entre trinta e cinquenta anos, e a apresentação é a mesma do astrocitoma de baixo grau, dominada por crise epiléptica, porém aqui a epilepsia é ainda mais frequente e costuma ter história mais longa, de anos, o que reflete tanto a localização cortical frontal quanto o crescimento lento.

Procure, pela topografia frontal: alterações executivas e de personalidade, apatia ou desinibição, dificuldade de planejamento, perda de fluência verbal, e nas lesões próximas à área motora, hemiparesia discreta ou crises focais motoras com marcha jacksoniana, ou seja, contração que começa em um segmento corporal e se espalha progressivamente seguindo o homúnculo motor. Nas lesões do giro frontal inferior esquerdo, afasia de expressão.

Imagem: ressonância com lesão cortical e subcortical de limites relativamente definidos, expandindo o giro, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, com realce ausente ou discreto nos graus baixos. O achado que mais aponta para esse diagnóstico é a calcificação intratumoral, presente na grande maioria dos casos e muito bem demonstrada na tomografia — vale a pena pedir tomografia mesmo tendo ressonância, justamente para procurar cálcio. Focos de hemorragia antiga aparecem na sequência de susceptibilidade. A confirmação exige a pesquisa de IDH e da codeleção 1p/19q.

Metástases Cerebrais de Tumores Sólidos

É a neoplasia intracraniana mais comum no adulto, vinda principalmente de câncer de pulmão, mama, rim, cólon ou melanoma. Células tumorais desprendem-se do sítio primário, viajam pela circulação arterial e colonizam a junção entre a substância cinzenta e a substância branca, onde os microvasos sofrem estreitamento abrupto de calibre e as células ficam presas. Elas quebram as junções de oclusão do endotélio cerebral e invadem o interstício, e a proliferação desse nódulo metastático dispara uma resposta inflamatória local violenta com liberação massiva de VEGF. Isso resulta em falência catastrófica da barreira hematoencefálica, gerando o quadro clássico de um pequeno nódulo tumoral esférico cercado por uma massa gigante de edema vasogênico digitiforme.

Essa desproporção entre nódulo e edema é a assinatura diagnóstica e também a chave terapêutica, e vale repetir o raciocínio que já apareceu na metástase de tronco: se a maior parte

do déficit é causada pela água no interstício, e não pelo volume da célula tumoral, então a maior parte do déficit é reversível com corticoide em horas a dias. Existe ainda um detalhe topográfico útil: a distribuição das metástases segue o fluxo sanguíneo, então cerca de quatro quintos delas ficam nos hemisférios cerebrais e o restante no cerebelo e no tronco, e a localização na junção cinzenta-branca é tão característica que uma lesão ali, múltipla e esférica, praticamente dispensa outros diferenciais.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto acima dos cinquenta anos, com ou sem câncer conhecido, e história de dias a semanas. Aproximadamente metade das metástases é múltipla, e é essa multiplicidade que sugere o diagnóstico.

O quadro tem quatro portas de entrada: déficit focal progressivo; hipertensão intracraniana; crise convulsiva; e, com frequência subestimada, síndrome confusional aguda ou alteração de comportamento, especialmente no idoso, que muitas vezes é atribuída a delirium de outra causa. Hemorragia intratumoral súbita, simulando acidente vascular, é típica de melanoma, coriocarcinoma, rim e tireoide.

O exame físico precisa ser sistêmico, não apenas neurológico, e é aqui que muitos diagnósticos são fechados: ausculte os pulmões e procure derrame pleural e baqueteamento digital; palpe as mamas e as axilas em toda paciente; palpe a região cervical e supraclavicular buscando linfonodo de Virchow; faça o exame dermatológico completo do melanoma, incluindo couro cabeludo, região interdigital, planta dos pés e leito unguial, além de cicatriz de lesão previamente removida; palpe o abdome buscando hepatomegalia nodular e massa em flanco; e faça toque retal e exame de próstata quando indicado. Emagrecimento, anemia e astenia sustentam a hipótese.

Laboratório: hemograma, função hepática e renal, cálcio (que pode estar alto por metástase óssea ou por síndrome paraneoplásica), desidrogenase láctica e marcadores conforme a suspeita.

Imagem: ressonância com contraste é o exame de escolha e detecta muito mais lesões que a tomografia, sendo esse o motivo de nunca estadiar o encéfalo com tomografia quando se pretende tratar. As lesões são esféricas, de realce anelar fino e regular ou nodular, na junção cinzenta-branca, com edema desproporcional. Melanoma aparece hiperintenso em T1 mesmo sem contraste, pela melanina e pela hemorragia. Seguem-se tomografia de tórax, abdome e pelve ou PET-CT de corpo inteiro para localizar o primário, e quando nada é encontrado a biópsia da lesão cerebral define a origem por imuno-histoquímica.

LINFOMA E TUMORES EMBRIONÁRIOS

Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

Neoplasia maligna de células B grandes que ocorre de forma restrita ao eixo cranioespinhal, com forte associação à infecção pelo vírus Epstein-Barr em pacientes imunocomprometidos. Exibe um comportamento biológico estrito de angiotropismo e infiltração perivascular, onde as células linfomatosas migram e se organizam em camadas concêntricas, em manguitos, ao redor do espaço de Virchow-Robin das artérias cerebrais profundas, acometendo a substância branca periventricular e os núcleos da base. Esse acúmulo celular denso estrangula a microcirculação local, bloqueando o aporte de oxigênio e de glicose, e gera extensas áreas de desmielinização e de necrose isquêmica secundária.

Estamos falando dessa doença de novo, depois de tê-la visto no tronco, porque ela é o exemplo mais claro de como um mecanismo único produz síndromes distintas conforme o território arterial sufocado. No tronco, o estrangulamento das perfurantes pontinas dá síndrome cruzada e déficit de nervos cranianos. Aqui, o estrangulamento das perfurantes profundas que irrigam substância branca periventricular, corpo caloso e núcleos da base dá um quadro predominantemente cognitivo e comportamental, porque são exatamente essas as estruturas que conectam o córtex a si mesmo. Um mesmo tumor produz um paciente com diplopia e hemiparesia, ou um paciente que a família traz achando que é demência ou depressão, e a diferença está apenas em quais artérias foram escolhidas.

APROFUNDANDO *Por que o Epstein-Barr entra na história*

O vírus Epstein-Barr, que leigamente é chamado de doença do beijo, infecta linfócitos B de forma latente e permanece neles pelo resto da vida do hospedeiro, controlado por linfócitos T citotóxicos específicos. Durante a latência, o vírus expressa proteínas próprias, sendo as principais a LMP1 e a LMP2A. E aqui está o ponto: a LMP1 imita funcionalmente o receptor CD40 ativado de forma permanente, e a LMP2A imita o receptor de célula B ativado. Ou seja, o vírus fornece ao linfócito B, de dentro, os dois sinais de sobrevivência e proliferação que normalmente só chegariam de fora, do encontro com antígeno e com linfócito T auxiliar.

Em um indivíduo com imunidade preservada, isso não gera tumor, porque os linfócitos T citotóxicos reconhecem essas mesmas proteínas virais e eliminam qualquer clone que comece a proliferar. Quando a imunidade celular cai, seja por infecção pelo HIV com contagem baixa de CD4, seja por imunossupressão de transplante, esse controle desaparece e os clones infectados proliferam livremente. É por isso que essa forma da doença é considerada, com razão, um linfoma de vigilância imune perdida, e é por isso também que a restauração da imunidade com terapia antirretroviral faz parte do tratamento, não apenas do suporte.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Duas populações, como já comentamos: imunocompetente acima dos sessenta anos e imunossuprimido. A história é de semanas.

O que domina o quadro aqui, diferente da forma de tronco, é a alteração neuropsíquica: lentificação do pensamento, apatia, desatenção, perda de memória de trabalho, mudança de personalidade e desorganização do comportamento, com frequência interpretadas como depressão ou demência de início rápido. Some déficit focal conforme a topografia, sinais de hipertensão intracraniana e, quando há acometimento periventricular extenso, incontinência urinária e marcha apráxica.

Não deixe de fazer: exame com lâmpada de fenda buscando acometimento vítreo-retiniano, que o paciente relata como moscas volantes e visão turva; exame testicular; sorologia para HIV em todos os casos, sem exceção; e punção lombar com citologia oncótica, citometria de fluxo e PCR para Epstein-Barr.

Imagem: ressonância com lesão periventricular ou em núcleos da base, de realce sólido e homogêneo, com restrição marcada à difusão pela altíssima densidade celular e edema perilesional modesto em relação ao tamanho. Nos imunossuprimidos, padrão anelar e multifocal que entra no diferencial com toxoplasmose, resolvido pelo PET, já que o linfoma é

hipermetabólico. E vale repetir o alerta central: nada de corticoide antes da biópsia, salvo risco de herniação, porque a lesão desaparece da imagem e a biópsia vem inconclusiva.

Tumores Neuroepiteliais Embrionários do Encéfalo

Categoria que engloba tumores malignos altamente agressivos da infância, compostos por células pequenas, redondas e azuis, indiferenciadas, de origem neuroectodérmica. Crescem nos hemisférios cerebrais de forma explosiva, e a fisiopatologia envolve uma altíssima taxa mitótica que consome os recursos energéticos locais, glicose e oxigênio, em velocidade geométrica, induzindo focos extensos de necrose por exaustão metabólica, hemorragia intratumoral por fragilidade capilar e destruição mecânica invasiva direta dos circuitos neuronais corticais.

Esses tumores eram antes agrupados sob o nome de tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais, e a classificação atual os separou em entidades distintas conforme a alteração molecular, sendo as mais reconhecidas o tumor embrionário com rosetas multicamadas, que tem amplificação da região C19MC, e as neoplasias com ativação de genes específicos de desenvolvimento. A razão dessa mudança é prática e não burocrática: entidades que pareciam iguais no microscópio têm respostas e prognósticos muito diferentes, e tratar todas com o mesmo protocolo significava tratar algumas em excesso e outras de menos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança pequena, frequentemente abaixo dos quatro anos, com história de poucas semanas — e essa rapidez, em criança, é o que mais chama atenção.

O quadro combina hipertensão intracraniana com déficit focal e crises. Procure: aumento rápido do perímetro cefálico e fontanela abaulada no lactente, vômitos, irritabilidade ou letargia, regressão de marcos do desenvolvimento, crises convulsivas focais ou generalizadas, hemiparesia, e papiledema. Como esses tumores sangram, uma parcela abre o quadro de forma súbita, como um evento hemorrágico, com rebaixamento abrupto.

Investigue disseminação liquórica desde o início, com sinais radiculares e espinhais, porque isso muda o estadiamento: dor, paresia de membros inferiores, arreflexia e alteração esfincteriana.

Imagem: massa hemisférica grande, heterogênea, com áreas de necrose e hemorragia, hiperdensa na tomografia pela alta celularidade, com restrição intensa à difusão na ressonância e realce irregular. São obrigatórias a ressonância de todo o neuroeixo e a citologia do líquor antes do tratamento, e o diagnóstico final depende da caracterização molecular, não apenas da histologia.

LESÕES EXTRA-AXIAIS E INTRAVENTRICULARES

Meningioma Convexo e Parassagital

Origina-se das células capsulares aracnoides da membrana aracnoide, frequentemente associado à perda de material do cromossomo 22, onde está o gene NF2. É um tumor benigno de grau 1, de crescimento lento, e vale corrigir a localização: ele é extra-axial, ou seja, fica fora do parênquima cerebral, aderido à face interna da dura-máter, e não dentro do espaço subdural em sentido patológico. Sua fisiopatologia baseia-se estritamente na compressão extrínseca focal e lenta do córtex cerebral, e devido à extrema lentidão do crescimento os hemisférios sofrem uma

acomodação mecânica plástica notável. No entanto, quando o tumor ultrapassa a capacidade de complacência local, ele colapsa as veias corticais superficiais e piais, gerando isquemia crônica local, edema no parênquima subjacente e erosão ou hiperostose do osso craniano vizinho. Um fator favorável é que ele é o mais acessível e o mais frequentemente curável por cirurgia de toda essa lista.

Há um detalhe topográfico que produz um dos erros diagnósticos mais elegantes da neurologia e que vale guardar. O meningioma parassagital cresce junto à foice inter-hemisférica e comprime os dois lobos paracentrais, que é justamente onde o homúnculo motor representa os membros inferiores. O resultado é uma paraparesia espástica bilateral com alteração esfincteriana em um paciente que parece ter lesão de medula torácica, mas cuja lesão está no topo da cabeça. Todo quadro de paraparesia espástica com ressonância de coluna normal obriga imagem de encéfalo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Mulher entre quarenta e sessenta anos, com forte predomínio feminino, e evolução de anos. Um dado clínico com explicação biológica: essas células expressam receptores de progesterona, e por isso o tumor pode crescer e se manifestar durante a gestação e regredir depois do parto.

A apresentação mais comum é crise convulsiva, seguida de déficit focal muito lentamente progressivo e de cefaleia. Nas lesões frontais, apatia, desinibição e alteração de personalidade que a família percebe há anos. Nas parassagitais, a paraparesia espástica descrita acima. Nas lesões da convexidade sobre a área motora, hemiparesia progressiva.

Um achado semiológico externo que vale procurar e que é frequentemente ignorado: abaulamento ou endurecimento palpável e indolor do crânio sobre a lesão, causado pela hiperostose reacional, às vezes visível como assimetria do contorno da cabeça. Nas lesões da base anterior, procure anosmia unilateral, testada com cada narina separadamente, e alterações visuais.

Imagem: tomografia com massa extra-axial hiperdensa, frequentemente com calcificações e com hiperostose ou erosão do osso adjacente. Ressonância com lesão de base dural larga, isointensa ao córtex em T1 e T2, com realce intenso e homogêneo, o rabo dural característico, e uma fenda de líquor entre o tumor e o parênquima que confirma sua natureza extra-axial. A angiografia ou angiorressonância avalia o seio venoso durai adjacente, porque a invasão do seio sagital superior é o principal fator que limita a ressecção completa nas lesões parassagitais. Na histologia, os corpos psamomatosos, que são calcificações concêntricas em camadas de cebola.

Papiloma do Plexo Coroide

Uma neoplasia neuroepitelial benigna intraventricular que nasce diretamente das células epiteliais do plexo coroide, sendo mais comum nos ventrículos laterais em crianças e no quarto ventrículo em adultos. Sua fisiopatologia é puramente hidrodinâmica e se baseia em dois eixos: o tumor hiperproduz ativamente líquido cefalorraquidiano, em taxas que podem superar em várias vezes a capacidade de reabsorção das granulações aracnoides, e a própria massa vegetante bloqueia fisicamente os forames interventriculares de Monro. O resultado é uma hidrocefalia severa, obstrutiva, comunicante ou das duas naturezas ao mesmo tempo, por superprodução hídrica intracraniana.

Esse é, portanto, o único tumor dessa lista em que a hidrocefalia não é consequência apenas mecânica, e sim também metabólica: o tumor é um órgão secretor funcionante e hiperativo. Há ainda um terceiro mecanismo que se soma, e que explica os casos em que a hidrocefalia persiste mesmo depois da remoção completa do tumor: as micro-hemorragias repetidas e a alta concentração de proteína liberada pelo tumor no líquor causam fibrose das granulações aracnoides, reduzindo permanentemente a capacidade de reabsorção.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Lactente ou criança abaixo dos dois anos, na forma dos ventrículos laterais. O quadro é o de hipertensão intracraniana do lactente, e como as suturas ainda não estão fundidas, o crânio cede antes de o cérebro sofrer: macrocefalia de instalação rápida, com perímetro cefálico cruzando percentis nas curvas de crescimento — e é por isso que medir e plotar o perímetro cefálico em toda consulta de puericultura é um exame neurológico de verdade.

Procure: fontanela anterior abaulada, tensa e ampla, disjunção de suturas, veias do escalpo dilatadas e visíveis, sinal do sol poente com desvio dos olhos para baixo, macewen positivo (som de pote rachado à percussão do crânio), irritabilidade, vômitos, recusa alimentar, atraso ou regressão do desenvolvimento e papiledema, que no lactente pode faltar mesmo com pressão alta. No adulto e na criança maior, o quadro é de cefaleia, vômitos, ataxia e papiledema.

Imagem: tomografia ou ressonância com massa intraventricular lobulada, com aspecto descrito como couve-flor, intensamente realçada pelo contraste, frequentemente com calcificações, e hidrocefalia marcada e desproporcional. Na ressonância, a lesão é bem delimitada e pode mostrar vasos nutrientes proeminentes, vindos das artérias coroideas, o que é importante no planejamento cirúrgico porque esses tumores sangram muito. A distinção entre papiloma benigno e carcinoma do plexo coroide, que é maligno e infiltra o parênquima adjacente, é histológica, mas a invasão do parênquima na imagem já sugere malignidade.

REGIÃO SELAR E PINEAL

Adenoma Hipofisário

Neoplasia benigna que nasce nas células epiteliais da adeno-hipófise, dentro da sela túrcica. Quando ultrapassa dez milímetros é chamado de macroadenoma, e nesse ponto ele rompe o diafragma da sela e expande-se verticalmente para o espaço supraselar. A fisiopatologia central é a compressão mecânica extrínseca direta sobre o quiasma óptico, localizado imediatamente acima da glândula, e a força compressiva esmaga especificamente as fibras nervosas que cruzam pelo centro do quiasma, que são as fibras vindas da retina nasal de ambos os olhos.

E aqui é preciso corrigir a conclusão clínica, porque é justamente esse raciocínio anatômico que dá o sintoma correto. As fibras da retina nasal carregam a informação do campo visual temporal, ou seja, do campo lateral, periférico. Se apenas as fibras cruzadas são esmagadas, o paciente perde os dois campos temporais e mantém os nasais, e isso não é cegueira, é hemianopsia bitemporal, popularmente chamada de visão em túnel. Ela começa tipicamente pelos quadrantes temporais superiores, porque as fibras inferiores do quiasma, que carregam o campo superior, são as primeiras a serem atingidas por uma massa que empurra de baixo para cima. A cegueira só aparece em casos muito avançados e negligenciados. Guardar isso é importante porque a hemianopsia bitemporal é um sinal quase exclusivo de lesão quiasmática, e

encontrá-la no exame de confrontação de campos manda o paciente direto para uma ressonância de sela.

APROFUNDANDO *Por que o mesmo tumor produz seis doenças diferentes*

A adeno-hipófise tem cinco tipos celulares secretores, e o adenoma é monoclonal, ou seja, nasce de um deles. Por isso a doença depende de qual célula proliferou.

Se for o lactotrofo, temos o prolactinoma, o mais comum, com hiperprolactinemia que inibe a pulsatilidade do GnRH e leva a amenorreia, galactorreia e infertilidade na mulher, e a disfunção erétil e queda de libido no homem. Se for o somatotrofo, o excesso de hormônio de crescimento gera gigantismo antes do fechamento das epífises e acromegalia depois. Se for o corticotrofo, o excesso de ACTH causa doença de Cushing. Se for o tireotrofo, hipertireoidismo central, raro. E existe o adenoma não funcionante, que só dá sintoma por compressão.

Há dois fenômenos laboratoriais que valem conhecer porque enganam. O primeiro é o efeito haste: qualquer massa grande na região comprime a haste hipofisária e interrompe a chegada da dopamina hipotalâmica, que é o freio fisiológico da prolactina. Sem freio, a prolactina sobe, mas apenas moderadamente. Ou seja, prolactina discretamente alta com macroadenoma não significa prolactinoma, significa compressão de haste — e a distinção muda tudo, porque o prolactinoma é tratado com agonista dopaminérgico e o não funcionante é cirúrgico. O segundo é o efeito gancho, um artefato de ensaio em que concentrações altíssimas de prolactina saturam o teste e produzem um resultado falsamente baixo ou normal, resolvido pedindo a dosagem com diluição da amostra.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto de qualquer idade, com história de meses a anos. O quadro se divide em três blocos que devem ser sempre perguntados juntos: compressivo, hipersecretor e hipossecretor.

Compressivo: cefaleia retro-orbitária ou frontal, hemianopsia bitemporal que o paciente frequentemente não percebe (ele relata esbarrar em batentes, não ver carros vindo pela lateral, ou acidentes de trânsito), diplopia quando há invasão do seio cavernoso com acometimento de III, IV e VI, e hipoestesia facial pela primeira divisão do trigêmeo.

Hipersecretor, com sinais externos muito ricos que devem ser buscados no exame físico. Na acromegalia: aumento de mãos e pés, com o paciente relatando que trocou de número de sapato ou que o anel não entra mais, proeminência de arcada zigomática e da mandíbula com prognatismo, aumento de espaços interdentários, macroglossia, espessamento de pele e de lábios, sulcos faciais profundos, sudorese excessiva, voz grave, apneia do sono, síndrome do túnel do carpo bilateral, hipertensão e diabetes. Uma foto antiga do paciente é um dos melhores exames complementares que existem nessa doença. Na doença de Cushing: obesidade central com membros finos, giba dorsal, face em lua cheia com pletora, estrias violáceas largas em abdome e raiz de membros, equimoses fáceis, pele fina, fraqueza proximal com dificuldade para levantar da cadeira, hirsutismo, acne e hipertensão. No prolactinoma: galactorreia à expressão mamilar, amenorreia e sinais de hipogonadismo.

Hipossecretor, por compressão da glândula sadia, e a ordem de perda costuma ser hormônio de crescimento e gonadotrofinas primeiro, depois TSH e ACTH: fadiga, intolerância ao frio, pele seca, queda de pelos axilares e pubianos, perda de massa muscular, hipotensão postural e hiponatremia.

Há uma emergência a reconhecer, a apoplexia hipofisária, por infarto ou hemorragia dentro do adenoma: cefaleia súbita e intensa, vômitos, oftalmoplegia de instalação rápida, perda visual, rigidez de nuca e rebaixamento, com risco de insuficiência adrenal aguda. É um quadro que imita hemorragia subaracnóidea e exige corticoide imediato.

Exames: painel hormonal completo com prolactina, IGF-1, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH, TSH e T4 livre, LH, FSH, testosterona ou estradiol, mais sódio e osmolaridade. Campimetria computadorizada é obrigatória, tanto para diagnóstico quanto para acompanhar a resposta ao tratamento. Imagem: ressonância de sela com cortes finos e contraste, com o adenoma aparecendo como lesão que realça menos que a hipófise normal nas fases precoces, com avaliação da extensão supraselar, do grau de compressão do quiasma e da invasão do seio cavernoso.

Craniofaringioma

Tumor epitelial benigno mas localmente agressivo, grau 1, que se desenvolve a partir de remanescentes celulares da bolsa de Rathke na região supraselar e infundibular. Caracteriza-se por morfologia mista, com nódulos sólidos e grandes cistos preenchidos por um fluido denso, rico em cristais de colesterol, de aspecto descrito como óleo de motor queimado. A fisiopatologia combina o efeito de massa compressivo contra o hipotálamo, a haste hipofisária e o quiasma óptico, associado a um componente inflamatório químico severo se o conteúdo do cisto vazar, gerando aracnoidite química crônica nas cisternas da base.

O que torna esse tumor especialmente cruel é sua relação com o hipotálamo. Ele é histologicamente benigno e tem sobrevida longa, mas adere e infiltra a região que regula saciedade, temperatura, sono, memória e comportamento, e a lesão hipotalâmica, seja pelo tumor ou pela cirurgia, é irreversível. Por isso o desfecho funcional dessa doença não é medido por sobrevida, mas por qualidade de vida: obesidade hipotalâmica intratável, distúrbio do sono, alteração de comportamento e pan-hipopituitarismo permanente.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Distribuição bimodal, com um pico entre cinco e quinze anos, correspondendo à forma adamantinomatosa, e outro entre cinquenta e setenta, correspondendo à forma papilífera. História de meses a anos.

Na criança, o dado que mais frequentemente abre o quadro é a baixa estatura com desaceleração da velocidade de crescimento, e é por isso que toda criança que sai da sua curva de crescimento merece pensar em lesão de linha média. Some atraso puberal, e o contraste característico: criança que para de crescer mas ganha peso.

Procure ativamente, em qualquer idade: hemianopsia bitemporal ou defeitos assimétricos de campo, com a criança pequena frequentemente sem se queixar, sendo notada apenas por tropeços e por esbarrar em objetos; diabetes insipidus com poliúria, noctúria e sede intensa, com o paciente preferindo água gelada; obesidade de rápida instalação com hiperfagia; sonolência diurna excessiva e inversão do ciclo sono-vigília; alterações de comportamento e de memória; e sinais de hipotireoidismo e de hipocortisolismo centrais. Cefaleia e papiledema quando há hidrocefalia por obstrução do terceiro ventrículo.

Exames: painel hipofisário completo, prova de restrição hídrica com dosagem de osmolaridade urinária e plasmática para o diabetes insipidus, campimetria e avaliação de idade óssea na criança.

Imagem: a tomografia é decisiva aqui e deve ser pedida junto com a ressonância, porque a calcificação supraselar é um achado extremamente característico da forma infantil e praticamente fecha o diagnóstico. A ressonância mostra lesão mista, com componente cístico hiperintenso em T1 mesmo sem contraste, pelo alto conteúdo de proteína e colesterol — um achado incomum e muito útil —, e componente sólido com realce em anel ou nodular. Do ponto de vista molecular, a forma adamantinomatosa tem mutação em CTNNB1, ativando a via Wnt e a beta-catenina, e a forma papilífera tem mutação BRAF V600E, o que abre possibilidade de tratamento com terapia-alvo nos casos irressecáveis.

Pineocitoma e Pineoblastoma

Tumores que nascem no parênquima da glândula pineal. O pineocitoma é a versão indolente, grau 1, de crescimento lento, enquanto o pineoblastoma é um tumor embrionário grau 4 altamente agressivo. Fisiopatologicamente, em ambos a expansão dessa massa na linha média posterior exerce força compressiva anterior contra o teto do mesencéfalo, a placa tectal. Isso esmaga os colículos superiores, bloqueando as vias do olhar conjugado vertical, e colapsa mecanicamente o aqueduto de Sylvius, impedindo a passagem do líquor do terceiro para o quarto ventrículo, o que resulta em hidrocefalia obstrutiva.

Repare que temos aqui três tumores diferentes produzindo exatamente a mesma síndrome clínica: germinoma pineal, pineocitoma e pineoblastoma, todos com síndrome de Parinaud mais hidrocefalia. A topografia dita o sintoma e a biologia dita o destino, e o que separa os três na prática são os marcadores tumorais, que são positivos no germinoma, a idade, e o padrão de imagem da calcificação pineal: no pineocitoma e no pineoblastoma a calcificação é empurrada para a periferia da massa, enquanto no germinoma ela fica englobada no centro. É um detalhe pequeno de imagem com consequência terapêutica grande, porque o germinoma é curável com radioterapia e quimioterapia sem cirurgia.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

O pineocitoma acomete adultos jovens e de meia-idade, com evolução de anos; o pineoblastoma acomete crianças pequenas, com evolução de semanas.

O quadro comum: síndrome de Parinaud, com paralisia do olhar para cima, dissociação luz-perto, nistagmo de convergência-retração e retração palpebral; hidrocefalia obstrutiva com cefaleia, vômitos e papiledema; e ataxia por compressão dos pedúnculos cerebelares superiores. Alteração do ritmo circadiano e do sono pode ocorrer pela perda de produção de melatonina.

No pineoblastoma, some os sinais de doença agressiva e disseminada: instalação rápida, rebaixamento, sinais de disseminação liquórica com dor radicular e déficit espinhal, e uma associação que precisa ser lembrada e ativamente rastreada, o retinoblastoma bilateral associado a tumor pineal, conhecido como retinoblastoma trilateral, o que torna a fundoscopia sob dilatação obrigatória nessas crianças.

Exames: marcadores germinativos no soro e no líquor para excluir germinoma (alfafetoproteína e beta-HCG, negativos nesses dois tumores), citologia liquórica, e ressonância de todo o

neuroeixo. Imagem: massa pineal com calcificação periférica dispersa, o pineocitoma bem delimitado, homogêneo, com realce intenso e sem restrição à difusão; o pineoblastoma grande, heterogêneo, lobulado, com restrição marcada à difusão, invasão de estruturas vizinhas e realce leptomeníngeo quando disseminado.

TUMORES EPILEPTOGÊNICOS CORTICAIS

Fechamos o capítulo com um grupo cujo mecanismo de dano é completamente diferente de tudo que vimos até aqui. Esses tumores não matam por volume, não obstruem líquor e não causam hipertensão intracraniana: eles são pequenos, corticais, de crescimento praticamente nulo, e o dano que produzem é elétrico. A lesão altera a rede de neurônios ao seu redor e transforma aquele pedaço de córtex em um gerador de descargas síncronas anômalas. Por isso o paciente típico desse grupo não é um paciente oncológico, é um paciente com epilepsia refratária, e o tratamento bem-sucedido não se mede em sobrevida, se mede em controle de crises.

Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes

Tumor astrocitário benigno de grau 1 que cresce na parede dos ventrículos laterais, quase exclusivamente em pacientes com esclerose tuberosa. O tumor se desenvolve próximo ao forame de Monro, e sua fisiopatologia é estritamente de obstrução mecânica luminal: conforme o nódulo cresce, ele atua como uma rolha física que bloqueia a drenagem do líquor de um ou de ambos os ventrículos laterais para o terceiro ventrículo, desencadeando hidrocefalia assimétrica hipertensiva. Esse é, portanto, o tumor desse grupo que ainda produz dano mecânico, mas ele entra aqui porque pertence a uma doença cuja manifestação dominante é epiléptica.

APROFUNDANDO *Uma via metabólica que explica tumores em cinco órgãos*

A esclerose tuberosa decorre de mutação com perda de função nos genes TSC1 ou TSC2, que codificam as proteínas hamartina e tuberina. Juntas, elas formam um complexo que funciona como freio da via mTOR, a via central que integra disponibilidade de nutrientes, energia e fatores de crescimento e decide se a célula deve crescer e sintetizar proteína.

Sem esse freio, a mTOR fica constitutivamente ativa, e o resultado é crescimento celular desregulado em múltiplos tecidos, o que explica por que a mesma mutação produz túberes corticais no cérebro, rabdomioma no coração, angiomiolipoma nos rins, angiofibromas na face e lesões pulmonares. Não são cinco doenças, é uma única via de sinalização desligada em cinco lugares.

A consequência terapêutica é notável e é um dos casos mais bem-sucedidos de medicina baseada em mecanismo: inibidores de mTOR, como o everolimo, reduzem o volume do tumor sem cirurgia, diminuem os angiomiolipomas renais e ainda melhoram o controle das crises. Um comprimido que trata simultaneamente lesões de cinco órgãos, porque todas compartilham a mesma causa.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança ou adolescente com diagnóstico de esclerose tuberosa, ou em quem o diagnóstico ainda será feito, e é justamente por isso que o exame da pele é decisivo aqui e deve ser feito com lâmpada de Wood.

Procure: máculas hipomelanóticas em folha de freixo, presentes desde o nascimento e melhor vistas sob luz ultravioleta; angiofibromas faciais, pápulas avermelhadas em asa de nariz e região malar que surgem na idade escolar e são confundidas com acne; placa fibrosa na fronte; placa shagreen, uma área de pele espessada com textura de casca de laranja na região lombossacra; fibromas periungueais, os tumores de Koenen; e manchas em confete nas pernas. Some fundoscopia buscando hamartoma retiniano.

O quadro neurológico é dominado pela epilepsia, que começa frequentemente no primeiro ano de vida como espasmos infantis, com salvas de flexão do tronco e dos membros, e evolui para crises focais refratárias. Some atraso do desenvolvimento, deficiência intelectual e transtornos do espectro autista e de comportamento, que na literatura dessa doença são agrupados como manifestações neuropsiquiátricas.

O que indica que o astrocitoma subependimário cresceu é a mudança do padrão: cefaleia nova, vômitos, piora abrupta das crises, queda de rendimento escolar, alteração de comportamento e papiledema. Por isso esses pacientes fazem ressonância seriada de rotina.

Exames complementares dirigidos à síndrome: ecocardiograma para rabdomioma, ultrassonografia ou tomografia de abdome para angiomiolipoma renal, tomografia de tórax na mulher adulta para linfangioleiomiomatose, e eletroencefalograma.

Imagem: ressonância com nódulo próximo ao forame de Monro, maior que os nódulos subependimários comuns da doença, que realça ao contraste e cresce em exames seriados — e é o crescimento progressivo, mais do que o realce, que define a lesão como astrocitoma e não como nódulo subependimário simples. A tomografia mostra as calcificações dos nódulos e dos túberes corticais.

Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico

Lesão neuroglial benigna de grau 1, de origem predominantemente disembrioplásica, ou seja, ligada a uma falha de formação, localizada quase sempre na substância cinzenta cortical do lobo temporal. Caracteriza-se por uma arquitetura em colunas específicas preenchidas por uma matriz mixoide mucinosa contendo neurônios de aspecto flutuante. Sua fisiopatologia não envolve efeito de massa nem edema, e sim uma remodelação epileptogênica focal crônica: a presença da lesão altera os circuitos elétricos corticais locais e a modulação gabaérgica, transformando o córtex temporal vizinho em um foco gerador permanente de descargas elétricas síncronas anômalas.

Vale refinar o que essas descargas produzem. Não é que elas impeçam o córtex de enviar sinais motores, e sim que o córtex passa a gerar, de forma autônoma e sincronizada, uma atividade que não corresponde a nenhuma informação real, e essa atividade se propaga pelas redes vizinhas. O que o paciente experimenta durante a crise é exatamente a função daquela área sendo ativada de forma espúria: se o foco está no lobo temporal mesial, ele sente medo sem motivo, tem uma sensação de já vivido, percebe um odor que não existe e apresenta automatismos orais e manuais. A crise, nesse sentido, é um mapa funcional em tempo real do córtex doente.

ANALOGIA *O microfone perto da caixa de som*

Pense em um sistema de som funcionando normalmente: o microfone capta a voz, o amplificador amplia e a caixa emite. Agora aproxime o microfone da caixa. Não houve defeito em nenhum equipamento, todos continuam funcionando perfeitamente, mas surgiu um circuito de realimentação, e o sistema passa a gerar um apito ensurdecedor e autossustentado que não vem de nenhuma voz real, e enquanto ele durar nenhuma fala consegue passar.

Esses tumores corticais fazem exatamente isso com a rede neuronal: não destroem neurônio, não comprimem nada, apenas criam uma alça de realimentação local. A crise epiléptica é o apito. E a lógica do tratamento segue a analogia: não se trata o amplificador, afasta-se o microfone — retira-se a lesão e o córtex epileptogênico ao seu redor, e as crises cessam.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança, adolescente ou adulto jovem, com uma história muito característica: epilepsia focal de longa data, com anos de duração, refratária a dois ou mais antiepilépticos em doses adequadas, em um paciente com exame neurológico completamente normal e sem nenhum déficit progressivo. Essa combinação de epilepsia grave com neurologia normal é a assinatura do grupo.

As crises são tipicamente temporais e o relato detalhado é diagnóstico. Pergunte pela aura: sensação epigástrica ascendente, medo ou angústia súbitos, sensação de familiaridade estranha (déjà-vu) ou de estranhamento (jamais-vu), alucinação olfatória ou gustativa desagradável. Depois pergunte pela crise: parada de atividade com olhar fixo, automatismos oroalimentares como mastigar e deglutir, automatismos manuais como mexer em roupas, postura distônica de um membro superior, e amnésia do episódio. No período pós-crítico, confusão e dificuldade de nomeação quando o foco é no hemisfério dominante.

Exames: eletroencefalograma, idealmente prolongado com vídeo, mostrando atividade epileptiforme temporal congruente com a lesão. Avaliação neuropsicológica para déficits de memória verbal ou visuoespacial conforme o lado.

Imagem: ressonância com lesão cortical, frequentemente com aspecto multicístico ou em bolhas de sabão, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, tipicamente sem realce, sem edema perilesional e sem qualquer crescimento em exames seriados ao longo de anos. Pode haver remodelamento do osso da calota adjacente, um sinal de cronicidade. A ausência de edema e de realce, somada à estabilidade no tempo, é o que diferencia essa lesão de um glioma de baixo grau, e a importância prática disso é enorme: reconhecer um tumor disembrioplásico permite indicar cirurgia de epilepsia com intenção curativa das crises, e não tratamento oncológico.

Xantoastrocitoma Pleomórfico

Tumor astrocitário de baixo grau, classificado como grau 2 ou 3, com predileção pelo lobo temporal ou parietal, acometendo o córtex de forma superficial e as meninges sobrejacentes. Apresenta-se tipicamente como um grande cisto com um nódulo mural impregnante, formado por células tumorais cheias de lipídios, vacuolizadas — é daí que vem o prefixo "xanto", de amarelo —, que infiltram a pia-máter. O dano ocorre pela compressão cortical focal direta e pelo desenvolvimento de uma intensa reação astrocítica reativa ao redor, o que altera os limiares de despolarização neuronal locais e gera o foco epileptogênico.

O adjetivo "pleomórfico" descreve o aspecto histológico assustador dessa lesão: células gigantes, bizarras, com núcleos atípicos e multinucleação, um quadro que ao microscópio parece de altíssima malignidade e que já levou muitos desses tumores a serem classificados erroneamente como glioblastoma. O comportamento clínico, porém, é muito mais favorável, e essa dissociação entre aparência e comportamento é a lição conceitual dessa entidade: em patologia, atipia morfológica e agressividade biológica não são a mesma coisa. O que define o prognóstico aqui é o índice mitótico e a presença de necrose, não a bizarrice das células.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Criança mais velha, adolescente ou adulto jovem, com história de meses a anos. Como no tumor disembrioplásico, a apresentação dominante é epilepsia focal, frequentemente temporal, e o exame neurológico costuma ser normal ou com déficits discretos.

Quando há sintoma além da crise, ele reflete a topografia superficial da lesão: nas lesões temporais, alteração de memória e de linguagem; nas parietais, déficit sensitivo cortical, com alteração da discriminação entre dois pontos, da grafestesia e da estereognosia, que são testes simples de fazer no consultório e frequentemente esquecidos; e cefaleia quando o componente cístico é volumoso. Em uma parcela dos casos, a localização superficial com aderência meníngea gera cefaleia localizada e dor à palpação da região.

Imagem: ressonância com lesão periférica, cortical e subcortical, tipicamente com um cisto grande e um nódulo mural que realça intensamente e que frequentemente encosta e realça a leptomeninge adjacente, um achado bastante característico. Pode haver remodelamento e afinamento do osso vizinho pela cronicidade e localização superficial. Diferente do tumor disembrioplásico, aqui há realce e pode haver edema, e por isso o diagnóstico diferencial com astrocitoma de baixo grau e com ganglioglioma se faz pela histologia. A alteração molecular mais frequente é a mutação BRAF V600E, presente na maioria dos casos, que serve tanto como marcador diagnóstico quanto como alvo terapêutico nas recidivas.

Cordoma do Clivo com Extensão Supratentorial

Já falamos desse tumor comprimindo a ponte no subcapítulo anterior, mas quando sua expansão é superior e anterior, o tumor destrói o dorso da sela túrcica e invade o espaço supratentorial. Ele secreta proteases que digerem a matriz óssea mineralizada e avança mecanicamente empurrando as estruturas da base do cérebro. A fisiopatologia envolve o aprisionamento, o deslocamento e o estrangulamento extrínseco do polígono de Willis, principalmente das artérias carótidas internas e cerebrais anteriores, e a compressão direta do lobo frontal basal e das estruturas hipotalâmicas. No momento em que ocorre o estrangulamento arterial, a intervenção cirúrgica passa a ser imediata, pois o paciente evoluirá para isquemia e necrose extensas.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como esse paciente chega*

Adulto, com história de meses a anos, e frequentemente com a paralisia do sexto nervo já descrita como sintoma mais antigo, que precede em muito tempo as manifestações supraselares.

Conforme o tumor sobe, acrescente ao quadro: déficit de campo visual por compressão quiasmática, com hemianopsia bitemporal ou defeitos assimétricos; pan-hipopituitarismo e diabetes insipidus por lesão da haste e do hipotálamo; síndrome frontal com apatia, desinibição,

perda de iniciativa e incontinência urinária por lesão do lobo frontal basal; anosmia; e alterações de sono, temperatura e apetite por acometimento hipotalâmico.

Os sinais de alarme vascular precisam ser reconhecidos precocemente porque definem urgência: episódios de déficit focal transitório, afasia ou hemiparesia flutuantes e amaurose fugaz indicam que o estrangulamento carotídeo já está comprometendo a perfusão, e nesse cenário a investigação angiográfica e a decisão cirúrgica não podem ser postergadas.

Exames: painel hipofisário completo, campimetria, e imagem combinada — tomografia para a destruição óssea do clivo e do dorso da sela, ressonância para a relação com quiasma, hipotálamo e lobo frontal, e angiorressonância ou angiotomografia para documentar o envolvimento das artérias do polígono de Willis, que é o dado que mais pesa na estratégia. Histologia com células fisalíferas e imuno-histoquímica positiva para braquiúria confirmam a origem notocordal, como no cordoma sacral e no de clivo já discutidos.

FECHANDO O CAPÍTULO

Chegamos ao fim das cinquenta neoplasias, e se houver uma única ideia para levar daqui, que seja esta: em neuro-oncologia o nome do tumor informa menos do que a combinação de três perguntas. Onde ele está, porque é a topografia que escolhe o sintoma. Como ele cresce, porque é o padrão de crescimento, infiltrativo ou expansivo, que determina se existe cirurgia possível e quão rápido a história se desenrola. E o que ele faz com o compartimento onde vive, porque em um tubo ósseo inextensível como o canal vertebral e em uma caixa rígida como o crânio, uma parte enorme do dano não é feita pela célula tumoral e sim pela água e pela pressão ao seu redor — e essa parte é justamente a reversível.

Note também o fio que atravessou os três subcapítulos: na medula óssea o inimigo é a falência de uma fábrica de células, e o exame decisivo é o hemograma com o esfregaço; na medula espinhal e no tronco o inimigo é a geometria, e o exame decisivo é o exame neurológico topográfico, que localiza a lesão antes de qualquer máquina; no encéfalo o inimigo é a pressão dentro de uma caixa fechada, e o exame decisivo é a fundoscopia somada à ressonância. Três compartimentos, três raciocínios, e em todos eles o mesmo princípio que guia esse livro desde o capítulo 1: entender o mecanismo é o que permite prever o achado, e prever o achado é o que permite encontrá-lo no paciente.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

MELLINGHOFF, I. K. et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. New England Journal of Medicine, v. 389, p. 589-601, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194.

ARBER, D. A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias. Blood, v. 140, n. 11, p. 1200-1228, 2022.

BLÜMCKE, I. et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 1648-1656, 2017.

CARLSON, M. L.; LINK, M. J. Vestibular Schwannomas. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 1335-1348, 2021.

GREENBERG, M. S. Handbook of Neurosurgery. 10. ed. New York: Thieme, 2023.

GREENBERG, P. L. et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood, v. 120, n. 12, p. 2454-2465, 2012.

GROMMES, C.; DEANGELIS, L. M. Primary CNS Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, v. 35, n. 21, p. 2410-2418, 2017.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins e Cotran: Patologia — Bases Patológicas das Doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

LAUFER, I. et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. The Oncologist, v. 18, n. 6, p. 744-751, 2013.

LAWTON, C. D. et al. Intramedullary spinal cord tumors: a review of current and future treatment strategies. Neurosurgical Focus, v. 39, 2015.

LE RHUN, E. et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis. Annals of Oncology, v. 28, supl. 4, 2017.

LEWIS, P. W. et al. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma. Science, v. 340, p. 857-861, 2013.

LONGO, D. L. et al. Medicina Interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.

LOPES, A. C. Tratado de Clínica Médica. 3. ed. São Paulo: Roca, 2016.

LOUIS, D. N. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncology, v. 23, n. 8, p. 1231-1251, 2021.

MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M. Neuroanatomia Funcional. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.

MELMED, S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. New England Journal of Medicine, v. 382, p. 937-950, 2020.

MOLINARO, A. M. et al. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. Nature Reviews Neurology, v. 15, p. 405-417, 2019.

MÜLLER, H. L. et al. Craniopharyngioma. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 75, 2019.

NORTHCOTT, P. A. et al. Medulloblastoma. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 11, 2019.

NORTHRUP, H. et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance Recommendations. Pediatric Neurology, v. 123, p. 50-66, 2021.

OSBORN, A. G.; HEDLUND, G. L.; SALZMAN, K. L. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. American Journal of Hematology, v. 99, n. 9, 2024.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

SCHWARTZENTRUBER, J. et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. Nature, v. 482, p. 226-231, 2012.

SWERDLOW, S. H. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. ed. rev. Lyon: IARC, 2017.

TEFFERI, A.; BARBUI, T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology, v. 95, n. 12, 2020.

CAPÍTULO 5

Anemias

NESTE CAPÍTULO seremos mais técnicos, e ao abordar as anemias vou aproveitar para detalhar antes a importância das vitaminas, porque é impossível entender por que uma anemia produz sintoma neurológico sem entender o que falta na célula. Falaremos primeiro da ação de cada vitamina e, depois de detalhar a função específica de cada uma, trataremos das anemias que podem ser desenvolvidas ou adquiridas e que têm capacidade de afetar o sistema nervoso central.

Antes de começar, vale estabelecer por que este capítulo existe em um livro de neurologia, porque a resposta não é óbvia. A anemia afeta o sistema nervoso por quatro mecanismos completamente distintos, e é essa divisão que organiza tudo o que vem a seguir. O primeiro é a hipóxia tecidual: menos hemoglobina significa menos oxigênio entregue ao órgão que menos tolera privação. O segundo é a falta do cofator em si: a mesma vitamina que faltava para produzir a hemácia falta também para sintetizar mielina, neurotransmissor ou ATP no neurônio, e nesses casos a anemia é apenas o sintoma mais fácil de medir de uma carência que já está lesando o nervo. O terceiro é mecânico: a medula óssea que se expande para compensar a anemia invade o canal vertebral e comprime a medula espinhal. E o quarto é vascular: a hemácia deformada ou o estado inflamatório crônico oclui microvasos cerebrais. Quatro mecanismos, quatro conjuntos de doenças, e o exame que os separa é o hemograma somado ao exame neurológico.

APROFUNDANDO *Como ler um hemograma em trinta segundos*

O volume corpuscular médio é o primeiro número a olhar, porque ele divide as anemias em três grupos que apontam para mecanismos diferentes.

Microcítica, com volume abaixo de oitenta femtolitros: o problema está na produção de hemoglobina. As causas são deficiência de ferro, que é de longe a mais comum, talassemias, anemia sideroblástica — incluindo a induzida por chumbo, como vimos no capítulo 3 — e a anemia de doença crônica, que pode ser normocítica ou microcítica.

Normocítica, entre oitenta e cem: aqui o segundo número decide, e ele é a contagem de reticulócitos, que mede se a medula está respondendo. Reticulócitos altos indicam que a medula funciona e que a perda está fora dela, ou seja, hemorragia ou hemólise. Reticulócitos baixos indicam que a própria medula falhou, e aí entram aplasia, infiltração neoplásica, mielodisplasia, doença renal crônica com deficiência de eritropoetina e as doenças inflamatórias.

Macrocítica, acima de cem: o problema está na síntese de DNA ou na membrana. As causas megaloblásticas são deficiência de B12 e de folato, e fármacos que interferem no folato, como metotrexato, hidroxiureia e antirretrovirais. As não megaloblásticas são alcoolismo, hipotireoidismo, hepatopatia e mielodisplasia.

Complete com três exames que resolvem a maior parte dos casos: ferritina e saturação de transferrina, para o estoque de ferro; desidrogenase láctica, bilirrubina indireta e haptoglobina,

para hemólise, sendo a haptoglobina baixa o marcador mais específico; e o esfregaço de sangue periférico, que é o exame mais subestimado da medicina e que enxerga o que nenhum contador automático enxerga — hemácias em foice, em alvo, esquizócitos, pontilhado basófilo, neutrófilos hipersegmentados, corpos de Howell-Jolly e hemácias em lágrima, cada um deles apontando para um diagnóstico específico.

AS VITAMINAS E O SISTEMA NERVOSO

Vitamina B1, a tiamina

Podemos dizer que é o combustível geral do sistema nervoso central. A tiamina é convertida em pirofosfato de tiamina, um cofator obrigatório para três complexos enzimáticos cruciais: a piruvato desidrogenase, que insere o piruvato no ciclo de Krebs; a alfacetoglutarato desidrogenase, dentro do próprio ciclo; e a transcetolase, da via das pentoses-fosfato.

Cascata fisiopatológica da deficiência: sem B1, as células de altíssima demanda metabólica, ou seja, neurônios e cardiomiócitos, perdem a capacidade de produzir ATP por fosforilação oxidativa. O acúmulo de piruvato e de lactato gera acidose tecidual local. No encéfalo, ocorre falência das bombas de sódio e potássio, levando a edema citotóxico, influxo de cálcio e morte neuronal por excitotoxicidade — exatamente a cascata detalhada no capítulo 2. A deficiência cursa com a encefalopatia de Wernicke, cujo mecanismo já discutimos: lesão simétrica com necrose por falência energética nos corpos mamilares, no tálamo medial e no assoalho do quarto ventrículo, manifestando a tríade clássica de ataxia, confusão mental e oftalmoplegia.

Vale acrescentar a manifestação cardíaca, que é frequentemente esquecida e que compartilha exatamente o mesmo mecanismo: o beribéri. Na forma seca, predomina a polineuropatia sensitivo-motora distal, com parestesias em queimação nos pés, arreflexia e fraqueza. Na forma úmida, predomina a insuficiência cardíaca de alto débito, com vasodilatação periférica intensa, taquicardia, edema e congestão — e a lógica é a mesma dos neurônios: o cardiomiócito e a musculatura lisa vascular, sem ATP, perdem a capacidade de manter tônus. É um dos poucos tipos de insuficiência cardíaca que reverte em horas com a reposição de uma vitamina.

Vitamina B3, a niacina

É a precursora direta das coenzimas NAD+ e NADH, que funcionam como os principais transportadores de elétrons nas reações de catabolismo, ou seja, na glicólise, na oxidação de ácidos graxos e no ciclo de Krebs. Vale uma precisão sobre a explosão respiratória do macrófago: o cofator dessa reação é o NADPH, e não o NADH — o NADPH é produzido pela via das pentoses-fosfato, que também depende de niacina para formar o NADP+ que será reduzido. Ou seja, a niacina participa, mas por outra via.

Além disso, o NAD+ é consumido pela enzima PARP durante o reparo de quebras do DNA, e por enzimas de remodelamento da cromatina. Daí a afirmação, que precisa ser feita com cautela, de que a niacina participa da manutenção da integridade genômica: ela é substrato do sistema de reparo, e não um agente antineoplásico. A carência crônica paralisa a respiração celular, e os tecidos com altíssima taxa de renovação — pele e trato gastrointestinal — sofrem apoptose em massa por incapacidade de divisão e de reparo, enquanto no sistema nervoso a falta de ATP gera disfunção sináptica cortical difusa.

As manifestações clínicas compõem a pelagra, tradicionalmente resumida na doença dos três dês. Dermatite: lesões hiperqueratósicas, simétricas e bem delimitadas em áreas expostas ao sol, com o clássico colar de Casal no pescoço, geradas pela incapacidade de reparar o dano actínico induzido pela radiação ultravioleta. Diarreia: atrofia severa das vilosidades absortivas intestinais por falha na renovação epitelial, com glossite e estomatite associadas. Demência: encefalopatia subaguda com perda neuronal cortical progressiva, insônia, irritabilidade e quadros psicóticos. E vale acrescentar o quarto dê, que fecha a sequência quando não tratada: a morte.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Onde procurar pelagra hoje*

A pelagra por dieta pobre em milho sem tratamento alcalino é hoje incomum, mas a deficiência de niacina continua existindo em contextos específicos que valem conhecer.

Alcoolismo crônico, que é a causa mais frequente em nosso meio, pela combinação de dieta pobre, má absorção e prejuízo na conversão. Anorexia nervosa e desnutrição grave. Síndromes de má absorção, como doença de Crohn e pós-cirurgia bariátrica. Uso de isoniazida, que interfere na via da vitamina B6 e, por consequência, na conversão de triptofano em niacina. Doença de Hartnup, que é um defeito hereditário no transporte de aminoácidos neutros, incluindo o triptofano. E a síndrome carcinoide, por um mecanismo elegante: o tumor desvia o triptofano em grande escala para a produção de serotonina, esgotando o substrato disponível para a síntese de niacina.

Esse último ponto conecta com o capítulo 1.2: cerca de metade da niacina do organismo não vem da dieta, ela é sintetizada a partir do triptofano pela via das quinureninas. Ou seja, qualquer condição que desvie o triptofano — inflamação crônica com indução da IDO, tumor carcinoide — reduz simultaneamente a serotonina e a niacina. É a mesma via, com dois produtos, e a competição entre eles explica manifestações aparentemente desconexas.

No exame físico, procure: lesões cutâneas simetricamente distribuídas em dorso das mãos, antebraços, face e pescoço, com aspecto de queimadura solar que evolui para descamação e hiperpigmentação escura; língua vermelho-vivo, lisa e dolorosa; queilite; diarreia crônica; e alteração cognitiva com desatenção e alteração de comportamento. A resposta à reposição é rápida e é, na prática, confirmatória.

Vitamina B6, a piridoxina

É a linha de montagem dos neurotransmissores. Sua forma ativa é o fosfato de piridoxal, cofator essencial para transaminações, descarboxilações e racemizações de aminoácidos. É o cofator obrigatório da descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos, que sintetiza dopamina e serotonina a partir dos seus precursores, e da glutamato descarboxilase, que converte o glutamato excitatório no neurotransmissor inibitório GABA. É também cofator da ALA-sintase, primeira enzima da síntese do heme, e das enzimas da via de transulfuração.

A falta de B6 faz com que a taxa de conversão de glutamato em GABA despenque no córtex cerebral. O encéfalo perde o seu principal freio inibitório químico, e o resultado é um estado de hiperexcitabilidade de membrana que se manifesta clinicamente por crises epilépticas refratárias, especialmente em neonatos. Adicionalmente, ocorre acúmulo de homocisteína sérica por bloqueio da via de transulfuração para cisteína, e já discutimos os problemas da homocisteína no capítulo sobre encefalopatias, na seção da deficiência de B12.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A crise epiléptica que só responde a uma vitamina*

Existe uma entidade que todo médico deveria conhecer porque ela transforma um prognóstico catastrófico em uma vida normal: a epilepsia dependente de piridoxina. Trata-se de um erro inato do metabolismo em que o recém-nascido apresenta crises convulsivas nas primeiras horas ou dias de vida, absolutamente refratárias a todos os anticonvulsivantes disponíveis, e que cessam de forma dramática, em minutos, com a administração intravenosa de piridoxina.

Por isso a regra prática: em todo neonato com crises refratárias de causa não esclarecida, a piridoxina intravenosa deve ser administrada como teste terapêutico, sob monitorização, antes de se concluir que o quadro é intratável. É uma das poucas intervenções em neurologia com relação custo-benefício dessa magnitude.

Do outro lado, a B6 é também um exemplo de vitamina cuja toxicidade importa. O excesso, tipicamente por suplementação em doses altas e prolongadas, causa neuropatia sensitiva pura, com parestesias, perda de propriocepção e ataxia sensitiva, por lesão do gânglio da raiz dorsal — ou seja, a mesma vitamina produz epilepsia por falta e neuropatia por excesso.

Situações a lembrar: uso de isoniazida, que se liga à piridoxina e a inativa, sendo essa a razão pela qual a suplementação é rotineira no tratamento da tuberculose, e cuja intoxicação aguda causa crises refratárias tratadas justamente com piridoxina em dose alta; uso de penicilamina e de hidralazina; alcoolismo; e diálise.

Vitaminas B9 e B12, o folato e a cobalamina

Ambas atuam em sintonia na síntese de DNA e na metilação de proteínas e lipídios estruturais do encéfalo, e a diferença entre elas é o que explica por que uma causa defeito de fechamento do tubo neural e a outra causa lesão medular.

O folato atua diretamente na transferência de unidades de um carbono para as bases púricas e pirimídicas, sendo essencial para a síntese de timidina. Sua falta interrompe a mitose, causando anemia megaloblástica e defeitos de fechamento do tubo neural — daí a importância da suplementação periconcepcional, que precisa começar antes da concepção, porque o tubo neural se fecha por volta da quarta semana de gestação, frequentemente antes de a mulher saber que está grávida.

A B12 tem duas funções, como detalhamos no capítulo 3: é cofator da metionina sintase, junto com o folato, e da metilmalonil-CoA mutase. A deficiência funcional dessas vias eleva o ácido metilmalônico e pode comprometer a mielinização por mecanismos multifatoriais; o ácido metilmalônico é um marcador laboratorial útil, mas a neurotoxicidade da deficiência de B12 não deve ser atribuída exclusivamente a ele. Para mais detalhes sobre a lesão causada pela falta de B12, vale retornar ao capítulo sobre encefalopatias.

Critério diagnóstico atualizado: a diretriz NICE NG239 de 2024 recomenda não afastar deficiência de vitamina B12 apenas pela ausência de anemia ou macrocitose. Nos casos com valores limítrofes e suspeita clínica, o ácido metilmalônico pode ajudar, interpretado pelo intervalo do laboratório e pela função renal; manifestações neurológicas importantes podem justificar reposição antes de completar toda a investigação (NICE, 2024).

APROFUNDANDO *A armadilha do folato, ou por que a ordem da reposição importa*

Existe um mecanismo bioquímico que explica o erro clínico mais grave dessa dupla, e ele se chama armadilha do metiltetra-hidrofolato.

O folato circula no plasma predominantemente na forma de 5-metiltetra-hidrofolato. Para ser utilizado na síntese de DNA, ele precisa doar aquele grupo metil e voltar à forma tetra-hidrofolato. E existe uma única reação no organismo capaz de retirar esse metil: a reação da metionina sintase, que transfere o grupo do folato para a homocisteína, formando metionina. Essa reação depende de B12.

Sem B12, portanto, o folato fica preso na forma metilada. Ele está presente em quantidade normal no sangue, mas é metabolicamente inútil, porque não consegue se desfazer do metil e voltar ao ciclo. O resultado é que a deficiência de B12 produz uma deficiência funcional de folato, e é por isso que as duas causam exatamente a mesma anemia megaloblástica.

Agora vem a consequência clínica. Se administramos folato a um paciente com deficiência de B12, fornecemos folato já reduzido, que entra direto na síntese de DNA sem depender da metionina sintase. A anemia melhora, o volume corpuscular normaliza, o paciente se sente melhor — e nada disso corrige a via do metilmalonato, que continua acumulando ácido metilmalônico e destruindo mielina. O paciente segue caminhando para uma degeneração medular irreversível com hemograma normal.

Daí a regra que não se negocia: diante de anemia megaloblástica, dose-se B12 antes de repor folato, e na dúvida reponha as duas. E diante de sintoma neurológico compatível com B12, não se espera a anemia para tratar, pelos motivos já discutidos no capítulo 3.

Vitamina C, o ácido ascórbico

Funciona como agente redutor, ou seja, doador de elétrons, e sua função mais nobre é manter o íon ferro no estado reduzido dentro das enzimas prolil e lisil hidroxilases. Essas enzimas modificam os resíduos de prolina e de lisina na cadeia de pró-colágeno, permitindo o entrelaçamento e a estabilização mecânica da tripla hélice.

Cascata fisiopatológica da deficiência, o escorbuto: sem hidroxilação, as cadeias de colágeno produzidas pelos fibroblastos são termolábeis e desmoronam estruturalmente. A matriz extracelular perde resistência mecânica, e o endotélio capilar e as membranas basais vasculares tornam-se extremamente frágeis, propensos a rupturas espontâneas sob pressão hidrostática normal. O resultado são hemorragias perifoliculares, com petéquias de disposição característica ao redor dos folículos pilosos, sangramento gengival maciço com gengiva hipertrófica e friável, hemartrose, hematomas subperiósteos dolorosos e falha de cicatrização, com reabertura de feridas já cicatrizadas.

Vale acrescentar duas conexões de relevância hematológica e neurológica. A primeira é que a vitamina C reduz o ferro da forma férrica para a ferrosa no lúmen intestinal, que é a forma absorvível — razão pela qual a sua deficiência contribui para anemia ferropriva, e razão pela qual se recomenda tomar sulfato ferroso com suco de laranja e não com leite ou chá. A segunda é que ela é cofator da dopamina beta-hidroxilase, a enzima que converte dopamina em noradrenalina, o que explica parte da fadiga e da apatia do escorbuto.

Vitamina A, o retinol

Possui dois destinos moleculares. No sistema visual, converte-se em 11-cis-retinal, que se liga à opsina para formar a rodopsina nos bastonetes. Nos tecidos periféricos, converte-se em ácido retinoico, que se liga a receptores nucleares atuando como fator de transcrição para a diferenciação de células epiteliais.

Cascata fisiopatológica da deficiência no olho: sem 11-cis-retinal não há rodopsina funcional, e a luz não consegue desencadear a cascata de fototransdução. Vale precisar essa cascata, porque ela é contraintuitiva: no escuro, o fotorreceptor está despolarizado e liberando glutamato continuamente; a luz ativa a rodopsina, que ativa a transducina, que ativa uma fosfodiesterase, que degrada o GMP cíclico, fechando canais de sódio e hiperpolarizando a célula. Ou seja, o sinal luminoso é um sinal de hiperpolarização e de redução da liberação de neurotransmissor — o fotorreceptor não gera potencial de ação, ele modula a sua liberação tônica de glutamato. Sem retinal, essa modulação não ocorre em baixa luminosidade, e o resultado é a cegueira noturna, que é o sintoma mais precoce da deficiência.

No epitélio: sem o sinal do ácido retinoico, o epitélio colunar secretor de muco dos tratos respiratório, ocular e gastrointestinal sofre metaplasia escamosa queratinizante. O epitélio torna-se seco, espessado e perde os cílios e o muco protetor. Nos olhos isso causa xeroftalmia e as manchas de Bitot, que são placas espumosas acinzentadas na conjuntiva, evoluindo para ceratomalácia e cegueira irreversível; nas vias aéreas, elimina a depuração mucociliar, favorecendo infecções bacterianas graves — e é por isso que a suplementação de vitamina A reduz a mortalidade do sarampo e das pneumonias na infância em populações carentes.

Vitamina D, o calcitriol

A vitamina D3, o colecalciferol, após hidroxilação hepática pela 25-hidroxilase e renal pela 1-alfa-hidroxilase, torna-se o hormônio ativo calcitriol. Ele viaja até o núcleo dos enterócitos e estimula a transcrição de proteínas de transporte de cálcio, como a calbindina, aumentando a absorção intestinal de cálcio e de fósforo.

Cascata fisiopatológica da deficiência: sem calcitriol, a absorção intestinal de cálcio despenca. A queda do cálcio ionizado dispara a secreção crônica de paratormônio, que ativa osteoclastos para reabsorver matriz óssea e aumenta a excreção renal de fosfato, na tentativa de normalizar o cálcio sérico. O resultado laboratorial característico é cálcio normal ou pouco baixo, fósforo baixo, fosfatase alcalina alta e paratormônio alto — e reconhecer esse padrão é o que diferencia a deficiência de vitamina D de um hipoparatireoidismo, em que o paratormônio está baixo.

Manifestações clínicas: no raquitismo da criança, há falha de mineralização do osteoide nas placas de crescimento epifisárias, resultando em ossos moles que se curvam sob o peso do corpo, com alargamento das junções costocondrais formando o rosário raquítico, craniotabes, atraso no fechamento das fontanelas, alargamento de punhos e tornozelos, e deformidade em varo ou valgo dos membros inferiores. Na osteomalácia do adulto, a matriz de colágeno nova não consegue ser mineralizada com hidroxiapatita, gerando dor óssea difusa, fraqueza muscular proximal com dificuldade para levantar de cadeira e subir escada, marcha anserina e fragilidade a fraturas.

Do ponto de vista neurológico, dois pontos merecem registro. O primeiro é a hipocalcemia sintomática, que produz parestesias periorais e de extremidades, tetania, espasmo carpopedal,

laringoespasmo, crises convulsivas e os sinais de Chvostek, que é a contração da face à percussão do nervo facial, e de Trousseau, que é o espasmo carpopedal induzido pela insuflação do manguito — e o mecanismo, como vimos no capítulo 1.5, é o aumento da excitabilidade de membrana pela retirada da estabilização que o cálcio extracelular exerce sobre os canais de sódio. O segundo é a miopatia proximal, que é causa tratável e frequentemente confundida com doença neuromuscular primária.

Vitamina E, o alfa-tocoferol

É um dos antioxidantes mais importantes do organismo, e o principal antioxidante lipossolúvel das membranas — e aqui cabe uma correção: a glutationa, que é o principal antioxidante do compartimento aquoso intracelular, não é subproduto da B12. Ela é sintetizada a partir da cisteína, que vem da via de transulfuração dependente de vitamina B6, a partir da homocisteína. A deficiência de B12 acumula o substrato dessa via, mas não é ela que fornece a glutationa.

A vitamina E se aloja fisicamente no interior hidrofóbico das bicamadas lipídicas, com concentração especial na mielina e nas membranas dos eritrócitos, interceptando e neutralizando radicais livres antes que destruam os ácidos graxos poli-insaturados da membrana — ou seja, ela interrompe a reação em cadeia da peroxidação lipídica, doando um elétron ao radical e se tornando um radical estável e pouco reativo, que é depois regenerado pela vitamina C.

Cascata fisiopatológica da deficiência: sem vitamina E, o estresse oxidativo basal promove peroxidação lipídica em cadeia nas membranas das células com alta exposição ao oxigênio ou alta atividade elétrica. As consequências são duas. A primeira é hemólise, por fragilidade oxidativa da membrana do eritrócito, gerando anemia hemolítica — particularmente relevante no prematuro. A segunda é a ataxia espinocerebelar, por destruição progressiva dos axônios de grande calibre dos cordões posteriores e dos tratos espinocerebelares, mimetizando o padrão neurológico da ataxia de Friedreich e da deficiência de B12, porém com níveis normais de ácido metilmalônico e de homocisteína — e é justamente essa normalidade que permite fechar o diagnóstico.

As causas de deficiência de vitamina E são quase todas de má absorção de gordura, porque ela é lipossolúvel: colestase crônica, atresia de vias biliares, fibrose cística, insuficiência pancreática exócrina, ressecção intestinal extensa e, em sua forma genética, a abetalipoproteinemia e a deficiência isolada de alfa-tocoferol por mutação na proteína de transferência. Em qualquer paciente com ataxia progressiva e arreflexia sem causa definida, a dosagem de vitamina E é obrigatória, porque é uma das pouquíssimas ataxias degenerativas que estabilizam com reposição.

Vitamina K

Atua como cofator obrigatório da enzima gama-glutamil carboxilase. Essa enzima adiciona um grupo carboxila aos resíduos de ácido glutâmico dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, além das proteínas anticoagulantes C e S. A introdução do grupo carboxila confere carga negativa a essas proteínas, e essa carga permite que elas se liguem a íons de cálcio e, através do cálcio, se fixem aos fosfolipídios de membrana das plaquetas ativadas no sítio da lesão vascular, montando os complexos tenase e protrombinase. É por isso que dizemos que a vitamina K é pró-coagulante: ela viabiliza a ancoragem dos fatores à superfície plaquetária.

Cascata fisiopatológica da deficiência: sem vitamina K, os fatores II, VII, IX e X são sintetizados pelo fígado de forma incompleta, sendo conhecidos como proteínas induzidas pela ausência de vitamina K. Essas proteínas circulam no plasma mas são biologicamente inertes, por serem incapazes de se ligar ao cálcio e às plaquetas. O resultado é colapso da cascata de coagulação, com prolongamento marcante do tempo de protrombina — que se altera primeiro porque o fator VII tem a meia-vida mais curta — e depois do tempo de tromboplastina parcial, com sangramentos espontâneos.

Do ponto de vista neurológico, a manifestação mais temida é a doença hemorrágica do recém-nascido, cuja causa é dupla: baixa transferência placentária de vitamina K e ausência de microbiota colônica produtora nos primeiros dias de vida. A forma tardia, entre a segunda semana e o sexto mês, acomete preferencialmente lactentes em amamentação exclusiva sem profilaxia, e tem predileção assustadora pelo sistema nervoso central, apresentando-se como hemorragia intracraniana espontânea com alta mortalidade e sequela grave. É por isso que a administração de vitamina K a todo recém-nascido ao nascer é uma das intervenções profiláticas mais eficazes da medicina, e é por isso que a recusa dessa profilaxia é um problema clínico real.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Vitamina K no adulto: quem sangra e por quê*

Procure deficiência em: uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, que eliminam a flora produtora; colestase e obstrução biliar, porque sem bile não há absorção de vitamina lipossolúvel; síndromes de má absorção; nutrição parenteral sem suplementação; e hepatopatia, em que há tanto deficiência de absorção quanto falência de síntese.

Diferenciar deficiência de vitamina K de insuficiência hepática, que é um problema prático frequente: as duas alargam o tempo de protrombina. A chave é o fator V, que é sintetizado pelo fígado mas não depende de vitamina K. Se o tempo de protrombina está alargado e o fator V está normal, o problema é a vitamina; se o fator V também está baixo, há falência de síntese hepática. E o teste terapêutico confirma: a reposição de vitamina K corrige o tempo de protrombina em horas na deficiência, e não corrige na insuficiência hepática.

Conexão farmacológica que estrutura todo o assunto: a varfarina age inibindo a enzima que recicla a vitamina K, a epóxido redutase, e por isso ela reduz a carboxilação dos fatores. Daí decorrem três consequências clínicas. Primeira, o efeito demora dias a se instalar, porque depende do consumo dos fatores já carboxilados em circulação. Segunda, no início do tratamento pode haver um estado paradoxalmente pró-trombótico, porque as proteínas C e S, que são anticoagulantes e têm meia-vida curta, caem antes dos fatores pró-coagulantes — razão pela qual se faz sobreposição com heparina. Terceira, o antídoto é justamente a vitamina K, e nas hemorragias graves associa-se complexo protrombínico, que repõe os fatores já prontos. Essa farmacologia será retomada no capítulo 10.

AS ANEMIAS QUE AFETAM O SISTEMA NERVOSO

Agora que detalhamos as vitaminas, falaremos das principais anemias com capacidade de afetar o sistema nervoso central. Vale manter em mente a divisão em quatro mecanismos apresentada na abertura, porque cada entidade a seguir pertence a um deles — e é o mecanismo, e não o nome da anemia, que prevê o quadro neurológico.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O exame físico da anemia, que quase ninguém faz por completo*

Antes das entidades, vale um roteiro, porque a anemia é uma das condições em que o exame físico rende mais e é feito com menos cuidado.

Palidez: avalie em mucosa conjuntival, mucosa oral e leito unguial, e não na pele, que é enganosa por variação de pigmentação e de vasoconstrição. A palidez de palma de mão com sulcos igualmente pálidos sugere anemia importante.

Mãos e unhas: coiloníquia, que é a unha em colher, côncava e quebradiça, é sinal de ferropenia crônica; unhas de Terry, brancas com faixa distal, sugerem hepatopatia; hemorragias subungueais em farpa sugerem endocardite.

Boca e língua: glossite atrófica com língua lisa e dolorosa aponta para ferro, B12 ou folato; queilite angular, para ferro e riboflavina; hipertrofia gengival friável e sangrante, para escorbuto e para leucemia monocítica, como vimos no capítulo 4.1.

Olhos e pele: icterícia com tom limão em paciente pálido é a combinação clássica da hemólise e da eritropoese ineficaz; petéquias perifoliculares apontam escorbuto; pontos de sangramento em áreas de pressão apontam plaquetopenia.

Abdome e linfonodos: esplenomegalia aponta para hemólise crônica, hemoglobinopatia, doença mieloproliferativa e infiltração; hepatomegalia e linfonodomegalia orientam para causa infiltrativa.

Neurológico dirigido, que é o que interessa aqui: teste vibração e propriocepção separadamente do tato, procure Romberg, pesquise Babinski, avalie marcha e teste força proximal. Um paciente anêmico com Romberg positivo e Babinski presente tem, até prova em contrário, deficiência de B12 ou de cobre, e essa é uma investigação que não pode esperar a próxima consulta.

Anemia perniciosa e deficiência de B12

A ausência de B12 paralisa duas vias enzimáticas vitais nos neurônios e na glia. Primeiro, inibe a metionina sintase, impedindo a conversão de homocisteína em metionina, que é essencial para a metilação da proteína básica da mielina e para a formação de S-adenosilmetionina, o doador universal de grupos metil. Segundo, bloqueia a metilmalonil-CoA mutase, acumulando ácido metilmalônico. O ácido metilmalônico acumulado força a síntese de ácidos graxos anômalos de cadeia ramificada, que se incorporam à bainha de mielina e a tornam frágil e instável.

O resultado é a degeneração combinada subaguda, caracterizada pela desmielinização e destruição axonal progressiva dos funículos posteriores, que carregam propriocepção e vibração, e dos cordões laterais, onde corre o trato corticoespinhal, além de neuropatia periférica e comprometimento cognitivo que pode chegar à demência reversível. E vale reforçar o nome: combinada porque atinge duas vias medulares simultaneamente, e subaguda porque evolui em semanas a meses — não em horas, como um infarto, nem em anos, como uma degeneração hereditária.

Quanto à anemia perniciosa propriamente dita, ela é a causa autoimune da deficiência: anticorpos contra as células parietais gástricas e contra o fator intrínseco impedem a produção do transportador necessário para a absorção ileal da B12. A gastrite atrófica autoimune resultante produz três consequências que costumam ser esquecidas: acloridria, que por si só prejudica a absorção de ferro, podendo coexistir anemia ferropriva com macrocítica e mascarar as duas no

volume corpuscular médio; hipergastrinemia compensatória; e risco aumentado de tumor neuroendócrino gástrico e de adenocarcinoma gástrico, o que justifica vigilância endoscópica.

APROFUNDANDO *O cobre, o imitador perfeito da B12*

Existe uma deficiência que produz um quadro neurológico praticamente idêntico ao da B12 e que é sistematicamente esquecida: a deficiência de cobre.

O cobre é cofator de enzimas essenciais, entre elas a citocromo c oxidase da cadeia respiratória, a superóxido dismutase dependente de cobre e zinco, a dopamina beta-hidroxilase e a lisil oxidase, que faz as ligações cruzadas do colágeno e da elastina. Sua deficiência produz mieloneuropatia com degeneração dos cordões posteriores, indistinguível clinicamente da degeneração combinada subaguda, acompanhada de anemia, que pode ser microcítica, normocítica ou macrocítica, e de neutropenia — e a neutropenia é a pista que diferencia, porque a B12 não costuma cursar com ela.

As causas a procurar são muito específicas e todas iatrogênicas ou dietéticas: cirurgia bariátrica, sobretudo derivação gástrica, que é hoje a principal causa; nutrição parenteral prolongada sem suplementação; síndromes de má absorção; e a causa mais elegante de todas, o excesso de zinco. O zinco induz a síntese de metalotioneína no enterócito, e a metalotioneína tem afinidade muito maior pelo cobre do que pelo zinco: ela sequestra o cobre dentro da célula intestinal, que depois é descamada, impedindo a absorção. Ou seja, suplementação excessiva de zinco — inclusive em pastilhas de resfriado, em suplementos de academia e no uso de adesivos para prótese dentária, que contêm zinco em quantidade surpreendente — causa deficiência de cobre e mielopatia.

A regra prática que decorre disso: em todo paciente com quadro medular sugestivo de B12 e dosagem normal de B12, ou que não melhora com a reposição, dose-se cobre, ceruloplasmina e zinco. E em todo paciente pós-bariátrico com sintoma neurológico, essas dosagens fazem parte do painel obrigatório, ao lado de B12, B1 e vitamina E.

Anemia por deficiência de folato

O folato é o cofator essencial para a síntese de purinas e pirimidinas. No sistema nervoso adulto, sua deficiência grave mimetiza parcialmente a neurotoxicidade da B12 por interromper o ciclo de metilação, elevando os níveis de homocisteína. A hiper-homocisteinemia induz estresse oxidativo endotelial direto e ativa receptores NMDA de glutamato nos neurônios, gerando excitotoxicidade, disfunção cognitiva e polineuropatia axonal simétrica.

Vale uma ressalva na embriogênese: a falha de fechamento do tubo neural ocorre porque a escassez de folato impede a divisão celular rápida necessária no neuroectoderma durante a terceira e a quarta semanas de gestação. As consequências variam conforme o nível e o momento da falha, e as veremos em detalhe no capítulo 14 — da anencefalia, por falha de fechamento da extremidade cranial, à espinha bífida em seus vários graus, por falha da extremidade caudal.

Vale também distinguir, porque é uma diferença clinicamente decisiva: na deficiência de folato o quadro neurológico é predominantemente cognitivo e periférico, sem a degeneração medular combinada característica da B12, justamente porque a via do metilmalonato permanece intacta. É por isso que o ácido metilmalônico é o exame que separa as duas quando ambas as dosagens vitamínicas estão no limite: ele se eleva na deficiência de B12 e permanece normal na de folato, enquanto a homocisteína se eleva em ambas.

Causas a investigar: dieta pobre em vegetais folhosos, que é a mais comum, e cuja reserva corporal se esgota em poucos meses, diferente da B12, cuja reserva hepática dura anos; alcoolismo, que interfere na absorção e no ciclo êntero-hepático; gestação e lactação, por aumento da demanda; hemólise crônica e outras condições de alta renovação celular; doença celíaca e doença de Crohn; e fármacos antifolato, com destaque para metotrexato, trimetoprima, fenitoína, fenobarbital e sulfassalazina.

Anemia falciforme

Sob condições de hipóxia, desidratação, acidose ou febre, a hemoglobina mutante polimeriza-se em fibras rígidas, distorcendo o eritrócito no formato de foice. Essas células perdem a maleabilidade e expressam moléculas de adesão que aderem ao endotélio dos microvasos. Esse processo de vaso-oclusão ativa uma cascata inflamatória e pró-trombótica, colapsando o fluxo local — e há um agravante bioquímico: a hemólise intravascular libera hemoglobina livre no plasma, que sequestra o óxido nítrico, retirando o principal vasodilatador disponível justamente no momento em que o tecido mais precisa dele.

Fisiopatologicamente, isso desencadeia acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e hemorrágicos de repetição, infartos silenciosos na substância branca profunda e crises de dor excruciante por isquemia periosteal e óssea no crânio e na coluna. Vale detalhar o mecanismo do acidente vascular nessa doença, porque ele não é apenas microvascular: a agressão crônica do endotélio das artérias intracranianas de grande calibre produz hiperplasia intimal e estenose progressiva da carótida interna distal e das cerebrais média e anterior proximais, com formação de uma rede de colaterais frágeis na base do crânio — a chamada síndrome de moyamoya, cujo nome descreve o aspecto de fumaça dessas colaterais na angiografia. Ou seja, a criança com anemia falciforme tem doença de grande vaso, e não apenas de pequeno vaso.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A doença falciforme na neurologia: prevenir vale mais que tratar*

O acidente vascular cerebral é uma das complicações mais devastadoras da doença falciforme, com pico de incidência na primeira década de vida, e existe uma estratégia de prevenção comprovadamente eficaz que precisa ser conhecida.

Rastreio: doppler transcraniano anual em crianças com doença falciforme, medindo a velocidade de fluxo na cerebral média. Velocidades elevadas indicam estenose e identificam as crianças de altíssimo risco, nas quais o regime de transfusão crônica reduz drasticamente a incidência de acidente vascular. É um dos exemplos mais bem-sucedidos de rastreio em neurologia pediátrica — um exame não invasivo, indolor, sem radiação, que previne hemiplegia.

Infartos silenciosos: ocorrem em uma parcela substancial das crianças e, apesar do nome, não são inofensivos — associam-se a queda de desempenho escolar, déficit de atenção e maior risco de acidente vascular manifesto. A investigação com ressonância está indicada diante de qualquer queixa cognitiva ou escolar.

Outras manifestações neurológicas a procurar: cefaleia recorrente, que exige diferenciar migrânea de hipertensão intracraniana e de isquemia; crises convulsivas; hemorragia subaracnóidea por aneurismas, cuja prevalência é aumentada nessa população; trombose venosa cerebral; e compressão medular por hematopoese extramedular ou por infarto vertebral, com a vértebra em boca de peixe na radiografia.

Manejo da crise: hidratação, analgesia adequada — e vale registrar que a subtratamento da dor nesses pacientes é um problema documentado e grave —, oxigenação, aquecimento, tratamento de infecção desencadeante e, nas complicações graves como acidente vascular e síndrome torácica aguda, transfusão de troca. A hidroxiureia aumenta a hemoglobina fetal, que não participa da polimerização, e reduz crises e mortalidade.

E um ponto de imunologia que é neurológico por consequência: esses pacientes têm autoesplenectomia funcional por infartos esplênicos repetidos, e portanto são suscetíveis a bactérias encapsuladas. Isso os torna um grupo de altíssimo risco para meningite por pneumococo e por Haemophilus, o que justifica vacinação completa e profilaxia com penicilina na infância — assunto que retomaremos no capítulo 18.

Talassemia maior

A ausência ou a redução severa de cadeias beta da hemoglobina gera eritropoese ineficaz e hemólise maciça, porque as cadeias alfa em excesso, sem par, precipitam dentro do eritroblasto e o destroem antes de ele amadurecer. Para tentar compensar a anemia crônica extrema, o corpo dispara níveis massivos de eritropoetina, estimulando hiperplasia eritroide expansiva na medula óssea dos ossos planos e dos corpos vertebrais.

No crânio e na coluna, essa expansão destrói a camada cortical e invade o canal medular. O dano neurológico ocorre, portanto, por compressão medular extrínseca crônica, em que o próprio osso hiperplásico e os focos de hematopoese extramedular no espaço epidural esmagam mecanicamente a medula espinhal, gerando paraparesia espástica progressiva e déficit sensitivo com nível — o terceiro dos quatro mecanismos apresentados na abertura deste capítulo, e o único em que o tratamento é descompressão e transfusão, e não reposição de nutriente.

Os sinais externos dessa expansão medular são característicos e visíveis: na radiografia de crânio, o aspecto em cabelos em pé, produzido por trabéculas ósseas que se dispõem perpendicularmente à calota expandida; na face, a proeminência dos malares e o alargamento dos maxilares com má oclusão dentária, compondo a fácies conhecida como de esquilo; e ainda baixa estatura, atraso puberal e hepatoesplenomegalia volumosa.

Há um segundo mecanismo neurológico nessa doença, decorrente do tratamento: a sobrecarga de ferro. Cada transfusão acrescenta ferro que o organismo não tem como excretar, e o acúmulo lesa coração, fígado e glândulas endócrinas, produzindo hipogonadismo, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo e diabetes. O hipoparatireoidismo produz hipocalcemia com tetania e crises convulsivas, e o hipotireoidismo produz lentificação cognitiva — ambos manifestações neurológicas de causa endócrina secundária ao ferro. É por isso que a quelação de ferro é parte central do tratamento, e não um detalhe.

Anemia ferropriva grave

O ferro não serve apenas para carregar oxigênio na hemoglobina; ele é cofator obrigatório de enzimas mitocondriais da cadeia transportadora de elétrons, os citocromos, e da tirosina hidroxilase, que é a enzima limitante na síntese de dopamina. Na deficiência grave e crônica, mesmo antes da queda drástica da hemoglobina, ocorre disfunção metabólica nos núcleos da base. A depleção de ferro altera a densidade e a função dos receptores D2 de dopamina no estriado, desregulando as vias motoras e sensitivas subcorticais.

É essa disfunção dopaminérgica central que dispara a fisiopatologia da síndrome das pernas inquietas, e também as alterações cognitivo-comportamentais: alotriofagia, que é a vontade irresistível de ingerir substâncias não alimentares como terra, gelo, papel ou gesso, mesmo sabendo que não deveria; déficit de atenção; e irritabilidade. Vale destacar que o subtipo mais característico da ferropenia é a pagofagia, ou seja, a compulsão específica por gelo, que é tão associada a essa deficiência que a sua presença deve motivar dosagem de ferritina.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Pernas inquietas: a síndrome que se trata dosando ferritina*

A síndrome das pernas inquietas é subdiagnosticada, frequentemente tratada como ansiedade ou insônia primária, e tem uma causa tratável identificável em boa parte dos casos.

Os quatro critérios essenciais, que devem ser perguntados nessa ordem: urgência de mover as pernas, geralmente acompanhada de sensação desagradável e difícil de descrever, que o paciente chama de formigamento, inquietação ou de uma coceira por dentro; a urgência piora no repouso e na inatividade; melhora, ao menos parcialmente, com o movimento; e piora à noite ou ocorre exclusivamente à noite. Esse último critério é o que mais diferencia de neuropatia e de insuficiência venosa.

Consequência clínica principal: insônia de início do sono, com sonolência diurna, prejuízo de humor e de desempenho. E há uma associação frequente com os movimentos periódicos de membros durante o sono, relatados pelo parceiro como chutes repetidos, que fragmentam o sono sem que o paciente perceba.

Investigação obrigatória: ferritina e saturação de transferrina. E aqui está o ponto mais importante e mais esquecido: nessa síndrome, o alvo de ferritina é bem mais alto que o considerado normal para a população geral, porque o que importa é o ferro disponível no sistema nervoso central e não o estoque sistêmico — valores considerados aceitáveis em um hemograma podem ser insuficientes para o estriado. A reposição de ferro, oral ou intravenosa conforme o caso, resolve ou melhora substancialmente uma parcela relevante dos pacientes, sem necessidade de qualquer fármaco dopaminérgico.

Complete a investigação com função renal, porque a doença renal crônica é causa frequente, glicemia, função tireoidiana, e revisão de medicamentos — antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, antipsicóticos, antieméticos antidopaminérgicos e anti-histamínicos são precipitantes clássicos. E investigue gestação, em que a síndrome é comum e transitória.

Anemia da doença crônica

Citocinas inflamatórias sistêmicas, como IL-6, IL-1 e TNF-alfa, estimulam o fígado a produzir hepcidina, um hormônio que degrada a ferroportina — o único canal de saída de ferro da célula. O efeito é duplo e coerente: bloqueia a absorção intestinal, porque o ferro absorvido não consegue sair do enterócito, e aprisiona o ferro dentro dos macrófagos do sistema reticuloendotelial, que normalmente o reciclariam das hemácias velhas. O resultado é um paciente com estoque de ferro normal ou aumentado e, simultaneamente, ferro indisponível para a eritropoese — um quadro de sequestro, e não de falta.

Vale entender por que esse mecanismo existe, porque ele é uma defesa e não um defeito: bactérias e fungos dependem de ferro para proliferar, e esconder o ferro é uma estratégia antimicrobiana antiga e eficaz. O preço é a anemia. É por isso que repor ferro nesse contexto é ineficaz e potencialmente prejudicial, e é por isso que o tratamento é o da doença de base.

Esse estado inflamatório persistente quebra também a homeostase do ferro cerebral. Paralelamente, as mesmas citocinas atuam sobre o endotélio cerebral e ativam a micróglia. A micróglia ativada passa a consumir o oxigênio local, já escasso pela anemia, para produzir espécies reativas de nitrogênio e de oxigênio. O resultado é uma encefalopatia inflamatória subclínica, manifestada como fadiga central extrema e lentificação do processamento cognitivo — e vale somar a esse mecanismo o desvio do triptofano para a via das quinureninas pela indução da IDO, já detalhado no capítulo 1.2, que reduz serotonina e acumula ácido quinolínico excitotóxico.

APROFUNDANDO *Ferro sequestrado ou ferro ausente: o exame que decide*

Diferenciar anemia ferropriva de anemia de doença crônica é um dos problemas práticos mais frequentes, porque as duas podem ser microcíticas e frequentemente coexistem. A distinção se faz por três parâmetros.

Ferritina: baixa na ferropenia verdadeira, normal ou alta na doença crônica, porque a ferritina é também um reagente de fase aguda e sobe com a inflamação. É por isso que uma ferritina normal não exclui ferropenia em paciente inflamado, e é por isso que se usa um ponto de corte mais alto nesse contexto.

Capacidade total de ligação do ferro, ou transferrina: alta na ferropenia, porque o fígado produz mais transportadores tentando captar o pouco ferro disponível; baixa ou normal na doença crônica, porque a transferrina é uma proteína de fase aguda negativa e cai com a inflamação. Esse parâmetro é o que mais confiavelmente separa as duas.

Receptor solúvel de transferrina: elevado na ferropenia e normal na doença crônica, e por não ser influenciado pela inflamação, é o exame mais útil quando as duas coexistem.

E existe um critério prático definitivo quando a dúvida persiste: a resposta à reposição. Na ferropenia, os reticulócitos sobem em uma semana e a hemoglobina em duas a quatro; na doença crônica, não há resposta. O que nunca se deve fazer é aceitar o diagnóstico de anemia de doença crônica sem procurar a doença — porque anemia inflamatória em paciente sem diagnóstico é, com frequência, a primeira manifestação de neoplasia oculta, tuberculose ou doença autoimune.

DUAS ANEMIAS HEMATOLÓGICAS DE URGÊNCIA NEUROLÓGICA

Para fechar o capítulo, vale acrescentar duas condições hematológicas que não constavam da lista original e que precisam estar aqui, porque em ambas a manifestação neurológica é frequentemente o primeiro sinal e o atraso no diagnóstico custa a vida do paciente.

Púrpura trombocitopênica trombótica

É a emergência hematológica com maior relevância neurológica direta. O mecanismo é preciso e elegante: existe uma enzima plasmática, a ADAMTS13, cuja função é clivar os multímeros ultragrandes do fator de von Willebrand que o endotélio libera. Sem essa clivagem, os multímeros permanecem gigantes e extraordinariamente adesivos, formando trombos plaquetários espontâneos na microcirculação. Na forma adquirida, autoanticorpos inibem a enzima; na hereditária, há deficiência congênita.

Esses microtrombos produzem dois efeitos simultâneos. Primeiro, isquemia em múltiplos órgãos, com predileção marcante pelo encéfalo e pelos rins. Segundo, hemólise mecânica: as

hemácias que passam pela rede de fibrina e de plaquetas são literalmente cortadas, gerando os esquizócitos, que são fragmentos de hemácia visíveis no esfregaço e que dão nome ao quadro de anemia hemolítica microangiopática.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A pêntade que não se espera completar*

Classicamente, a púrpura trombocitopênica trombótica é descrita por cinco elementos: anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, alteração neurológica, insuficiência renal e febre. Mas a pêntade completa está presente em uma minoria — e esperar por ela é o erro que mata.

O diagnóstico presuntivo se faz com apenas dois achados: anemia hemolítica com esquizócitos no esfregaço e plaquetopenia, sem outra causa que os explique. Isso é suficiente para iniciar tratamento.

As manifestações neurológicas são notavelmente variáveis e flutuantes, o que é a sua assinatura: cefaleia, confusão, alteração de comportamento, déficit focal transitório, afasia, crise convulsiva e coma, frequentemente mudando de um lado para o outro ao longo de horas, porque os microtrombos se formam e se desfazem em territórios diferentes. Um paciente com déficit focal migratório, plaquetopenia e anemia tem esse diagnóstico até prova em contrário.

Laboratório: hemoglobina baixa, esquizócitos no esfregaço, plaquetas baixas, desidrogenase láctica muito elevada, bilirrubina indireta alta, haptoglobina indetectável, reticulócitos altos e — o achado que confirma e que diferencia de coagulação intravascular disseminada — coagulograma normal, com tempo de protrombina e fibrinogênio preservados, porque aqui os trombos são de plaquetas e de fator de von Willebrand, e não de fibrina. Complete com dosagem de atividade de ADAMTS13 e pesquisa do inibidor, e teste de Coombs direto, que deve ser negativo, afastando hemólise autoimune.

Tratamento: plasmaférese de urgência, que remove os autoanticorpos e repõe a enzima, associada a corticoide e, hoje, a terapias específicas. E o erro terapêutico a evitar em absoluto: não transfundir plaquetas, salvo em sangramento com risco de vida, porque as plaquetas transfundidas alimentam a formação de novos trombos e podem precipitar deterioração neurológica e infarto.

Hemoglobinúria paroxística noturna

Fecho com uma anemia rara cuja principal causa de morte é neurológica e vascular. Trata-se de uma doença clonal adquirida da célula-tronco hematopoiética, em que uma mutação somática compromete a síntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol, a estrutura que fixa diversas proteínas à superfície celular. Duas dessas proteínas são reguladoras do complemento, e sem elas a hemácia fica desprotegida contra o ataque do próprio sistema complemento, sofrendo hemólise intravascular contínua.

As consequências são três. A primeira é a hemólise, com anemia, hemoglobinúria — clássica pela manhã, daí o nome, embora ela seja na verdade contínua — e fadiga desproporcional. A segunda é a nefropatia pelo ferro livre filtrado. E a terceira, que é a que traz essa doença para este livro, é a trombose: o consumo de óxido nítrico pela hemoglobina livre, a ativação plaquetária pelo complemento e a liberação de micropartículas produzem um estado pró-trombótico intenso, com predileção notável por territórios venosos incomuns. A trombose de veias hepáticas, ou síndrome de Budd-Chiari, e a trombose de seio venoso cerebral são apresentações características.

A regra prática que decorre disso, e que fecha a ponte com o capítulo 2: em todo paciente com trombose venosa cerebral de causa não esclarecida, sobretudo se houver anemia, hemólise ou citopenias associadas, a investigação deve incluir a pesquisa de clone por citometria de fluxo. É um diagnóstico raro, mas é um dos poucos em que existe tratamento específico com inibidor do complemento capaz de mudar radicalmente a história natural — e é um daqueles casos em que lembrar da doença é praticamente todo o mérito.

> **CONEXÃO** *Capítulos 3, 4 e 16*
>
> A degeneração combinada subaguda, a encefalopatia por deficiência de B12 e as encefalopatias nutricionais em geral foram detalhadas no capítulo 3. As anemias de origem medular — leucemias, mieloma, mielodisplasia e mielofibrose — e a compressão medular por infiltração neoplásica estão no capítulo 4.1. E a neuropatia periférica associada às deficiências de B1, B6, B12, E e cobre, com seus padrões eletroneuromiográficos, será desenvolvida no capítulo 16.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline NG239. Londres: NICE, 2024.

ALLEN, R. P. et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated consensus criteria. Sleep Medicine, v. 15, p. 860-873, 2014.

BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, v. 124, p. 2804-2811, 2014.

DEBAUN, M. R.; KIRKHAM, F. J. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. Blood, v. 127, p. 829-838, 2016.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

JOLY, B. S.; COPPO, P.; VEYRADIER, A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, v. 129, p. 2836-2846, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins e Cotran: Patologia — Bases Patológicas das Doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

LONGO, D. L. et al. Medicina Interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.

NEMETH, E.; GANZ, T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. Annual Review of Medicine, v. 74, p. 261-277, 2023.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

STABLER, S. P. Vitamin B12 deficiency. New England Journal of Medicine, v. 368, p. 149-160, 2013.

WARE, R. E. et al. Sickle cell disease. Lancet, v. 390, p. 311-323, 2017.

CAPÍTULO 6

Venenos e Acidentes

6.1 Animais

FALAREMOS DURANTE todo o capítulo 6 sobre venenos em geral, e ao tratar dos venenos de animais é comum ouvir que a maioria tem o mesmo tratamento. Vale começar corrigindo essa impressão, porque ela é perigosa: os soros são específicos, e administrar o soro errado não trata o paciente. Existem soros antibotrópico, anticrotálico, antilaquético, antielapídico, antiescorpiônico, antiaracnídico e antilonômico, além das combinações, e a escolha depende de identificar o agente pelo quadro clínico quando o animal não foi trazido — o que é a regra. Então a pergunta se inverte: justamente porque a conduta muda conforme o mecanismo, entender a fisiopatologia de cada veneno é o que permite escolher certo. E, para além disso, acredito que compreender esses mecanismos desenvolve um raciocínio clínico e uma visão integrada do corpo que é essencial para fechar diagnósticos complexos no futuro.

APROFUNDANDO *Cinco maneiras de desligar uma sinapse*

Antes de percorrer as espécies, vale montar a estrutura mental que organiza o capítulo inteiro, porque ela é mais útil que qualquer lista taxonômica. Toda neurotoxina animal ataca um destes cinco pontos.

Primeiro, destruição estrutural do terminal pré-sináptico: a fosfolipase A2 da crotoxina digere a membrana, e a alfa-latrotoxina abre poros nela. Caminhos moleculares diferentes, mesmo desfecho — o terminal esgota suas vesículas e é destruído, e a recuperação depende de crescimento de novos brotos axonais, o que leva semanas.

Segundo, bloqueio competitivo do receptor pós-sináptico: as alfa-neurotoxinas elapídicas disputam o sítio do receptor nicotínico com a acetilcolina, exatamente como o curare. Como é competição, aumentar a concentração de acetilcolina na fenda ajuda, e é por isso que só nesse grupo o anticolinesterásico tem algum papel.

Terceiro, hiperexcitação por retardo da inativação do canal de sódio: as toxinas de escorpião e de aranha armadeira impedem a comporta de inativação de fechar, e o canal dispara repetidamente. O resultado é descarga autonômica maciça, e não paralisia.

Quarto, bloqueio puro do canal de sódio: a tetrodotoxina e a saxitoxina tampam fisicamente o poro, e nada passa. O resultado é paralisia flácida com consciência preservada.

Quinto, perfuração inespecífica de membrana: as toxinas de cnidários não escolhem alvo, abrem poros em qualquer tecido excitável.

Repare que, entre o terceiro e o quarto grupo, o alvo molecular é exatamente o mesmo canal de sódio — e os quadros clínicos são opostos. É a diferença entre travar a comporta aberta e tampar o buraco. Guardar essa distinção vale mais do que decorar as oito espécies.

SERPENTES PEÇONHENTAS

Bothrops (jararaca, jararacuçu, urutu)

O veneno botrópico é o oposto conceitual dos que veremos a seguir: ele quase não é neurotóxico. Sua ação se organiza em três eixos.

O primeiro é proteolítico e inflamatório. Metaloproteinases dependentes de zinco degradam a matriz extracelular e a membrana basal dos capilares, e fosfolipases A2 destroem membranas celulares, gerando necrose tecidual, hemorragia local por ruptura da parede vascular e uma resposta inflamatória intensa.
É por isso que o acidente botrópico produz dor imediata, edema que progride por todo o membro, equimose, bolhas hemorrágicas e, nos casos graves, necrose com risco de amputação e síndrome compartimental.

O segundo é coagulante, e o mecanismo é elegante e contraintuitivo. O veneno contém enzimas tipo trombina e ativadores de protrombina e de fator X, que ativam a cascata de coagulação diretamente. Só que a fibrina formada por essas enzimas é anômala e mal polimerizada, sendo rapidamente removida pela fibrinólise. O resultado é um consumo maciço e contínuo de fibrinogênio sem que se formem trombos estáveis — ou seja, o veneno coagula tanto que o paciente fica incoagulável. É a chamada coagulopatia de consumo induzida por veneno, e é ela que explica o achado laboratorial que define o acidente: tempo de coagulação prolongado ou sangue incoagulável, com fibrinogênio indetectável, na ausência de plaquetopenia grave.

O terceiro é hemorrágico direto, pelas hemorraginas que rompem o endotélio, produzindo sangramento à distância — gengivorragia, epistaxe, hematúria, hematêmese e, o que traz esse veneno para um livro de neurologia, hemorragia intracraniana espontânea, que é a principal causa de morte por esse acidente.

Aplicação ao SUS: o PCDT brasileiro para acidentes ofídicos, publicado em 2026, orienta classificar a gravidade do acidente, identificar a síndrome clínica, administrar o soro específico quando indicado e vigiar coagulopatia, lesão renal e complicações sistêmicas. O exame do animal não deve atrasar o cuidado, e medidas nocivas como torniquetes e incisões devem ser evitadas; doses e esquemas dependem do protocolo vigente e do tipo de acidente; os casos escorpiônicos e de outras espécies exigem protocolos próprios (BRASIL, 2026).

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Acidente botrópico: o que examinar e o que pedir*

Identificação pelo quadro, que é o que se tem na prática: dor e edema local intensos e progressivos desde os primeiros minutos, com marca de duas presas, equimose, bolhas e sangramento pelo local da picada. Um acidente com sinais locais exuberantes é botrópico até prova em contrário.

Ao exame, meça e marque a circunferência do membro em pontos fixos, repetindo a cada duas horas, porque a progressão do edema é o melhor indicador de gravidade e de necessidade de mais soro. Avalie pulsos distais, enchimento capilar, dor ao estiramento passivo e tensão dos compartimentos, procurando síndrome compartimental. Procure sangramento em outros sítios: gengiva, narinas, urina, pele e sistema nervoso central — e qualquer cefaleia, rebaixamento ou déficit focal exige tomografia imediata.

Laboratório: o exame central e mais simples é o tempo de coagulação, que pode ser feito com um tubo seco à beira do leito e que orienta a dose de soro e o controle de resposta. Complete com hemograma, plaquetas, fibrinogênio, creatinina e potássio, porque a lesão renal aguda é complicação frequente, tanto por hipoperfusão quanto por deposição de fibrina glomerular.

Conduta: soro antibotrópico intravenoso, cuja dose depende da gravidade e não do peso do paciente — uma criança recebe a mesma quantidade de soro que um adulto, porque a dose neutraliza o veneno inoculado, e não o volume do paciente. Nunca faça torniquete, incisão, sucção ou aplicação de substâncias no local, práticas que agravam a lesão local sem qualquer benefício. Eleve o membro, faça analgesia adequada, atualize a profilaxia antitetânica e reavalie o tempo de coagulação em doze horas — se permanecer alterado, repita o soro.

Crotalus durissus, a cascavel

Aqui o mecanismo é o colapso da vesícula pré-sináptica. A crotoxina, principal componente do veneno crotálico, é uma neurotoxina pré-sináptica formada pela associação de uma fosfolipase A2, a crotoxina B, com uma proteína chaperona, a crotapotina. Ao se ligar à membrana do terminal axonal na junção neuromuscular, ela hidrolisa os fosfolipídios de membrana, desestabilizando-a e promovendo influxo descontrolado de cálcio para dentro do terminal.

Numa primeira fase, esse excesso de cálcio provoca liberação maciça de acetilcolina, e por isso alguns pacientes relatam fasciculações discretas nas primeiras horas. Mas essa fase é enganosa: o mesmo processo leva à depleção irreversível das vesículas sinápticas e à degeneração estrutural do terminal nervoso. Diferente de um bloqueio farmacológico reversível, aqui há destruição anatômica, e a recuperação depende de brotamento axonal, um processo que leva dias a semanas — e não de anticolinesterásicos.

Clinicamente, isso se traduz na fácies miastênica ou fácies neurotóxica de Rosenfeld: ptose palpebral bilateral, oftalmoplegia, diplopia, flacidez da musculatura facial e, nos casos graves, insuficiência respiratória por acometimento da musculatura intercostal e diafragmática. Some-se a ação miotóxica direta da crotoxina sobre a fibra muscular esquelética, responsável por rabdomiólise, mioglobinúria e risco de lesão renal aguda — um lembrete de que o mesmo veneno pode agredir o nervo e o músculo por vias distintas e simultâneas.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Cascavel: o acidente que se reconhece pelo rosto e pela urina*

O contraste com o botrópico é o que fecha o diagnóstico: aqui os sinais locais são discretos — dor leve, parestesia, edema mínimo, sem necrose — enquanto o quadro sistêmico é grave. Sinais locais pobres com paciente gravemente comprometido apontam para crotálico ou elapídico.

Procure ativamente a fácies neurotóxica, que é o achado semiológico mais característico: peça ao paciente que olhe para cima e observe a ptose bilateral, com o paciente franzindo a testa e elevando o queixo para compensar; teste a motricidade ocular buscando oftalmoparesia; observe o apagamento da mímica facial. Avalie disfagia, voz anasalada, força cervical — peça que levante a cabeça do travesseiro — e, o mais importante, a mecânica respiratória, com contagem em uma única expiração, uso de musculatura acessória e respiração paradoxal.

O segundo achado que fecha o quadro é a urina: escura, cor de coca-cola ou de chá forte, pela mioglobinúria da rabdomiólise. Vale a distinção laboratorial elegante — a fita reagente acusa sangue na urina, porque reage com o heme, mas a microscopia não mostra hemácias, e é essa dissociação que confirma mioglobinúria.

Laboratório: creatinoquinase muito elevada, com valores que podem passar de dezenas de milhares; desidrogenase láctica alta; potássio, fósforo e ácido úrico elevados pela lise muscular; cálcio baixo; creatinina e ureia para lesão renal; e tempo de coagulação, que pode estar alterado, embora de forma bem menos marcante que no botrópico.

Conduta: soro anticrotálico, hidratação vigorosa para prevenir a necrose tubular aguda pela mioglobina, com alcalinização urinária conforme protocolo, monitorização de potássio e de função renal, e suporte ventilatório quando houver insuficiência respiratória — que aqui é a causa direta de morte. Anticolinesterásico não tem papel, pelo motivo mecanístico já explicado.

Micrurus, as corais verdadeiras

O veneno elapídico ensina uma lição de farmacologia de receptor que vale carregar para a vida clínica: existem bloqueios competitivos e bloqueios estruturais, e eles respondem de forma completamente diferente ao tratamento. As toxinas de Micrurus atuam por dois mecanismos concomitantes. Primeiro, alfa-neurotoxinas pós-sinápticas competem diretamente com a acetilcolina pelo receptor nicotínico da placa motora, de forma análoga ao curare — um bloqueio competitivo, teoricamente reversível pelo aumento da concentração de acetilcolina na fenda. Segundo, fosfolipases A2 pré-sinápticas replicam o mecanismo já descrito para a crotoxina, promovendo dano estrutural irreversível ao terminal nervoso.

Essa dualidade explica por que a neostigmina pode oferecer benefício parcial e transitório no acidente elapídico, algo que não ocorre no crotálico. Clinicamente, chama atenção a rapidez de progressão: em poucas horas o paciente evolui de ptose discreta para disfagia, sialorreia e paralisia flácida ascendente, culminando em insuficiência respiratória. Como o veneno elapídico é pouco proteolítico, a dor e o edema local costumam ser mínimos — e um paciente com quadro sistêmico grave e sinais locais discretos deve sempre levantar a suspeita de acidente elapídico.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Coral: por que este é o acidente que mais exige antecipação*

O acidente elapídico é raro e é o mais perigoso pela combinação de dois fatores: a progressão é rápida e o quadro inicial é enganosamente benigno. Um paciente que chega andando, com uma marca discreta no dedo e quase nenhuma dor, pode estar em ventilação mecânica quatro horas depois.

Por isso a conduta é diferente de todos os outros acidentes: todo acidente elapídico confirmado ou fortemente suspeito é considerado grave por definição e recebe soro antielapídico imediatamente, sem esperar o aparecimento de sintomas. Não existe caso leve nessa categoria.

Ao exame, monitorize de forma seriada e documentada: abertura ocular e grau de ptose, motricidade ocular, força de fechamento palpebral, deglutição, acúmulo de saliva, voz, força cervical e padrão respiratório. Um sinal precoce e sensível é a incapacidade de manter a cabeça elevada do travesseiro.

Sobre a identificação do animal, vale conhecer a limitação da regra popular das cores: no Brasil existem corais verdadeiras e falsas corais com padrões de anéis muito variados, e a regra de

sequência de cores não é confiável em nosso território. Diante de uma serpente com anéis coloridos, a conduta segura é tratar como coral verdadeira até prova em contrário.

Suporte: intubação e ventilação mecânica precoces, antes da falência franca, porque a musculatura respiratória falha rapidamente. Com suporte adequado, o prognóstico é bom, já que a recuperação ocorre à medida que a toxina é neutralizada e o terminal se regenera.

ARACNÍDEOS E ESCORPIÕES

Tityus, os escorpiões

Enquanto os venenos ofídicos que vimos atuam por bloqueio, destrutivo ou competitivo, o veneno escorpiônico trabalha pelo mecanismo oposto: hiperexcitação. As toxinas de Tityus são peptídeos de baixo peso molecular que se ligam ao canal de sódio voltagem-dependente e retardam sua inativação. Na prática, o canal permanece aberto por mais tempo do que deveria, prolongando a despolarização da membrana e gerando disparos repetitivos do potencial de ação.

O resultado é liberação descontrolada de neurotransmissores em todo o sistema nervoso autônomo — simpático, parassimpático e medula adrenal simultaneamente. É esse tudo ao mesmo tempo que explica o quadro aparentemente contraditório do escorpionismo grave: sinais colinérgicos, com sudorese profusa, sialorreia, lacrimejamento, vômitos e bradicardia, coexistindo com sinais adrenérgicos, com taquicardia, hipertensão e agitação.

Nas crianças, a descarga catecolaminérgica maciça sobre o miocárdio pode gerar toxicidade miocárdica direta, evoluindo para edema agudo de pulmão e choque cardiogênico — não por falência estrutural da bomba, mas por toxicidade catecolaminérgica sobre um coração previamente saudável. Esse detalhe muda a lógica terapêutica: o suporte visa conter o excesso de estímulo adrenérgico e neutralizar o veneno, e não estimular uma bomba doente.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Escorpionismo: por que a criança é outro paciente*

Este é o acidente peçonhento que mais mata crianças no Brasil, e a diferença entre o adulto e a criança é o ponto central.

No adulto, a apresentação típica é dor local intensa e desproporcional, em queimação ou choque, irradiada, frequentemente com pouca ou nenhuma alteração visível no local — às vezes apenas um ponto de inoculação. Parestesia local e sudorese restrita ao membro completam o quadro, e a evolução costuma ser benigna com analgesia.

Na criança, especialmente abaixo dos sete anos, o mesmo veneno pode produzir quadro sistêmico grave em poucas horas. Procure ativamente, e reavalie de hora em hora: vômitos repetidos, que são o sinal precoce mais confiável de gravidade; sudorese profusa e generalizada; sialorreia; agitação ou prostração; tremores; taquicardia ou bradicardia; hipertensão ou hipotensão; taquipneia; e sinais de edema agudo de pulmão, com estertores, cianose e desconforto respiratório.

Por isso a regra: toda criança picada por escorpião deve permanecer em observação hospitalar com monitorização por pelo menos seis a doze horas, mesmo que chegue apenas com dor. E o aparecimento de qualquer manifestação sistêmica indica soro antiescorpiônico imediato — a analgesia trata o sintoma local, o soro trata o veneno.

Exames nos casos moderados e graves: eletrocardiograma, que pode mostrar alterações de repolarização e arritmias; enzimas cardíacas; radiografia de tórax; glicemia, que tipicamente está elevada pela descarga adrenérgica; potássio, sódio e amilase, esta última frequentemente aumentada porque o veneno estimula a secreção pancreática e pode causar pancreatite.

Analgesia local com anestésico infiltrado e analgésicos sistêmicos é parte essencial do tratamento e não deve ser postergada.

Phoneutria nigriventer, a armadeira

O mecanismo é primo próximo do escorpiônico: as toxinas atrasam a inativação de canais de sódio e modulam canais de cálcio, gerando despolarização repetitiva de fibras autonômicas e sensoriais. A diferença está na intensidade da resposta nociceptiva local — a ativação maciça de nociceptores explica a dor imediata e desproporcional ao aspecto da lesão, um dos achados mais característicos desse acidente.

Sistemicamente, o quadro autonômico se sobrepõe ao do escorpionismo: sudorese, sialorreia, taquicardia, hipertensão, podendo evoluir para choque em crianças pequenas. Mas há um achado que costuma ser cobrado exatamente por parecer bizarro à primeira vista: o priapismo. Ele decorre da liberação de óxido nítrico induzida pela toxina no tecido cavernoso, promovendo vasodilatação local e ereção dolorosa e prolongada. É um dos raros exemplos de toxina animal atuando sobre a via do óxido nítrico e do GMP cíclico — a mesma via farmacológica explorada pelos inibidores da fosfodiesterase-5 no tratamento da disfunção erétil, só que aqui de forma descontrolada e patológica.

Loxosceles, a aranha-marrom

Acrescento aqui o aracnídeo que faltava e que é o de maior importância epidemiológica no sul do Brasil, além de ter um mecanismo completamente distinto de todos os anteriores: o veneno loxoscélico não é neurotóxico, é dermonecrótico e hemolítico.

O componente central é a esfingomielinase D, uma enzima que cliva a esfingomielina das membranas celulares gerando ceramida-1-fosfato e colina. Essa clivagem produz dois efeitos em cadeia. No endotélio, expõe superfícies pró-coagulantes e ativa o complemento e os neutrófilos, gerando trombose da microcirculação cutânea, isquemia e necrose de coagulação com um formato característico. Nas hemácias, a mesma enzima altera a membrana e as torna alvo do complemento, produzindo hemólise intravascular.

O quadro clínico segue diretamente essa dupla ação. Na forma cutânea, que é a mais comum, a picada é indolor ou pouco dolorosa e passa despercebida, tipicamente ocorrendo à noite, dentro de casa, quando a aranha é comprimida contra a pele por roupa ou toalha. Em horas surge dor em queimação, e em um a três dias a lesão assume o aspecto que a nomeia: a placa marmórea, com áreas de palidez isquêmica intercaladas com áreas de eritema e de hemorragia, evoluindo para uma escara necrótica de bordas irregulares que se aprofunda ao longo de semanas e cicatriza deixando defeito. Na forma cutâneo-visceral, mais comum em crianças, soma-se hemólise intravascular com anemia, icterícia, hemoglobinúria, coagulação intravascular disseminada e lesão renal aguda, que é a causa de morte.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Aranha-marrom: a lesão que ninguém viu acontecer*

A característica que mais atrasa o diagnóstico é que o paciente não sabe que foi picado. Ele procura atendimento dois ou três dias depois com uma lesão cutânea dolorosa e em piora, e o quadro é rotineiramente tratado como celulite, abscesso ou infecção de pele.

O que diferencia da celulite bacteriana, e que deve ser procurado: a lesão loxoscélica tem centro isquêmico ou violáceo e pálido, com halo de eritema, formando o padrão em alvo ou marmóreo; ela é dolorosa mas sem calor local proporcional; não há linfangite nem adenomegalia dolorosa proeminentes; e não há resposta a antibiótico. A localização típica é coxa, tronco e braço — áreas cobertas por roupa.

Pergunte pelo contexto: dormir em casa antiga, mexer em entulho, roupas guardadas há tempo, mudança, limpeza de garagem ou de despensa.

Na suspeita, avalie sempre a forma sistêmica, mesmo com lesão cutânea aparentemente restrita, porque ela pode se instalar nas primeiras vinte e quatro a setenta e duas horas: procure icterícia, palidez, urina escura e oligúria. Peça hemograma com reticulócitos, desidrogenase láctica, bilirrubinas, haptoglobina, urina rotina, creatinina, potássio e coagulograma.

Conduta: soro antiaracnídico ou antiloxoscélico conforme protocolo e tempo decorrido, corticoide sistêmico nos casos com componente inflamatório intenso, analgesia, cuidado local com limpeza e sem desbridamento precoce — a demarcação da necrose leva semanas e o desbridamento antecipado amplia o defeito. Antibiótico apenas se houver infecção secundária documentada.

Latrodectus, a viúva-negra

Presente também no Brasil, embora menos lembrada que as anteriores, a viúva-negra produz a alfa-latrotoxina, uma toxina com mecanismo singular: ela forma poros na membrana pré-sináptica e, através deles, permite um influxo massivo e sustentado de cálcio para dentro do terminal nervoso, independentemente da presença de canais de cálcio voltagem-dependentes, já que a própria toxina cria a via de entrada.

O resultado é exocitose maciça e contínua de acetilcolina na junção neuromuscular, seguida de depleção vesicular completa. Clinicamente, isso se manifesta como contraturas musculares dolorosas e generalizadas — o quadro clássico é dor abdominal em tábua, que pode simular abdome agudo cirúrgico —, rigidez muscular, sudorese e hipertensão por ativação simpática concomitante, já que a alfa-latrotoxina não poupa terminações autonômicas.

É um ótimo contraponto didático à crotoxina: ambas destroem a capacidade de reserva vesicular do terminal pré-sináptico, mas uma o faz por degradação enzimática de membrana e a outra por formação física de poro. E é também um alerta diagnóstico: diante de um paciente com abdome em tábua, sudorese e hipertensão, mas sem febre, sem sinais de irritação peritoneal verdadeira e com exames de imagem abdominais normais, vale procurar a marca da picada e perguntar pelo contexto — quintais, entulho, lenha, roupas no varal.

TOXINAS DE ORIGEM MARINHA E ALIMENTAR

Tetrodotoxina, o baiacu

Aqui muda completamente a lógica que vínhamos construindo. Se Tityus e Phoneutria mantêm o canal de sódio aberto por mais tempo, produzindo hiperexcitação, a tetrodotoxina faz o oposto: ela se liga com altíssima afinidade à porção externa do canal de sódio voltagem-dependente e o bloqueia fisicamente, impedindo a entrada de sódio e, portanto, a geração e a propagação do potencial de ação. É uma neurotoxina de bloqueio puro, sem componente de liberação de neurotransmissor.

Ingerida por contaminação alimentar — o baiacu ainda é consumido em algumas regiões do litoral brasileiro, apesar do risco bem documentado —, a tetrodotoxina causa um quadro de progressão previsível e didática: primeiro parestesias periorais e de extremidades, depois paralisia flácida ascendente simétrica e, por fim, insuficiência respiratória por paralisia da musculatura respiratória. Tudo isso com o paciente mantendo a consciência preservada até fases avançadas, já que a toxina não atravessa a barreira hematoencefálica de forma significativa. Não existe antídoto específico, e o tratamento é inteiramente de suporte, geralmente com ventilação mecânica até que o bloqueio se resolva espontaneamente.

ANALOGIA *O interruptor emperrado e o fio cortado*

Vale fixar a diferença entre os dois grupos que atacam o mesmo canal, porque ela é a chave de todo este subcapítulo.

Imagine uma campainha. No caso do escorpião e da armadeira, o botão ficou emperrado apertado: a campainha toca sem parar, ensurdecedoramente, e ninguém consegue fazê-la calar. É a hiperexcitação — descarga autonômica contínua, sudorese, taquicardia, agitação, dor.

No caso da tetrodotoxina e da saxitoxina, alguém cortou o fio: a campainha não toca de jeito nenhum, por mais que se aperte o botão. É o bloqueio puro — nenhum potencial de ação é gerado, e o resultado é paralisia flácida silenciosa.

Mesmo dispositivo, dois defeitos opostos, dois quadros clínicos opostos. E há uma consequência prática importante: no primeiro grupo o paciente parece agitado e gravemente doente desde cedo, o que dispara o atendimento; no segundo, ele parece apenas com formigamento nos lábios, e a gravidade só aparece quando a musculatura respiratória falha. É o quadro silencioso que exige mais vigilância.

Saxitoxina e a intoxicação paralítica por moluscos

Vale colocar a saxitoxina lado a lado com a tetrodotoxina justamente porque ambas convergem para o mesmo sítio de ligação no canal de sódio, apesar de origens biológicas completamente diferentes: a saxitoxina é produzida por dinoflagelados, as chamadas marés vermelhas, e se acumula em moluscos filtradores — mexilhões, ostras e mariscos — que, quando ingeridos, transferem a toxina já concentrada.

O mecanismo é essencialmente idêntico ao da tetrodotoxina: bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente, impedindo a despolarização. A síndrome resultante também cursa com parestesia perioral progressiva, ataxia, disartria e paralisia flácida ascendente, podendo matar por parada respiratória em poucas horas sem suporte ventilatório. Pedagogicamente, esse par é

valioso porque mostra que a fisiopatologia de bloqueio de canal iônico não depende da origem filogenética da toxina — peixe ou dinoflagelado — e sim da estrutura molecular que se encaixa no mesmo sítio.

Vale acrescentar, pela relevância prática no litoral brasileiro, outras duas síndromes de origem marinha alimentar com apresentação neurológica. A ciguatera, causada por toxinas de dinoflagelados que se acumulam em peixes de recife de grande porte, produz sintomas gastrointestinais seguidos de parestesias e de um achado bastante específico, a inversão térmica, em que o paciente percebe objetos frios como quentes e dolorosos; os sintomas podem durar meses. E a intoxicação escombroide, que não é uma intoxicação por toxina e sim por histamina formada pela decomposição bacteriana de peixes mal conservados, produz rubor facial, cefaleia latejante, palpitações, urticária e broncoespasmo minutos após a ingestão, respondendo prontamente a anti-histamínicos — e o dado que a diferencia de uma alergia verdadeira é que várias pessoas que comeram o mesmo peixe adoecem juntas.

Cnidários: águas-vivas e caravela-portuguesa

Fechando com um mecanismo mais bruto e menos seletivo, os nematocistos de cnidários como a caravela-portuguesa injetam um coquetel de toxinas formadoras de poro, que se inserem diretamente na membrana celular de qualquer tecido excitável com o qual entrem em contato — nervoso, muscular e cardíaco. Esses poros permitem influxo descontrolado de cálcio e de sódio, gerando despolarização espontânea e repetitiva.

O resultado clínico é dor local intensa e imediata, por despolarização direta de fibras nociceptivas, com lesões lineares em chicotada que reproduzem o trajeto do tentáculo, podendo evoluir, em envenenamentos maciços, para arritmias cardíacas e comprometimento neuromuscular sistêmico. A diferença conceitual em relação a todos os venenos anteriores é a falta de seletividade molecular: enquanto a crotoxina escolhe a membrana pré-sináptica e a tetrodotoxina escolhe o canal de sódio, as toxinas de cnidários simplesmente perfuram qualquer membrana excitável que encontrem — um mecanismo mais primitivo do ponto de vista evolutivo, mas ainda assim capaz de gerar toxicidade sistêmica grave.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Primeiros socorros que funcionam e os que pioram*

O ponto mais importante do atendimento a acidentes por cnidários é que os nematocistos ainda aderidos à pele não dispararam todos: eles continuam disparando enquanto houver estímulo, e várias medidas populares fazem exatamente isso.

O que piora e não deve ser feito: lavar com água doce, porque a diferença de osmolaridade dispara os nematocistos remanescentes; esfregar a área, com areia, toalha ou a própria mão; aplicar álcool, urina ou compressa de gelo direto sobre a pele.

O que fazer: lavar abundantemente com água do mar ou com solução salina, remover tentáculos visíveis com pinça e mão protegida, e aplicar compressa com água morna para inativação das toxinas termolábeis, associada a analgesia sistêmica. Em espécies e regiões específicas usa-se vinagre, mas essa medida depende da espécie envolvida, porque em alguns cnidários ele desencadeia disparo — motivo pelo qual se recomenda seguir a orientação local.

Avalie sinais sistêmicos: dor generalizada, cãibras, náusea, dispneia, arritmia e hipotensão. Em acidentes extensos, principalmente em crianças, monitorize com eletrocardiograma. Procure

ainda reação tardia, com dermatite persistente e recorrente no trajeto da lesão semanas depois, de natureza imunomediada.

Lonomia obliqua, a taturana

Encerro com um acidente que é praticamente exclusivo do Brasil e do sul da América do Sul, e que não pode faltar em um livro nacional: o envenenamento pelas cerdas da lagarta do gênero Lonomia, popularmente conhecida como taturana ou oruga.

O mecanismo é hematológico e não neurológico: as toxinas das cerdas contêm ativadores diretos de protrombina e de fator X, além de enzimas com atividade fibrinolítica. O resultado é uma coagulopatia de consumo grave, com queda do fibrinogênio e incoagulabilidade sanguínea, semelhante à do acidente botrópico, porém com componente fibrinolítico ainda mais intenso e com característica local completamente diferente: o contato é com um grupo de lagartas em tronco de árvore, produzindo dor em queimação e eritema no local, sem necrose extensa.

A relevância neurológica é direta e é a razão de constar aqui: a principal causa de morte nesse acidente é a hemorragia intracraniana. O quadro se instala em horas a dias após o contato, com sangramento em múltiplos sítios — gengival, nasal, digestivo, urinário, em ferimentos antigos e cicatrizes recentes, e no sistema nervoso central. Qualquer cefaleia, vômito, rebaixamento ou déficit focal em paciente com história de contato com lagartas exige tomografia imediata. O tratamento é o soro antilonômico, e é importante saber que ele existe e é específico, porque a reposição de plasma ou de crioprecipitado isoladamente, sem neutralizar o veneno, alimenta o consumo e não resolve.

ORGANIZANDO POR MECANISMO

Se organizarmos esses venenos por mecanismo em vez de por espécie, surge uma lógica muito mais útil para o raciocínio clínico do que qualquer lista decorada.

Destruição estrutural pré-sináptica: a crotoxina, por fosfolipase A2, e a alfa-latrotoxina, por formação de poro, destroem a capacidade de reserva vesicular do terminal nervoso — caminhos moleculares diferentes, mesmo desfecho de falência de liberação de acetilcolina, e mesma necessidade de tempo e de brotamento axonal para recuperar.

Bloqueio competitivo pós-sináptico: as alfa-neurotoxinas elapídicas competem pelo receptor nicotínico, mecanismo parcialmente reversível por anticolinesterásico.

Hiperexcitação por retardo de inativação do canal de sódio: Tityus e Phoneutria mantêm o canal aberto, gerando disparo autonômico descontrolado.

Bloqueio puro do canal de sódio: tetrodotoxina e saxitoxina fecham o canal, impedindo qualquer despolarização, gerando paralisia flácida com consciência preservada.

Perfuração inespecífica de membrana: os cnidários lesam qualquer tecido excitável ao alcance, sem discriminação molecular.

Agressão enzimática de matriz e de hemostasia: Bothrops, Loxosceles e Lonomia não são neurotóxicas — elas agridem tecido conjuntivo, endotélio e cascata de coagulação, e chegam ao sistema nervoso pela porta de trás, através da hemorragia intracraniana.

Essa classificação por mecanismo, mais do que por taxonomia do animal, é o tipo de raciocínio que separa quem decorou o soro de quem entende por que aquele soro funciona. E é exatamente essa estrutura mental que vai ajudar quando, no futuro, você estiver diante de uma intoxicação por fármaco, e não por veneno animal, mas com uma fisiopatologia de canal iônico igualmente reconhecível — que é justamente o assunto do próximo subcapítulo.

6.2 Farmacológicos

FALAREMOS AGORA sobre os principais medicamentos capazes de causar lesão neurológica em doses tóxicas. A lógica aqui é a mesma que construímos com os venenos animais: o que organiza o raciocínio não é a lista de fármacos, é o mecanismo. E há uma vantagem conceitual em estudar intoxicação medicamentosa depois de estudar veneno — os alvos moleculares são os mesmos, canais iônicos, receptores, mitocôndria e enzimas, e reconhecer o mecanismo permite prever tanto o quadro clínico quanto o antídoto.

APROFUNDANDO *Os princípios que valem para toda intoxicação*

Antes das quinze entidades, três conceitos que se aplicam a todas elas.

O primeiro é a cinética de eliminação. A maior parte dos fármacos segue cinética de primeira ordem, em que uma fração constante é eliminada por unidade de tempo, e por isso o nível cai exponencialmente e a meia-vida é previsível. Alguns seguem cinética de ordem zero em doses altas, em que uma quantidade fixa é eliminada por unidade de tempo porque a enzima que os metaboliza está saturada. Nesses, pequenos aumentos de dose produzem elevações desproporcionais do nível sérico, e a toxicidade aparece de forma abrupta e inesperada. Os exemplos clássicos são fenitoína, etanol, salicilato e teofilina.

O segundo é o volume de distribuição, que decide se a diálise funciona. Fármacos com volume de distribuição pequeno, baixo peso molecular e pouca ligação a proteínas ficam concentrados no plasma e são dialisáveis — lítio, salicilato, metanol, etilenoglicol, valproato em nível muito alto, teofilina e metformina. Fármacos com volume de distribuição enorme estão nos tecidos e não no sangue, e dialisar não retira praticamente nada, como é o caso dos tricíclicos e da digoxina.

O terceiro é o conceito de metabólito tóxico. Em vários casos, a molécula administrada é inofensiva e o veneno é o produto do seu metabolismo — metanol convertido em ácido fórmico, etilenoglicol em ácido oxálico, paracetamol em NAPQI. Nesses casos existe uma estratégia terapêutica peculiar e elegante: em vez de remover o tóxico, bloqueia-se a enzima que o produz. É a lógica do fomepizol e do etanol na intoxicação por álcoois, e da N-acetilcisteína no paracetamol.

Guardar esses três princípios permite raciocinar diante de uma intoxicação por um fármaco que você nunca estudou.

FÁRMACOS QUE AGEM EM CANAIS IÔNICOS

Lítio

O lítio tem janela terapêutica estreita e seu mecanismo de neurotoxicidade é elegante: ele tem raio iônico parecido com o do sódio e do potássio, e em concentrações altas atravessa canais de

sódio voltagem-dependentes e interfere na bomba de sódio e potássio, alterando o potencial de repouso de membrana de neurônios especialmente sensíveis, como as células de Purkinje do cerebelo. Além disso, inibe a enzima inositol monofosfatase, depletando o inositol livre necessário para a sinalização pela via do fosfatidilinositol, o que compromete a neurotransmissão em várias vias.

Clinicamente, isso explica a progressão característica da intoxicação: tremor fino, depois ataxia e disartria por acometimento cerebelar, depois confusão e, em casos graves, crises convulsivas e coma. Um detalhe importante: diferente de outros fármacos, a neurotoxicidade lítica pode deixar sequela permanente — a chamada síndrome de neurotoxicidade irreversível induzida por lítio — justamente porque há dano estrutural às células de Purkinje, e não apenas disfunção transitória.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Lítio: reconhecer o paciente que vai intoxicar antes de ele intoxicar*

A intoxicação por lítio raramente acontece por overdose intencional em quem usa cronicamente; ela acontece por acúmulo em quem estava estável. Por isso, o mais útil é reconhecer os gatilhos.

O lítio é eliminado exclusivamente pelo rim e é reabsorvido no túbulo proximal em competição com o sódio. Qualquer situação que faça o rim reter sódio faz o rim reter lítio. Então procure: desidratação por vômitos, diarreia, febre ou calor; dieta hipossódica; início de diurético tiazídico, que é o precipitante farmacológico mais clássico; anti-inflamatório não esteroidal, inibidor da enzima conversora e bloqueador do receptor de angiotensina; e piora de função renal.

Diferencie os três cenários, porque a conduta muda: intoxicação aguda em quem não usa lítio, com sintomas predominantemente gastrointestinais e nível alto com pouca neurotoxicidade, porque o fármaco ainda não se distribuiu ao sistema nervoso; intoxicação crônica, em que o nível pode ser apenas discretamente elevado e a neurotoxicidade é intensa, porque o lítio já está dentro dos neurônios; e a aguda sobre crônica, que combina as duas.

Ao exame, gradue: tremor grosseiro e não mais fino, fasciculações, hiperreflexia, ataxia de marcha e de membros, disartria escandida, nistagmo, mioclonias, rigidez e alteração do nível de consciência. Peça nível sérico seriado, função renal, eletrólitos, cálcio — porque o lítio causa hiperparatireoidismo —, função tireoidiana, e eletrocardiograma.

Conduta: suspensão imediata, hidratação com solução salina para restaurar a excreção renal, e hemodiálise, que é claramente eficaz aqui porque o lítio é um íon pequeno, sem ligação proteica e com volume de distribuição pequeno. As indicações são nível muito elevado, neurotoxicidade grave, insuficiência renal ou incapacidade de tolerar hidratação. E atenção ao rebote: após a diálise o nível sérico sobe novamente pela redistribuição do lítio intracelular, exigindo dosagem de controle horas depois.

Dois efeitos crônicos que valem menção: o diabetes insipidus nefrogênico, por resistência tubular ao hormônio antidiurético, que agrava a desidratação e alimenta o ciclo de intoxicação; e o hipotireoidismo, que deve ser rastreado periodicamente.

Fenitoína

A fenitoína em dose terapêutica bloqueia canais de sódio voltagem-dependentes de forma dependente do uso, e é por isso que ela é um bom anticonvulsivante — como explicamos no

capítulo 1.5, ela se liga preferencialmente ao canal no estado inativado, silenciando o neurônio que dispara demais e poupando relativamente o que dispara normalmente. Em superdose, esse bloqueio deixa de ser seletivo e passa a comprometer a condução em circuitos normais, principalmente no cerebelo, que é particularmente rico nesses canais e sensível a flutuações de excitabilidade.

O resultado é nistagmo, geralmente o primeiro sinal, seguido de ataxia, disartria e, em concentrações muito altas, rebaixamento do nível de consciência. É interessante notar que a cinética da fenitoína é não linear por saturação enzimática, então pequenos aumentos de dose podem gerar elevações desproporcionais do nível sérico — e é por isso que a toxicidade é mais previsível pelo nível sérico do que pela dose administrada.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Fenitoína: a escada de sinais que dá o nível sem laboratório*

Poucos fármacos têm uma correlação tão didática entre concentração e sinal clínico, e essa escada é útil quando não há dosagem disponível.

O primeiro sinal a aparecer é o nistagmo evocado pelo olhar horizontal, presente já em níveis pouco acima do terapêutico e frequentemente assintomático — procure-o em todo paciente em uso do fármaco. Depois vem a ataxia de marcha, com base alargada. Em seguida a disartria e a letargia. E, em níveis muito altos, confusão, coma e, paradoxalmente, crises convulsivas — o mesmo fármaco que trata a crise pode provocá-la em intoxicação, e reconhecer isso evita o erro de aumentar a dose diante de piora das crises.

Detalhes práticos que evitam erro: a fenitoína circula altamente ligada à albumina, e apenas a fração livre é ativa. Em paciente com hipoalbuminemia, uremia ou gestação, o nível total pode parecer terapêutico enquanto a fração livre está tóxica — nesses casos, dose a fenitoína livre ou corrija o valor.

Toxicidade da administração intravenosa rápida: hipotensão e arritmia, causadas em grande parte pelo veículo propilenoglicol, motivo pelo qual existe limite de velocidade de infusão e pelo qual a fosfenitoína é preferida.

Efeitos crônicos a procurar no exame de quem usa há anos: hiperplasia gengival, que é o mais característico; hirsutismo; traços faciais grosseiros; neuropatia periférica com arreflexia aquileia; atrofia cerebelar em uso muito prolongado; osteomalácia por indução enzimática com aceleração do metabolismo da vitamina D; e anemia megaloblástica por interferência no folato. Some ainda o risco de reações cutâneas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, com associação genética conhecida em determinadas populações.

Antidepressivos tricíclicos

Os tricíclicos têm três mecanismos tóxicos que se somam, o que os torna particularmente perigosos em superdose. Primeiro, bloqueiam canais de sódio rápidos no miocárdio e no sistema nervoso central — e é por isso que o alargamento do QRS no eletrocardiograma e as crises convulsivas andam juntos. Segundo, têm efeito anticolinérgico central intenso, por bloqueio muscarínico, gerando delirium, agitação, hipertermia, midríase, retenção urinária, íleo e pele seca e quente. Terceiro, bloqueiam receptores histamínicos e alfa-1 adrenérgicos, contribuindo para rebaixamento do nível de consciência e hipotensão refratária.

A crise convulsiva nesse contexto não é por hiperexcitação glutamatérgica pura, como na isoniazida, e sim por instabilidade de membrana secundária ao bloqueio de canal de sódio. Isso

explica por que o bicarbonato de sódio é parte do tratamento tanto da arritmia quanto, indiretamente, da estabilização neurológica: ele age por dois caminhos simultâneos — a alcalinização aumenta a fração do fármaco ligada a proteínas, reduzindo a fração livre ativa, e o excesso de sódio aumenta o gradiente através do canal parcialmente bloqueado, superando o bloqueio.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Tricíclicos: o eletrocardiograma manda mais que o nível sérico*

Esta é uma das intoxicações em que o exame que decide a conduta não é a dosagem do fármaco, e sim um exame de dois minutos.

O eletrocardiograma tem dois preditores validados de gravidade. A duração do QRS: acima de cem milissegundos, aumenta o risco de crise convulsiva; acima de cento e sessenta, aumenta o risco de arritmia ventricular. E a morfologia em derivação aVR: onda R terminal proeminente e relação entre R e S aumentada, achados que refletem o bloqueio de sódio no sistema de condução direito.

O quadro clínico combina o toxidrome anticolinérgico — hipertermia, pele seca e ruborizada, mucosas secas, midríase, taquicardia, retenção urinária, agitação e delirium com alucinações — com sinais de bloqueio de sódio: hipotensão, alargamento do QRS, arritmia ventricular e crise convulsiva. Um paciente agitado, seco, taquicárdico e com QRS largo tem essa intoxicação até prova em contrário.

Conduta: bicarbonato de sódio em bólus, guiado pela largura do QRS e não pelo pH isoladamente; controle de crises com benzodiazepínico; e atenção a dois erros a evitar — não usar antiarrítmicos da classe que bloqueia sódio, porque agravam o mecanismo, e cautela com o uso isolado de fisostigmina, que pode precipitar assistolia nesse contexto. A diálise não funciona, pelo volume de distribuição enorme, e é um bom exemplo de aplicação do princípio apresentado na abertura.

Cocaína

A cocaína tem dupla ação neurotóxica que vale separar com clareza. No terminal nervoso, ela bloqueia a recaptação de dopamina, noradrenalina e serotonina, gerando excesso desses neurotransmissores na fenda sináptica, o que por si só contribui para agitação, crises convulsivas e um estado hiperadrenérgico sistêmico, com taquicardia, hipertensão e hipertermia. Paralelamente, bloqueia canais de sódio voltagem-dependentes, o que é o seu efeito anestésico local, mecanismo compartilhado com os tricíclicos, e que explica crises e arritmias concomitantes.

Mas o achado mais grave e mais específico é vascular: o excesso catecolaminérgico gera vasoespasmo cerebral intenso, que pode causar isquemia focal e, em vasos já fragilizados, hemorragia intracraniana. A cocaína é causa reconhecida de acidente vascular isquêmico e hemorrágico em pacientes jovens sem fatores de risco tradicionais, achado que sempre vale lembrar na prática clínica — e some-se a isso a aceleração da aterosclerose, a vasculite induzida e o risco de dissecção arterial, todos discutidos no capítulo 2.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Simpatomiméticos: o toxidrome e o erro do betabloqueador*

O toxidrome simpatomimético reúne agitação, midríase, taquicardia, hipertensão, hipertermia, sudorese profusa — e é essa sudorese que o diferencia do toxidrome anticolinérgico, em que a pele está seca. Guardar esse único achado separa duas intoxicações que de resto se parecem muito.

Complicações a procurar ativamente em usuário de cocaína ou de anfetaminas com sintoma neurológico: acidente vascular isquêmico e hemorrágico; hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma sob pico pressórico; crise convulsiva; síndrome coronariana aguda, que deve ser investigada mesmo em jovem; dissecção de aorta e de artérias cervicais; rabdomiólise com lesão renal; hipertermia maligna por atividade muscular; e, no uso inalatório crônico, perfuração de septo nasal e leucoencefalopatia por adulterantes, com destaque para o levamisol, que também causa vasculite e agranulocitose.

O erro terapêutico clássico e o mais importante deste box: evitar betabloqueador isolado. Bloquear os receptores beta, que medeiam vasodilatação, deixa a estimulação alfa sem oposição, e o resultado é agravamento da hipertensão e do vasoespasmo coronariano e cerebral. A base do tratamento é benzodiazepínico em dose generosa, que trata simultaneamente agitação, hipertensão, taquicardia e risco de crise, associado a resfriamento ativo na hipertermia e, quando necessário, vasodilatadores diretos.

FÁRMACOS QUE AGEM EM NEUROTRANSMISSORES E RECEPTORES

Isoniazida

Este é um dos mecanismos mais bonitos de entender, porque conecta bioquímica de vitamina com neurotransmissão diretamente. A isoniazida se liga estruturalmente à piridoxina e ao piridoxal-fosfato, inativando-os, e também inibe a enzima piridoxal-quinase. O resultado é uma depleção funcional de vitamina B6 ativa.

Como o piridoxal-fosfato é cofator essencial da glutamato descarboxilase, a enzima que converte glutamato excitatório em GABA inibitório, a intoxicação por isoniazida gera queda abrupta da produção de GABA cerebral. Menos inibição significa hiperexcitabilidade cortical descontrolada, e o resultado são crises convulsivas refratárias a benzodiazepínicos convencionais — que dependem de um receptor GABA-A ocupado pelo próprio GABA, mas o problema aqui é a falta do neurotransmissor.

É exatamente por essa lógica que o antídoto é a piridoxina em altas doses: repor o substrato que está sendo consumido, em vez de tentar potencializar um sistema gabaérgico que está sem combustível. Vale acrescentar a tríade que caracteriza essa intoxicação e que deve dispará-la como hipótese: crises refratárias, acidose metabólica com ânion gap elevado — por acúmulo de lactato decorrente das próprias crises e por interferência na conversão de lactato a piruvato — e coma. A dose de piridoxina é equimolar à quantidade de isoniazida ingerida, e quando essa quantidade é desconhecida, usa-se uma dose empírica alta.

Teofilina

A teofilina tem dois mecanismos convergentes para gerar neurotoxicidade: inibe a fosfodiesterase, aumentando o AMP cíclico intracelular, o que eleva a excitabilidade neuronal, e antagoniza receptores de adenosina do subtipo A1, que normalmente têm efeito inibitório e neuroprotetor no sistema nervoso central ao reduzir a liberação de glutamato. Bloquear a adenosina remove esse freio fisiológico — o mesmo freio que descrevemos no capítulo 1.4 ao falar da pressão homeostática do sono — favorecendo hiperexcitabilidade cortical.

O resultado prático é que a teofilina em superdose causa crises convulsivas refratárias, muitas vezes sem sinais premonitórios claros, diferente de outras intoxicações que evoluem de forma mais gradual, e essas crises costumam responder mal a benzodiazepínicos isoladamente, exigindo às vezes barbitúrico — justamente porque o mecanismo de hiperexcitação não é puramente gabaérgico. Some-se, no quadro sistêmico, taquiarritmias, vômitos incoercíveis, tremor, e um conjunto de distúrbios metabólicos característicos: hipocalemia intensa por deslocamento intracelular, hiperglicemia, acidose metabólica e hipofosfatemia.

Baclofeno

O baclofeno é agonista do receptor GABA-B, que normalmente reduz a liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios inibindo canais de cálcio e ativando canais de potássio, o que hiperpolariza a membrana. Em superdose, esse efeito inibitório generalizado leva a depressão progressiva do nível de consciência, hipotonia muscular importante — um contraste interessante, já que o fármaco é usado justamente para tratar espasticidade — e, em casos graves, depressão do centro respiratório bulbar.

Um achado curioso e útil: mioclonias e até crises convulsivas podem ocorrer mesmo com o paciente profundamente sedado, provavelmente por desinibição de circuitos competidores, um lembrete de que inibição excessiva nem sempre significa ausência de atividade motora anômala. E vale registrar um cenário de emergência específico: a retirada abrupta do baclofeno intratecal, em pacientes com bomba implantada, produz uma síndrome de abstinência grave, com febre alta, rigidez extrema, rabdomiólise, alteração do estado mental e disautonomia, que imita a síndrome neuroléptica maligna e cuja conduta é restabelecer o fármaco com urgência.

Síndrome serotoninérgica

Diferente dos anteriores, aqui a neurotoxicidade não vem de um único fármaco em dose alta, mas classicamente da combinação de agentes serotoninérgicos — um inibidor de recaptação de serotonina associado a um inibidor da monoaminoxidase, ou a tramadol, linezolida, triptanos, lítio ou erva-de-são-joão. O excesso de serotonina na fenda, atuando principalmente sobre receptores 5-HT2A, gera uma tríade: alteração do estado mental, com agitação e confusão; hiperatividade neuromuscular, com clônus, hiperreflexia e tremor, classicamente mais pronunciados em membros inferiores; e disautonomia, com hipertermia, taquicardia, hipertensão, midríase e diaforese.

A hipertermia aqui não é de origem hipotalâmica pura, ela decorre em grande parte da atividade muscular excessiva e sustentada gerada pelo clônus. É por isso que o tratamento inclui benzodiazepínicos, para reduzir a atividade neuromuscular, e, em casos graves, ciproeptadina, que é antagonista serotoninérgico direto — além de resfriamento e, na hipertermia extrema com rigidez, sedação profunda com bloqueio neuromuscular.

Síndrome neuroléptica maligna

Mecanismo quase espelhado ao da síndrome serotoninérgica, e por isso as duas são frequentemente comparadas. O bloqueio excessivo de receptores D2 no hipotálamo compromete a termorregulação central, enquanto o bloqueio D2 na via nigroestriatal gera rigidez extrapiramidal intensa, descrita como rigidez em cano de chumbo. Diferente do clônus da síndrome serotoninérgica, aqui a rigidez é constante e generalizada, e não há hiperreflexia proeminente — na verdade os reflexos costumam estar normais ou reduzidos.

A rigidez sustentada, assim como na serotoninérgica, contribui para a hipertermia por geração de calor muscular, além de risco de rabdomiólise com lesão renal. O tratamento com dantroleno, que bloqueia a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, e com bromocriptina ou amantadina, que repõem o estímulo dopaminérgico bloqueado, reflete diretamente essa lógica dupla, central e muscular.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Três síndromes hipertérmicas que se confundem*

Estas três entram no mesmo diagnóstico diferencial e a distinção define o tratamento. O quadro compartilhado é hipertermia, alteração do estado mental, rigidez e disautonomia.

Síndrome serotoninérgica: instalação rápida, em horas após a introdução ou o aumento de um agente serotoninérgico. O achado que a define é o clônus, especialmente induzido e espontâneo em tornozelos, com hiperreflexia, e o predomínio dos sinais em membros inferiores. Midríase e hiperperistaltismo com diarreia completam o quadro. Tratamento: retirar o agente, benzodiazepínico, ciproeptadina, resfriamento.

Síndrome neuroléptica maligna: instalação lenta, em dias a duas semanas após o início ou o aumento de um antipsicótico, ou após a retirada abrupta de um agonista dopaminérgico em paciente parkinsoniano. O achado que a define é a rigidez generalizada e intensa com bradicinesia e reflexos normais ou reduzidos, e frequentemente há mutismo e estupor. Laboratório com creatinoquinase muito elevada e leucocitose. Tratamento: retirar o antipsicótico, dantroleno, bromocriptina, suporte.

Hipertermia maligna: instalação em minutos, no intraoperatório, após exposição a anestésico inalatório halogenado ou a succinilcolina, em paciente com predisposição genética por mutação no receptor de rianodina. O achado precoce mais sensível é a elevação do dióxido de carbono expirado, seguida de rigidez que inclui de forma característica o masseter, acidose e hipertermia de progressão rápida. Tratamento: dantroleno imediato, suspensão do agente, resfriamento.

E um quarto diferencial que não pode ser esquecido porque é infeccioso e mata: meningite e encefalite, que também cursam com febre, alteração mental e rigidez — só que a rigidez é de nuca, e não dos membros. Diante de qualquer dúvida, a investigação infecciosa precede a atribuição do quadro a um fármaco.

FÁRMACOS QUE AGEM NA MITOCÔNDRIA E NO METABOLISMO

Salicilatos

O ácido acetilsalicílico em dose tóxica desacopla a fosforilação oxidativa mitocondrial: o gradiente de prótons que deveria gerar ATP através da ATP-sintase é dissipado como calor, forçando o metabolismo celular a acelerar — daí a hipertermia e a hiperventilação, que gera

alcalose respiratória inicial. Vale acrescentar que a hiperventilação tem dois componentes: um central, por estimulação direta do centro respiratório bulbar, e um metabólico, compensatório.

Com o tempo, a demanda metabólica ultrapassa a oferta energética, levando a acidose metabólica progressiva com ânion gap aumentado, por acúmulo de lactato e de cetoácidos. O encéfalo é extremamente sensível a esse desacoplamento por sua altíssima demanda de ATP, e o resultado é edema cerebral citotóxico, crises convulsivas e coma nas intoxicações graves.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Salicilato: o distúrbio ácido-base que faz o diagnóstico*

Esta intoxicação tem uma assinatura gasométrica única em toda a toxicologia: a coexistência de alcalose respiratória primária e acidose metabólica primária com ânion gap elevado. Encontrar um paciente com pH próximo do normal, bicarbonato baixo, dióxido de carbono baixo e ânion gap alto é praticamente diagnóstico.

Quadro clínico: náusea, vômitos, dor epigástrica, hiperventilação com respiração profunda, sudorese, hipertermia, e um sintoma precocíssimo e muito característico que deve ser perguntado diretamente — zumbido e hipoacusia, causados por efeito direto sobre a cóclea e reversíveis. Depois vêm agitação, confusão, letargia, crises e coma. Em crianças, o quadro evolui mais rápido para acidose franca.

Populações que enganam: o idoso com intoxicação crônica, tomando salicilato em doses habituais mas acumulando por função renal reduzida, chega com confusão, desidratação e hiperventilação, e é rotineiramente diagnosticado como sepse, pneumonia ou demência aguda — e o nível sérico nesses casos pode ser apenas moderadamente elevado enquanto o paciente está gravemente doente.

Conduta, cuja lógica é toda química: alcalinizar o plasma e a urina com bicarbonato. O salicilato é um ácido fraco, e em meio alcalino ele se ioniza; a forma ionizada não atravessa membranas, então ela sai do sistema nervoso central de volta para o plasma e, no rim, é aprisionada no túbulo e excretada. Reponha potássio, sem o qual a urina não alcaliniza. Hemodiálise nos casos graves, com nível muito alto, alteração neurológica, edema pulmonar ou insuficiência renal.

E dois erros graves a evitar: administrar glicose apenas se a glicemia estiver baixa é insuficiente — nesses pacientes a glicose do líquor pode estar baixa mesmo com glicemia normal, e a reposição é indicada diante de alteração neurológica; e, se for necessário intubar, saber que a ventilação mecânica com parâmetros convencionais pode reduzir a hiperventilação compensatória e precipitar acidose fatal, o que faz da intubação um momento de altíssimo risco nessa intoxicação específica.

Metanol

O metanol em si é relativamente inócuo; o problema é seu metabolismo pela álcool desidrogenase, que o converte em formaldeído e depois, pela aldeído desidrogenase, em ácido fórmico. O ácido fórmico inibe a citocromo c oxidase, o complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial, bloqueando a fosforilação oxidativa de forma semelhante ao cianeto.

Isso gera acidose metabólica grave e um dano seletivo a tecidos de altíssimo consumo de oxigênio: o nervo óptico, explicando a cegueira característica, e os núcleos da base, especialmente o putâmen, onde pode ocorrer necrose hemorrágica bilateral — um achado de imagem tão característico que praticamente sela o diagnóstico. É por esse mecanismo que o tratamento inclui

fomepizol ou etanol, que competem pela álcool desidrogenase e bloqueiam a formação do metabólito tóxico, e hemodiálise, para remover o ácido fórmico já formado.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Álcoois tóxicos: metanol e etilenoglicol lado a lado*

Vale estudar os dois juntos porque compartilham o mecanismo e o antídoto, e se diferenciam pelo órgão-alvo.

Ambos: ingestão de líquido claro, frequentemente por confusão com bebida, tentativa de suicídio ou consumo de bebida adulterada; período de latência de horas, durante o qual o paciente parece apenas embriagado, porque o tóxico ainda não foi metabolizado; e depois acidose metabólica grave com ânion gap elevado. Ambos apresentam também gap osmolar aumentado na fase inicial, quando o álcool original ainda está presente — e vale entender a sequência: no início, gap osmolar alto e ânion gap normal; depois, à medida que o álcool é convertido em ácido, o gap osmolar cai e o ânion gap sobe.

Metanol, cujo órgão-alvo é o olho: procure ativamente queixas visuais, que o paciente descreve como visão embaçada, como olhar através de uma nevasca, ou como campo esbranquiçado. Ao exame, midríase com pupilas pouco reativas e, na fundoscopia, hiperemia e edema de papila. A perda visual pode ser permanente. Na imagem tardia, necrose bilateral do putâmen.

Etilenoglicol, presente em fluidos de radiador e anticongelantes, cujo órgão-alvo é o rim: o metabólito final é o ácido oxálico, que se combina com o cálcio e precipita como cristais de oxalato de cálcio nos túbulos renais, causando insuficiência renal aguda, e no plasma consome cálcio, causando hipocalcemia com tetania e prolongamento do intervalo QT. O achado que o confirma é a presença de cristais de oxalato em forma de envelope no sedimento urinário, e a fluorescência da urina sob luz ultravioleta quando o produto contém corante fluorescente.

Conduta para ambos: bloquear a álcool desidrogenase com fomepizol, ou com etanol quando ele não estiver disponível, pelo mesmo princípio de competição enzimática; corrigir a acidose com bicarbonato, o que também reduz a fração não ionizada do ácido fórmico que penetra nos tecidos; hemodiálise, que remove simultaneamente o álcool original e o metabólito ácido; e cofatores que desviam o metabólito para vias não tóxicas — ácido folínico no metanol, e tiamina com piridoxina no etilenoglicol.

Ácido valproico

Este é o contraponto mecanístico perfeito para fechar o raciocínio, porque aqui o dano não é por canal iônico nem por receptor, mas por bioquímica mitocondrial e do ciclo da ureia. O valproato consome carnitina livre, necessária para o transporte de ácidos graxos para dentro da mitocôndria, e inibe indiretamente a carbamoil-fosfato sintetase I, enzima limitante do ciclo da ureia, através do acúmulo de propionil-CoA.

O resultado é hiperamonemia mesmo com transaminases normais — um detalhe que costuma enganar quem raciocina apenas com a equação de amônia alta igual a fígado ruim. A amônia em excesso atravessa a barreira hematoencefálica, é captada pelos astrócitos e convertida em glutamina pela glutamina sintetase, e o acúmulo intracelular de glutamina gera efeito osmótico direto, causando edema astrocitário. É o mesmo mecanismo da encefalopatia hepática descrito no capítulo 3, porém aqui por bloqueio enzimático farmacológico e não por insuficiência hepática.

Clinicamente: confusão, letargia, ataxia e apatia progredindo a coma, geralmente com amônia sérica elevada e nível de valproato tóxico ou até terapêutico, especialmente em pacientes com deficiência prévia de carnitina. O tratamento inclui suspensão do fármaco, L-carnitina, e medidas para reduzir a amônia. Vale ainda registrar duas toxicidades adicionais do valproato que importam em neurologia: a hepatotoxicidade idiossincrásica grave, com maior risco em crianças pequenas, em politerapia e em doenças mitocondriais — motivo pelo qual ele é contraindicado na síndrome de MELAS, como vimos no capítulo 3 — e a teratogenicidade, com defeitos de fechamento do tubo neural e prejuízo cognitivo na criança exposta, o que restringe fortemente o seu uso em mulheres em idade fértil.

Digoxina

O digitálico bloqueia a bomba de sódio e potássio de membrana, o que no miocárdio aumenta indiretamente o cálcio intracelular e a força contrátil, que é o seu efeito terapêutico. Em superdose, o mesmo bloqueio afeta neurônios do sistema nervoso central e autônomo. No tronco encefálico, a digoxina aumenta o tônus vagal central, contribuindo para bradiarritmias e bloqueios; e na retina gera uma toxicidade característica: alterações de percepção de cor, classicamente a xantopsia, ou visão amarelada, além de halos luminosos, visão borrada e escotomas. O mecanismo visual está ligado à inibição da mesma bomba nos fotorreceptores, que dependem dela para manter o gradiente iônico necessário à fototransdução.

Some-se a isso confusão mental, delirium, cefaleia, fadiga e, em idosos, quadros que podem ser confundidos com demência de instalação aguda. E há um dado laboratorial que precisa ser conhecido porque é contraintuitivo: na intoxicação aguda ocorre hipercalemia, porque a bomba bloqueada deixa de trazer potássio para dentro das células — e o grau de hipercalemia é um dos melhores preditores de mortalidade. Já na intoxicação crônica, o paciente frequentemente está hipocalêmico por uso concomitante de diurético, e a hipocalemia agrava a toxicidade, porque o potássio e a digoxina competem pelo mesmo sítio na bomba. O antídoto específico é o fragmento de anticorpo antidigoxina, e um erro a evitar é administrar cálcio na hipercalemia desse contexto, pelo risco teórico de agravar a sobrecarga de cálcio no miócito.

FÁRMACOS COM ALVO PERIFÉRICO E OUTROS

Opioides

Aqui o dano neurológico não é por toxicidade direta ao neurônio, mas por um mecanismo indireto que vale destacar. Os opioides são agonistas de receptores opioides do tipo mu — e vale a correção, porque não se trata de receptores muscarínicos — presentes em núcleos do tronco encefálico que comandam a respiração, incluindo o complexo pré-Bötzinger, que é o gerador do ritmo respiratório, e o núcleo do trato solitário. O efeito é a supressão da resposta ventilatória ao dióxido de carbono, ou seja, o paciente perde o principal estímulo fisiológico para respirar.

A hipoventilação progressiva leva a hipóxia e hipercapnia e, se prolongada, causa encefalopatia hipóxico-isquêmica, com predileção pelas áreas de alta demanda metabólica já discutidas no capítulo 3 — hipocampo, globo pálido e córtex. É por isso que a naloxona precisa ser administrada rapidamente: ela não protege contra o dano hipóxico já instalado, apenas reverte a causa antes que o dano ocorra ou progrida.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Opioides: a tríade e as armadilhas da reversão*

A tríade clássica é rebaixamento do nível de consciência, depressão respiratória com bradipneia e miose puntiforme. Essa miose é o achado mais útil e um dos poucos que quebra a regra de que encefalopatias tóxicas poupam as pupilas, como discutimos no capítulo 3.

Exceções que confundem: a meperidina e o tramadol podem cursar com pupilas normais ou midriáticas e com crises convulsivas, por metabólitos com ação diferente; e a hipóxia profunda dilata as pupilas independentemente do opioide.

Reversão com naloxona: comece com dose baixa e titule. Duas razões. Primeira, no dependente crônico, a reversão abrupta precipita síndrome de abstinência aguda, com agitação intensa, vômitos, diarreia, midríase e sofrimento, além de risco de edema agudo de pulmão. Segunda, o objetivo não é acordar o paciente, é restaurar ventilação adequada.

A armadilha mais perigosa é a diferença de meia-vida: a naloxona dura muito menos que a maioria dos opioides, e especialmente que a metadona e as formulações de liberação prolongada. O paciente responde, melhora, e volta a parar de respirar quarenta minutos depois. Por isso, todo paciente revertido precisa de observação prolongada, e alguns necessitam de infusão contínua.

Complicações a procurar: edema pulmonar não cardiogênico, síndrome compartimental e rabdomiólise por permanência prolongada imóvel sobre um membro, e lesão neurológica hipóxica estabelecida, cujo achado tardio de imagem é a leucoencefalopatia com hipersinal simétrico em globo pálido e substância branca.

Aminoglicosídeos

Diferente dos anteriores, aqui o alvo não é o sistema nervoso central, e sim o oitavo par craniano. Os aminoglicosídeos se acumulam seletivamente nas células ciliadas da cóclea e do sistema vestibular, onde geram radicais livres ao interagir com o ferro intracelular, causando apoptose dessas células. O dano começa pelas frequências agudas na cóclea, e por isso a perda auditiva inicial pode passar despercebida na conversação normal; é cumulativo e frequentemente irreversível, já que as células ciliadas cocleares não se regeneram em mamíferos.

Por isso o monitoramento de níveis séricos de vale e de pico é obrigatório em uso prolongado — a toxicidade não depende apenas da dose única, mas da exposição acumulada. Vale acrescentar três informações práticas. A primeira é que existe uma predisposição genética relevante: mutações no DNA mitocondrial, de herança materna como vimos na síndrome de MELAS, conferem risco de surdez profunda mesmo com dose única e nível terapêutico, o que justifica perguntar por história familiar de surdez após antibiótico. A segunda é que a vestibulotoxicidade pode predominar sobre a coclear, produzindo oscilopsia — a sensação de que o mundo balança ao caminhar — e desequilíbrio incapacitante com audição preservada, um quadro frequentemente atribuído erroneamente a labirintite. A terceira é que os aminoglicosídeos bloqueiam a liberação pré-sináptica de acetilcolina na junção neuromuscular e podem desmascarar ou agravar miastenia gravis, sendo contraindicados nesses pacientes.

Quimioterápicos e outros neurotóxicos frequentes

Acrescento aqui um conjunto de fármacos que não constava da lista original e que, na prática hospitalar, responde por boa parte das consultorias neurológicas.

A vincristina produz neuropatia periférica dose-dependente por inibição da polimerização dos microtúbulos, o que interrompe o transporte axonal — exatamente o mesmo tipo de falha logística que descrevemos no capítulo 3 ao tratar da proteína Tau, só que aqui por bloqueio farmacológico. Clinicamente, começa com perda dos reflexos aquileus e parestesias distais e evolui para fraqueza, podendo acometer também nervos autonômicos, com íleo paralítico e constipação. Um alerta que é regra absoluta de segurança: a vincristina jamais pode ser administrada por via intratecal, porque essa via é invariavelmente fatal.

A cisplatina causa neuropatia sensitiva pura por lesão do gânglio da raiz dorsal, com ataxia sensitiva e Romberg positivo, além de ototoxicidade — e tem a peculiaridade de a neuropatia poder progredir por meses após o término do tratamento. O metotrexato, especialmente em altas doses ou por via intratecal, causa desde meningite química e mielopatia até leucoencefalopatia com hipersinal difuso da substância branca, e a associação com radioterapia potencializa o dano. A ifosfamida causa encefalopatia aguda com confusão e alucinações, tratada com azul de metileno. E a citarabina em altas doses tem toxicidade cerebelar característica, com ataxia e disartria.

Fora da oncologia, três merecem menção. O metronidazol em uso prolongado causa neuropatia periférica e uma encefalopatia com achado de imagem quase patognomônico: hipersinal simétrico nos núcleos denteados do cerebelo, reversível com a suspensão. As fluoroquinolonas causam confusão, insônia, crises convulsivas e tendinopatia, com risco aumentado em idosos e em uso concomitante de anti-inflamatórios. E os corticoides em dose alta produzem insônia, agitação, euforia, psicose e, no uso crônico, miopatia proximal — que é causa tratável e frequentemente confundida com doença neuromuscular.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Anestésicos locais: a intoxicação sistêmica que se trata com gordura*

Fecho com uma intoxicação que ocorre dentro do hospital e cujo tratamento é um dos mais engenhosos da medicina.

Os anestésicos locais bloqueiam canais de sódio, e quando atingem a circulação sistêmica em quantidade suficiente — por injeção intravascular acidental, por dose excessiva ou por absorção rápida — produzem toxicidade em dois sistemas, na ordem em que aparecem.

Primeiro o sistema nervoso central, e os sinais precoces são específicos e devem ser perguntados ativamente ao paciente durante o bloqueio: dormência perioral e da língua, gosto metálico, zumbido, tontura, visão turva e agitação. Esses são os avisos. Depois vêm abalos musculares, crises convulsivas e coma.

Depois o coração: hipotensão, bradicardia, alargamento do QRS, arritmias ventriculares e assistolia. A bupivacaína é particularmente cardiotóxica porque se dissocia lentamente do canal de sódio cardíaco.

O tratamento específico é a emulsão lipídica intravenosa, e o mecanismo é elegante: a emulsão cria um compartimento lipídico no plasma que sequestra o anestésico, que é altamente lipofílico, retirando-o dos tecidos-alvo — o chamado efeito de reservatório lipídico —, além de fornecer substrato energético ao miocárdio intoxicado. É o único caso em toxicologia em que se trata uma intoxicação oferecendo gordura ao paciente, e é uma terapia que deve estar disponível em qualquer sala onde se realizem bloqueios.

Prevenção, que é o que mais importa: aspiração antes de cada injeção, dose fracionada, dose máxima calculada por peso, e uso de ultrassonografia para guiar o bloqueio.

6.3 Metais Pesados

CONTINUANDO NA saga das intoxicações, falaremos sobre os metais pesados e sobre por que eles são tão perigosos. Há um princípio que atravessa todo este subcapítulo e que vale enunciar antes: quase todos os metais tóxicos agem pelo mesmo truque químico — eles se ligam avidamente a grupos sulfidrila, que são os grupos com enxofre presentes nos aminoácidos cisteína das proteínas. Como esses grupos estão no sítio ativo de centenas de enzimas e nas pontes que sustentam a estrutura tridimensional das proteínas, ligar-se a eles significa desligar simultaneamente muitas funções celulares. É por isso que a intoxicação por metal produz quadros multissistêmicos, e é também por isso que os antídotos, os quelantes, são todos moléculas que oferecem grupos sulfidrila alternativos, competindo pelo metal e formando complexos que o rim excreta.

Chumbo

O chumbo tem afinidade por grupos sulfidrila e consegue mimetizar o cálcio, atravessando canais de cálcio voltagem-dependentes e se acumulando dentro do neurônio. Ali, interfere na liberação de neurotransmissores dependente de cálcio e inibe a ácido delta-aminolevulínico desidratase, uma enzima da síntese do heme — daí a associação clássica com anemia e com o pontilhado basófilo nas hemácias, este último decorrente da precipitação de ribossomos por inibição de outra enzima, a pirimidina-5-nucleotidase.

No sistema nervoso central, o chumbo tem tropismo especial pelo hipocampo e pelo cerebelo em crianças, comprometendo a formação de sinapses e a mielinização em desenvolvimento — e é por isso que a intoxicação crônica infantil causa déficit cognitivo e comportamental frequentemente irreversível, mesmo após a quelação. Em adultos, o quadro mais clássico é a neuropatia periférica motora pura, afetando os extensores do punho e produzindo a mão caída, por degeneração axonal preferencial de fibras motoras de rápida condução. O quadro completo, com seus sinais externos e a investigação laboratorial, foi detalhado no capítulo 3, na seção de encefalopatias por metais pesados.

Mercúrio

O mecanismo central do mercúrio, seja na forma inorgânica ou orgânica — sendo o metilmercúrio a forma mais neurotóxica, presente em peixes contaminados —, também passa pela ligação a grupos sulfidrila de enzimas essenciais, comprometendo o metabolismo energético neuronal e a estabilidade do citoesqueleto, já que interfere na polimerização de microtúbulos e prejudica o transporte axonal.

O metilmercúrio atravessa a barreira hematoencefálica com facilidade, e vale saber por quê: ele se conjuga com a cisteína e o complexo resultante tem estrutura muito parecida com a do aminoácido metionina, sendo transportado ativamente para dentro do encéfalo pelo transportador de aminoácidos neutros — ou seja, o metal entra disfarçado de nutriente. Ele se

concentra preferencialmente no córtex occipital e no cerebelo, explicando a tríade clássica da intoxicação crônica: ataxia, disartria e constrição concêntrica do campo visual, a visão em túnel.

Um detalhe importante de saúde pública: o feto é muito mais vulnerável que o adulto, porque o metilmercúrio atravessa a placenta livremente e se acumula em concentração ainda maior no sistema nervoso fetal em desenvolvimento. É essa a base da recomendação de restrição do consumo de peixes predadores de topo de cadeia em gestantes, e foi esse o mecanismo do desastre de Minamata, no Japão, em que crianças nasceram com paralisia cerebral grave de mães que apresentavam sintomas leves ou nenhum sintoma.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As três formas de mercúrio produzem três doenças diferentes*

Uma distinção que resolve muita confusão: a via de exposição e a forma química determinam o quadro.

Mercúrio elementar, o metálico líquido dos termômetros e de garimpos de ouro: é praticamente inócuo se ingerido, porque quase não se absorve pelo trato digestivo. O perigo é a inalação do vapor, que atravessa o alvéolo e a barreira hematoencefálica. O quadro é o eretismo mercurial, uma síndrome que combina tremor de intenção fino e progressivo, começando pelas mãos, pálpebras e língua; alterações psiquiátricas marcantes, com timidez patológica, irritabilidade, ansiedade, insônia e labilidade emocional; e gengivoestomatite com salivação intensa, gosto metálico e linha gengival azulada. Esse conjunto tem nome histórico e é a origem da expressão sobre o chapeleiro louco, porque o mercúrio era usado no tratamento do feltro. No garimpo, é um problema ocupacional atual no Brasil.

Mercúrio inorgânico, os sais: são corrosivos. A ingestão causa gastroenterite hemorrágica grave, e o órgão-alvo sistêmico é o rim, com necrose tubular aguda. Em crianças expostas cronicamente, existe uma síndrome peculiar chamada acrodinia, com dor e coloração rósea de mãos e pés, descamação, sudorese, irritabilidade e hipertensão.

Mercúrio orgânico, o metilmercúrio: é o neurotóxico, adquirido por via alimentar, com a tríade cerebelar, visual e sensitiva descrita acima, e com um período de latência que pode chegar a semanas ou meses após a exposição.

Investigação: mercúrio em sangue reflete exposição recente, e mercúrio em urina de vinte e quatro horas reflete exposição a formas elementar e inorgânica. Para metilmercúrio, a dosagem em cabelo é o método que melhor documenta exposição crônica, permitindo inclusive estimar o momento da exposição pelo segmento do fio. Tratamento: afastamento da fonte e quelação, com a ressalva de que a resposta neurológica no metilmercúrio é limitada.

Arsênio

O arsênio inorgânico também se liga a grupos sulfidrila, mas seu alvo preferencial é o complexo piruvato desidrogenase, essencial para a entrada do piruvato no ciclo de Krebs. Ao inibir essa enzima, ele bloqueia a produção mitocondrial de ATP, forçando o metabolismo para a via glicolítica anaeróbica — mecanismo que lembra o desacoplamento visto na intoxicação por salicilatos, mas aqui por inibição enzimática direta e não por dissipação do gradiente de prótons.

No sistema nervoso periférico, essa falência energética afeta primeiro os axônios mais longos, e vale entender por quê, porque esse princípio se repete em toda a neurologia periférica. O axônio mais longo do corpo é o mais vulnerável a qualquer processo que comprometa a produção de

energia ou o transporte axonal, porque ele depende do corpo celular, localizado próximo à medula, para nutrir e manter toda a sua extensão, e esse transporte consome muito ATP e precisa percorrer distâncias enormes até a porção mais distal. Daí o nome de neuropatia comprimento-dependente, e daí o padrão em bota e em luva, que começa pelos pés e só depois alcança as mãos.

O resultado é uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica e ascendente que pode, na fase aguda, mimetizar clinicamente a síndrome de Guillain-Barré — e essa é uma das confusões diagnósticas mais importantes envolvendo esse metal, porque o tratamento e o prognóstico são completamente diferentes.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Arsênio: o veneno clássico e como reconhecê-lo*

Contextos de exposição: água de poço contaminada, que é a principal fonte em várias regiões do mundo; pesticidas e preservativos de madeira antigos; metalurgia e fundição; medicamentos tradicionais importados; e envenenamento intencional, para o qual o arsênio tem uma longa história por ser insípido e inodoro.

Intoxicação aguda: quadro gastrointestinal violento, com vômitos, dor abdominal e diarreia profusa descrita como água de arroz, que imita cólera, acompanhada de hálito com odor de alho, hipotensão, arritmias com prolongamento do intervalo QT, e depois a neuropatia dolorosa de instalação em dias a semanas.

Intoxicação crônica, cujos sinais são quase todos dermatológicos e devem ser procurados no exame físico: hiperpigmentação difusa em gotas de chuva, com áreas escuras salpicadas de pontos claros, principalmente em tronco; hiperceratose palmoplantar, com pápulas duras nas palmas e nas plantas; e as linhas de Mees, que são faixas brancas transversais nas unhas, aparecendo semanas após a exposição e migrando distalmente com o crescimento da unha, o que permite datar a exposição.

Diferenciar de Guillain-Barré, que é o ponto prático mais importante: a neuropatia do arsênio é dolorosa e predominantemente sensitiva no início, tem história de sintoma gastrointestinal prévio, cursa com alterações cutâneas e ungueais, e apresenta pancitopenia com hemácias pontilhadas no hemograma. Na dúvida, dose arsênio em urina de vinte e quatro horas — lembrando de orientar o paciente a não consumir frutos do mar nas quarenta e oito horas anteriores, porque o arsênio orgânico dos peixes é atóxico e falseia o resultado.

Tratamento: afastamento da fonte e quelação. E vale um detalhe elegante: o mecanismo do arsênio é a base de uma terapia oncológica — o trióxido de arsênio é um dos tratamentos mais eficazes da leucemia promielocítica aguda, aquela do capítulo 4.1, porque degrada a proteína de fusão que trava a maturação. O mesmo veneno, na dose e no alvo certos, é cura.

Manganês

Diferente dos anteriores, o manganês não age por bloqueio enzimático generalizado, mas por acúmulo seletivo nos núcleos da base, principalmente no globo pálido e no estriado, onde interfere no metabolismo mitocondrial dos neurônios e favorece estresse oxidativo local. O resultado clínico é um quadro parkinsoniano, com bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, mas com uma diferença fisiopatológica importante em relação à doença de Parkinson idiopática: aqui o problema não é a degeneração primária da substância negra compacta, e sim a toxicidade direta sobre os alvos pós-sinápticos nos núcleos da base. Como o problema não é falta de

dopamina e sim perda de quem a recebe — o mesmo raciocínio que aplicamos ao Huntington no capítulo 1.2 —, a resposta à levodopa costuma ser pobre ou ausente.

É classicamente associado à exposição ocupacional crônica em mineração, soldagem e produção de ligas, e, de forma pouco lembrada, à nutrição parenteral prolongada sem ajuste de manganês na formulação e à insuficiência hepática crônica, em que o metal deixa de ser excretado pela bile. Há ainda um cenário contemporâneo relevante: o uso de metcatinona sintetizada artesanalmente com permanganato de potássio, que produz parkinsonismo grave e precoce em usuários jovens.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Parkinsonismo por manganês: o que o diferencia do Parkinson*

Reconhecer essa diferença importa porque muda a investigação e evita tratamento inútil.

A favor de manganês: ausência do tremor de repouso clássico em contagem de moedas, ou tremor apenas postural; simetria dos sinais desde o início, enquanto o Parkinson é caracteristicamente assimétrico; instabilidade postural e quedas precoces; distonia, especialmente de face e de pés, com uma marcha muito característica descrita como marcha de galo, na ponta dos pés e com os cotovelos fletidos; alterações psiquiátricas e comportamentais precoces, com irritabilidade, labilidade e psicose, historicamente chamadas de loucura mangânica; e resposta ausente ou pobre à levodopa.

Imagem: a ressonância mostra um achado bastante característico — hipersinal simétrico em T1 no globo pálido, sem alteração correspondente em T2. Esse padrão de hipersinal em T1 no pálido tem poucos diferenciais, e os principais são justamente a insuficiência hepática crônica com desvio portossistêmico e a nutrição parenteral prolongada, o que fecha o raciocínio, já que ambos cursam com acúmulo de manganês.

Laboratório: manganês em sangue total, e não em soro, porque o metal se concentra dentro das hemácias. Complete com função hepática e avaliação de desvio portossistêmico.

Conduta: afastamento da exposição, que é o principal, com melhora parcial e lenta; a quelação tem eficácia limitada; e no contexto de nutrição parenteral, ajuste da formulação. Em pacientes com hepatopatia, o tratamento é o da doença de base.

Tálio

O tálio tem raio iônico semelhante ao do potássio, o que permite que ele seja transportado para dentro da célula pelos mesmos mecanismos, incluindo a bomba de sódio e potássio. Uma vez dentro, porém, não consegue substituir funcionalmente o potássio nos processos que dependem dele — é um impostor iônico que se acumula sem cumprir a função. Ele também se liga a grupos sulfidrila mitocondriais, comprometendo a fosforilação oxidativa, e interfere na riboflavina e no metabolismo da cisteína, o que compromete a queratinização.

O achado clínico mais característico é a combinação de neuropatia periférica dolorosa de início rápido com alopecia que surge cerca de duas a três semanas após a exposição. A queda de cabelo ocorre porque o tálio compromete a queratinização do folículo piloso, um efeito paralelo ao dano neural e não uma consequência dele. Vale acrescentar um detalhe semiológico fino: a alopecia poupa caracteristicamente o terço medial das sobrancelhas e os pelos da face, e a microscopia do fio mostra escurecimento da raiz em faixa, um achado que confirma o diagnóstico.

A sequência clínica completa, que deve ser reconhecida porque o tratamento precoce muda o desfecho, é: nas primeiras horas, quadro gastrointestinal com vômitos e dor abdominal; nos primeiros dias, dor intensa em queimação nos pés, tão característica que o paciente não tolera o peso do lençol, com hiperestesia distal; na segunda semana, alteração de comportamento, confusão, crises e neuropatia craniana; e a partir da segunda ou terceira semana, a alopecia, que frequentemente é o achado que finalmente sugere o diagnóstico — tarde demais. O tratamento específico é o azul da Prússia por via oral, que troca potássio por tálio no lúmen intestinal, interrompendo o ciclo êntero-hepático e acelerando a eliminação.

Alumínio

O alumínio raramente causa intoxicação por exposição ambiental isolada, sendo classicamente associado a pacientes em diálise crônica expostos a água de diálise contaminada ou ao uso prolongado de quelantes de fósforo à base de alumínio. Ele se acumula no sistema nervoso e interfere na atividade da colina acetiltransferase, comprometendo a síntese de acetilcolina, além de se ligar à cromatina neuronal e alterar a transcrição gênica em neurônios corticais.

O quadro clássico, a encefalopatia dialítica, cursa com disartria progressiva e hesitante, mioclonias, alterações comportamentais e, se não identificado a tempo, demência e crises convulsivas. É um diagnóstico que se tornou raro depois que a água de diálise passou a ser rigorosamente tratada e que os quelantes de fósforo à base de alumínio foram substituídos por outros. Vale registrar que o alumínio causa também doença óssea adinâmica e anemia microcítica resistente ao ferro, e que a distinção em relação à encefalopatia urêmica se faz pelo padrão da fala, pela presença de mioclonias proeminentes e pela ausência de melhora com a diálise — que, ao contrário, pode agravar o quadro.

GASES TÓXICOS

Acrescento aqui duas intoxicações inalatórias que não constavam da lista original e que são, do ponto de vista neurológico, das mais importantes de toda a toxicologia, porque ambas matam o encéfalo sem interromper a chegada de sangue.

Monóxido de carbono

O monóxido de carbono age por três mecanismos simultâneos. O primeiro é o mais conhecido: ele se liga à hemoglobina com afinidade cerca de duzentas e cinquenta vezes maior que a do oxigênio, formando carboxi-hemoglobina e reduzindo a capacidade de transporte. O segundo é menos lembrado e mais insidioso: a ligação do monóxido a uma das subunidades desloca a curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda, o que significa que o pouco oxigênio ainda carregado é entregue com mais dificuldade aos tecidos. E o terceiro é intracelular: o monóxido inibe a citocromo c oxidase, o mesmo complexo IV que já vimos ser alvo do ácido fórmico e da fosfina, bloqueando a utilização do oxigênio dentro da mitocôndria.

Some-se a isso um mecanismo de lesão tardia: a reperfusão após o episódio gera peroxidação lipídica e uma resposta imune contra a mielina alterada, o que explica o fenômeno mais peculiar dessa intoxicação — a síndrome neurológica tardia, em que o paciente se recupera completamente e, dias a semanas depois, desenvolve parkinsonismo, alteração de

comportamento, incontinência, apatia e declínio cognitivo, com desmielinização difusa e necrose bilateral do globo pálido na imagem.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Monóxido de carbono: por que o oxímetro engana*

O ponto mais importante desta intoxicação é que o oxímetro de pulso convencional é inútil e perigosamente tranquilizador: ele não distingue oxi-hemoglobina de carboxi-hemoglobina, e mostra saturação normal em um paciente gravemente hipoxêmico. A gasometria arterial convencional também engana, porque a pressão parcial de oxigênio dissolvido está normal — o problema é o transporte, não a difusão. O exame correto é a cooximetria, que dosa a carboxi-hemoglobina diretamente, em sangue arterial ou venoso.

Suspeite em: cefaleia que melhora ao sair de casa e piora ao voltar; várias pessoas da mesma residência com sintomas simultâneos, incluindo animais domésticos; uso de aquecedor a gás, lareira, fogão ou gerador em ambiente fechado; incêndio; e tentativa de suicídio com escapamento de veículo. No inverno e em ambientes mal ventilados, o índice de suspeita deve ser alto.

Quadro clínico, que imita quase tudo: cefaleia, tontura, náusea e mal-estar nas formas leves, comumente diagnosticadas como virose ou enxaqueca; confusão, ataxia, síncope e dor torácica nas moderadas; e crises convulsivas, coma, isquemia miocárdica, acidose lática e edema pulmonar nas graves. A clássica coloração vermelho-cereja da pele é rara e tardia, e não deve ser esperada.

Tratamento: oxigênio a cem por cento com máscara não reinalante imediatamente, o que reduz a meia-vida da carboxi-hemoglobina de horas para cerca de uma hora; e oxigenoterapia hiperbárica, indicada em perda de consciência, sinais neurológicos, isquemia miocárdica, gestação — porque a hemoglobina fetal tem afinidade ainda maior pelo monóxido — e níveis muito elevados. Todo paciente deve ser orientado sobre a possibilidade da síndrome tardia e reavaliado em algumas semanas.

Cianeto

O cianeto é o inibidor mais rápido e mais potente da citocromo c oxidase, e por isso é o modelo puro de hipóxia histotóxica: o oxigênio chega normalmente ao tecido, é entregue normalmente pela hemoglobina, e a célula simplesmente não consegue usá-lo. O resultado é parada abrupta da fosforilação oxidativa, com metabolismo anaeróbico obrigatório e acidose lática grave em minutos.

As fontes são mais comuns do que se imagina: inalação de fumaça em incêndios, pela combustão de plásticos, lã e poliuretano, sendo essa a causa mais frequente e mais subdiagnosticada, frequentemente combinada com monóxido de carbono; uso prolongado de nitroprussiato de sódio em altas doses, cuja molécula libera cianeto; exposição industrial em galvanoplastia e mineração; e ingestão de sementes de certas frutas, que contêm glicosídeos cianogênicos, além da mandioca brava mal processada, o que tem relevância epidemiológica em algumas regiões.

O quadro é fulminante: cefaleia, ansiedade e taquipneia intensa nos primeiros minutos, seguidas rapidamente de rebaixamento, crises, bradicardia, apneia e parada. Dois achados apontam o diagnóstico e valem memorizar. O primeiro é a acidose lática grave e desproporcional com saturação venosa central alta — o sangue venoso volta vermelho e saturado, porque o tecido

não extraiu oxigênio nenhum, e essa arterialização do sangue venoso é a assinatura da hipóxia histotóxica. O segundo é o odor de amêndoas amargas no hálito, com a ressalva de que uma parcela significativa da população não consegue percebê-lo por razão genética. O tratamento é a hidroxocobalamina, que se liga ao cianeto formando cianocobalamina, ou seja, vitamina B12, excretada pela urina — e que tem a vantagem de ser segura mesmo quando o diagnóstico está errado, o que a torna a escolha ideal na vítima de incêndio com acidose e rebaixamento.

ORGANIZANDO OS METAIS POR MECANISMO

Reparando no padrão do conjunto: chumbo e mercúrio convergem por ligação a grupos sulfidrila com tropismo neurológico específico, o primeiro pelo hipocampo e pelo nervo periférico motor, o segundo pelo córtex occipital e pelo cerebelo. Arsênio e alumínio comprometem, respectivamente, a energia mitocondrial e a síntese colinérgica. Manganês e tálio têm mecanismos de mimetismo e acúmulo seletivo — um imitando nada e se depositando nos núcleos da base, outro imitando o potássio e ocupando o seu lugar sem cumprir a sua função. E o monóxido de carbono, o cianeto e a fosfina, que veremos a seguir, convergem todos para o mesmo ponto final, o complexo IV da cadeia respiratória.

Mais uma vez, a mesma lógica de organizar por mecanismo, e não por substância, ajuda a fixar o raciocínio em vez de decorar quadros clínicos isolados — e permite prever o comportamento de um agente que você nunca estudou, bastando saber qual desses botões ele aperta.

6.4 Pesticidas

PARA ENCERRARMOS este capítulo, falaremos sobre os pesticidas. A intoxicação mais comum é por organofosforados, mas em regiões de vocação agrícola é possível encontrar todas as demais no dia a dia — e vale registrar que, no Brasil, a intoxicação por agrotóxicos é um problema de saúde pública de primeira grandeza, tanto por exposição ocupacional quanto por ingestão intencional, sendo esta última uma das principais causas de suicídio consumado em áreas rurais. Falaremos dos principais a seguir.

Organofosforados

O mecanismo é o mais clássico da toxicologia: os organofosforados se ligam covalentemente ao sítio ativo da acetilcolinesterase, na serina catalítica, inativando-a de forma praticamente irreversível através de um processo chamado envelhecimento, no qual a ligação entre enzima e inibidor sofre uma alteração conformacional que a torna resistente até mesmo à reativação por antídoto após algumas horas.

Sem a enzima funcional, a acetilcolina se acumula na fenda sináptica de forma descontrolada, hiperestimulando tanto receptores muscarínicos quanto nicotínicos. Isso explica a tríade toxicológica clássica: sinais muscarínicos, com miose, sialorreia, broncorreia, broncoespasmo, bradicardia, vômitos, diarreia e incontinência; sinais nicotínicos, com fasciculações, fraqueza muscular, cãibras, taquicardia e hipertensão, que parecem contraditórios aos anteriores mas decorrem da estimulação ganglionar e adrenal; e sinais centrais, com confusão, agitação, crises convulsivas e coma.

É por essa lógica do envelhecimento que a pralidoxima só funciona se administrada precocemente: ela reativa a enzima removendo o organofosforado, mas depois que a ligação envelhece a única solução é aguardar a síntese de enzima nova, o que leva semanas. E vale notar a coerência com o capítulo 1.5: a acetilcolina é excitatória no receptor nicotínico da placa motora e inibitória sobre o nó sinoatrial via receptor muscarínico M2, e é por isso que o mesmo excesso de acetilcolina produz fasciculação no músculo e bradicardia no coração.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Organofosforados: reconhecer, tratar e as duas síndromes tardias*

Reconhecimento: paciente rural ou com acesso a agrotóxico, frequentemente com odor característico de alho ou de solvente nas roupas e na pele, apresentando o toxidrome colinérgico. Duas regras mnemônicas ajudam a não esquecer nada — para os sinais muscarínicos, a sequência de secreções: lacrimejamento, salivação, sudorese, broncorreia, vômito, diarreia e micção, com miose e bradicardia; e para os nicotínicos, fraqueza, fasciculações, cãibras e paralisia.

O achado que mata é a broncorreia associada ao broncoespasmo: o paciente literalmente se afoga nas próprias secreções, e é essa a principal causa de morte precoce.

Tratamento, em três frentes simultâneas. Primeira, descontaminação: retirar toda a roupa, lavar exaustivamente pele e cabelos com água e sabão, e proteger a equipe, porque a contaminação secundária de profissionais de saúde é real. Segunda, atropina em doses altas e repetidas, dobrando a dose a cada poucos minutos até atingir o alvo terapêutico — e o alvo não é a frequência cardíaca nem o tamanho da pupila, é a secagem das secreções pulmonares, avaliada pela ausculta. Doses cumulativas de dezenas ou centenas de miligramas podem ser necessárias, e o receio de exagerar na atropina é uma das principais causas de morte evitável nesse quadro, porque a miose pode persistir por efeito local mesmo com atropinização sistêmica adequada. Terceira, pralidoxima o mais precocemente possível, que atua sobre o componente nicotínico, no qual a atropina não age.

Duas síndromes tardias que precisam ser conhecidas. A síndrome intermediária surge entre vinte e quatro e noventa e seis horas após a crise colinérgica, quando o paciente já parecia melhor, e consiste em fraqueza proximal, cervical e da musculatura respiratória, por disfunção pós-sináptica persistente na placa motora — o paciente não consegue levantar a cabeça do travesseiro e evolui para insuficiência respiratória, exigindo ventilação mecânica. Ela não responde a atropina nem a oxima. A neuropatia tardia induzida por organofosforado surge de duas a três semanas depois, por inibição de uma enzima diferente, a esterase-alvo de neuropatia, e produz polineuropatia sensitivo-motora distal com fraqueza e pé caído, de recuperação lenta e frequentemente incompleta.

Carbamatos

Mecanismo semelhante ao dos organofosforados — inibição da acetilcolinesterase —, mas com uma diferença estrutural crucial: a ligação entre carbamato e enzima é espontaneamente reversível em poucas horas, sem o fenômeno de envelhecimento. Isso torna o quadro clínico geralmente mais brando e de resolução mais rápida, com a mesma sintomatologia colinérgica muscarínica, nicotínica e central.

Um detalhe prático importante: como a inibição é reversível, a pralidoxima tem benefício discutível nesse contexto e, por protocolos mais antigos, era até considerada potencialmente

prejudicial. Hoje o consenso é que o tratamento principal é o suporte com atropina para os sintomas muscarínicos, descontaminação e observação, já que a enzima se regenera por si só. Vale acrescentar duas notas: os carbamatos penetram menos no sistema nervoso central, o que torna as manifestações centrais menos proeminentes; e no Brasil existe um problema de saúde pública específico com o uso ilegal de carbamatos de alta toxicidade como raticida clandestino, popularmente conhecido pelo nome de um veneno de rato, responsável por intoxicações acidentais graves em crianças e por envenenamento intencional de animais.

Organoclorados

Diferente dos anteriores, os organoclorados não tocam na acetilcolinesterase. Eles se ligam ao canal de cloro associado ao receptor GABA-A, bloqueando o influxo de cloro que normalmente hiperpolariza e inibe o neurônio. Sem esse influxo, o neurônio fica cronicamente mais excitável — um mecanismo de hiperexcitação por remoção do freio inibitório, conceitualmente parecido com o que vimos na isoniazida, embora ali o problema fosse a produção do GABA e aqui seja o canal efetor.

O resultado clínico é tremor, hiperexcitabilidade, mioclonias e crises convulsivas, muitas vezes com período de latência maior que o dos organofosforados, já que esses compostos são altamente lipofílicos e se redistribuem lentamente a partir do tecido adiposo — o que também explica intoxicações prolongadas mesmo após exposição única. Essa mesma lipofilicidade e a longa meia-vida ambiental são a razão pela qual esses compostos foram banidos na maior parte do mundo, embora persistam no ambiente e na cadeia alimentar por décadas, acumulando-se no tecido adiposo humano e no leite materno. Vale registrar que o lindano ainda é usado topicamente em algumas formulações contra escabiose e pediculose, e que a sua absorção percutânea excessiva, especialmente em crianças pequenas e em pele lesada, já causou crises convulsivas.

Piretroides

Aqui o mecanismo já deve soar familiar: os piretroides retardam a inativação de canais de sódio voltagem-dependentes, prolongando a despolarização — o mesmo princípio geral do escorpião e da armadeira que vimos no subcapítulo 6.1, embora com afinidade e cinética diferentes. Os piretroides do tipo dois, que possuem o grupo ciano, geram despolarização muito mais prolongada que os do tipo um, e por isso produzem quadros mais graves, com salivação e coreoatetose.

Isso gera hiperexcitabilidade de fibras sensoriais e motoras, causando parestesias, tremores e, em intoxicações maciças, crises convulsivas. Um achado clínico curioso e frequente: a parestesia facial, com sensação de queimação e formigamento sem lesão visível, é comum mesmo em exposições leves, por ação direta sobre terminações sensoriais cutâneas, sendo tipicamente pior com o calor, o suor e o contato com água — o que confunde os pacientes, que lavam o rosto e pioram. Além disso, os piretroides desencadeiam com frequência reações de hipersensibilidade, com broncoespasmo e urticária, já que muitas formulações comerciais usam solventes e sinergistas, como o butóxido de piperonila, que também têm potencial alergênico. Vale a nota tranquilizadora de que a toxicidade sistêmica em mamíferos é baixa em relação aos demais, porque metabolizamos rapidamente esses compostos por esterases hepáticas, o que explica por que eles substituíram os organoclorados no uso doméstico.

Paraquat

O paraquat é um dos pesticidas mais letais em ingestão intencional, e seu mecanismo é um exemplo clássico de dano por radical livre com tropismo tecidual muito específico. Ele sofre um ciclo de redução e oxidação dentro da célula: é reduzido a um radical cátion, que reage imediatamente com o oxigênio molecular gerando superóxido e regenerando o paraquat original — um ciclo autossustentado que consome NADPH continuamente e gera estresse oxidativo maciço.

O pulmão é o órgão mais afetado porque as células alveolares tipo um e tipo dois possuem um sistema de transporte ativo, o mesmo que capta poliaminas, que concentra paraquat preferencialmente ali contra um gradiente de concentração, tornando a lesão pulmonar desproporcional à de qualquer outro órgão. O resultado é edema pulmonar seguido de fibrose progressiva e irreversível em poucas semanas — motivo pelo qual, paradoxalmente, a oxigenoterapia suplementar é contraindicada nas fases iniciais, exceto se houver hipoxemia significativa, já que mais oxigênio alimenta ainda mais o ciclo redox tóxico.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Paraquat: a intoxicação em que se nega oxigênio ao paciente*

Esta é, provavelmente, a intoxicação mais desesperadora da toxicologia, e vale conhecê-la em detalhe porque a conduta contraria todos os reflexos treinados.

Evolução em três fases. Primeira, nas horas iniciais: lesão corrosiva direta, com dor intensa em boca e faringe, disfagia, vômitos e, dias depois, ulcerações extensas de orofaringe e esôfago — a chamada língua de paraquat, com placas esbranquiçadas e ulceração dolorosa, é um sinal que praticamente fecha o diagnóstico. Segunda, entre o segundo e o quinto dia: lesão renal aguda por necrose tubular, hepatite e acidose. Terceira, a partir da segunda semana nos sobreviventes: fibrose pulmonar progressiva, com dispneia crescente e hipoxemia refratária, geralmente fatal.

Conduta: descontaminação digestiva precoce com adsorvente, como terra de Fuller ou carvão ativado, o que faz diferença apenas se muito precoce; hidratação e suporte renal; e hemoperfusão nas primeiras horas. Imunossupressão com corticoide e ciclofosfamida é usada em alguns protocolos com evidência limitada.

E a regra que precisa ser repetida porque é contraintuitiva: não administre oxigênio suplementar salvo hipoxemia grave, e mesmo então na menor fração possível. Oferecer oxigênio a esse paciente é oferecer o substrato do ciclo que o está matando. É um dos raríssimos cenários da medicina em que a hipóxia relativa é protetora.

Prognóstico: a ingestão de volumes pequenos de formulação concentrada é frequentemente fatal, e a dosagem de paraquat plasmático permite estimar a sobrevida. O reconhecimento desse prognóstico é importante inclusive para orientar cuidados paliativos e comunicação com a família, evitando intervenções fúteis e desconfortáveis.

Glifosato

O glifosato em si — que age inibindo a via do chiquimato, ausente em mamíferos — tem toxicidade intrínseca relativamente baixa para humanos. A maior parte da gravidade nas intoxicações por ingestão vem, na verdade, do surfactante presente nas formulações comerciais, classicamente a polioxietilenoamina, que rompe membranas celulares por ação detergente direta.

Isso causa corrosão da mucosa gastrointestinal e, em ingestões maciças, absorção sistêmica suficiente para gerar choque distributivo por vasodilatação e disfunção miocárdica direta, além de acidose metabólica, lesão renal e hepática. A neurotoxicidade, quando presente, é mais reflexo de hipoperfusão e de distúrbio metabólico secundário ao choque do que efeito neuronal direto — um bom exemplo de intoxicação em que o princípio ativo não é o vilão principal do quadro grave, e um lembrete de que, em toxicologia, é preciso perguntar qual formulação foi ingerida e não apenas qual substância.

Fosfina, dos fosfetos de alumínio e de zinco

Usados como fumigantes de grãos armazenados, os fosfetos reagem com a umidade — inclusive com a umidade gástrica, em ingestões intencionais — liberando gás fosfina. A fosfina inibe a citocromo c oxidase, o mesmo alvo final do cianeto e do ácido fórmico do metanol, bloqueando a cadeia respiratória e forçando o metabolismo anaeróbico generalizado.

O coração é particularmente sensível a essa falência energética abrupta, e a maioria das mortes ocorre por choque cardiogênico refratário e arritmias malignas nas primeiras vinte e quatro a quarenta e oito horas, muitas vezes antes que haja tempo hábil para qualquer intervenção. É considerada uma das intoxicações por pesticida com maior letalidade absoluta, justamente pela rapidez do colapso energético celular, e não existe antídoto — o tratamento é suporte hemodinâmico agressivo, correção da acidose e, em centros com o recurso, suporte circulatório mecânico como ponte até a eliminação do tóxico. Um alerta prático de segurança: o gás liberado do conteúdo gástrico do paciente pode intoxicar a equipe, e a lavagem gástrica desses pacientes exige ambiente ventilado e proteção respiratória.

Rodenticidas anticoagulantes

Fechando com um mecanismo puramente hematológico, sem componente neurológico direto, mas didaticamente importante por contraste. Esses compostos inibem a vitamina K epóxido redutase, enzima necessária para regenerar a vitamina K reduzida a partir de sua forma oxidada, que por sua vez é cofator essencial para a gama-carboxilação dos fatores II, VII, IX e X — exatamente o mecanismo que detalhamos no capítulo 5, ao tratar da vitamina K.

As chamadas supervarfarinas, como o brodifacum e a bromadiolona, têm afinidade muito maior por essa enzima e meia-vida tecidual extremamente longa, podendo causar coagulopatia grave e prolongada por semanas a meses após uma única exposição, diferente da varfarina medicamentosa, cujo efeito se resolve em dias. Clinicamente, o risco mais temido é justamente a hemorragia intracraniana espontânea, que aqui seria uma manifestação neurológica indireta, por sangramento, e não por toxicidade neuronal direta.

É um bom lembrete de que toxicidade neurológica nem sempre significa dano direto ao neurônio — às vezes o sistema nervoso sofre como órgão-alvo de uma falência sistêmica gerada em outro compartimento. E há uma consequência prática decorrente da meia-vida longa: esses pacientes precisam de vitamina K oral em altas doses por semanas a meses, com controle seriado do tempo de protrombina, e a suspensão precoce do antídoto, quando o exame normaliza, leva a recidiva da coagulopatia — um erro frequente.

FECHANDO O CAPÍTULO

Perceba como esses oito pesticidas replicam quase todos os mecanismos gerais que construímos ao longo do capítulo: inibição enzimática, na colinesterase; bloqueio de canal iônico, no receptor GABA-A e no canal de sódio; estresse oxidativo por ciclo redox, no paraquat; disfunção mitocondrial da cadeia respiratória, na fosfina, ecoando o metanol, o arsênio, o monóxido de carbono e o cianeto; e falência sistêmica secundária, no glifosato e nos rodenticidas.

Isso reforça o fio condutor de todo o capítulo 6: independentemente da origem — veneno animal, fármaco, metal, gás ou pesticida —, o número de mecanismos fisiopatológicos fundamentais é limitado. São essencialmente sete: destruição do terminal pré-sináptico; bloqueio ou hiperestimulação de receptor; bloqueio de canal iônico; retardo da inativação de canal iônico; inibição enzimática; colapso da cadeia respiratória mitocondrial; e dano oxidativo. Uma vez dominados esses sete, é possível prever o quadro clínico de qualquer substância nova apenas sabendo qual desses botões ela aperta — e essa é uma habilidade que vale muito mais do que decorar dezenas de quadros isolados.

> **CONEXÃO** *Capítulos 3, 5, 10 e 16*
>
> As encefalopatias por metais pesados e por fármacos, com seus achados de imagem, foram detalhadas no capítulo 3. A deficiência de vitamina K e a cascata de coagulação estão no capítulo 5. A farmacologia dos antídotos, dos anticonvulsivantes usados nas crises tóxicas e dos anticoagulantes está no capítulo 10. E as polineuropatias tóxicas, com seus padrões eletroneuromiográficos e a distinção entre neuropatia axonal e desmielinizante, serão desenvolvidas no capítulo 16.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dos Acidentes Ofídicos. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

CUPO, P. Clinical update on scorpion envenoming. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 48, p. 642-649, 2015.

GUILARTE, T. R. Manganese and Parkinson's disease: a critical review and new findings. Environmental Health Perspectives, v. 118, p. 1071-1080, 2010.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Snakebite envenoming. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, n. 17063, 2017.

ISBISTER, G. K.; FAN, H. W. Spider bite. Lancet, v. 378, p. 2039-2047, 2011.

LONGO, D. L. et al. Medicina Interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.

NELSON, L. S. et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2019.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

ROSE, J. J. et al. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 195, p. 596-606, 2017.

CAPÍTULO 7

Órgãos Secundários

ATÉ AGORA PERCORREMOS o sistema nervoso quase sempre olhando de dentro para fora: como uma célula, um vaso ou uma via se comporta quando algo dentro do próprio sistema nervoso falha, seja por um tumor, um veneno, uma deficiência vitamínica ou um fármaco em excesso. Neste capítulo vamos inverter a lente. O sistema nervoso não vive isolado dentro da caixa craniana; ele depende de suprimento constante de glicose, de oxigênio, de um ambiente iônico estável e de uma circulação livre de toxinas para funcionar, e quem garante cada um desses requisitos são os outros órgãos do corpo.

Quando um desses órgãos falha, o sistema nervoso quase sempre é uma das primeiras vítimas, porque poucos tecidos são tão dependentes de homeostase perfeita quanto o neurônio. Vamos percorrer nove órgãos e sistemas, entendendo primeiro como cada um funciona normalmente e, com essa base fisiológica estabelecida, entender exatamente qual elo dessa cadeia se rompe quando ele falha.

APROFUNDANDO *Por que o neurônio é o primeiro a sofrer*

Existe uma razão estrutural para o sistema nervoso ser o órgão sentinela de praticamente toda falência sistêmica, e ela se resume a quatro características que nenhum outro tecido reúne simultaneamente.

Primeira, demanda energética desproporcional. O encéfalo representa cerca de dois por cento do peso corporal e consome vinte por cento do oxigênio e vinte e cinco por cento da glicose. E a maior parte desse gasto não é para pensar — é para manter as bombas iônicas de membrana funcionando, restaurando os gradientes que cada potencial de ação dissipa. Ou seja, o neurônio gasta a maior parte da sua energia apenas para continuar sendo capaz de disparar.

Segunda, ausência de reserva. O encéfalo praticamente não armazena glicogênio nem oxigênio. Enquanto o músculo esquelético tem reservas para minutos de anaerobiose e o fígado tem glicogênio para horas, o neurônio depende de entrega contínua e falha em segundos.

Terceira, dependência absoluta de estabilidade iônica. Como vimos no capítulo 1.5, o potencial de repouso e o limiar dependem das concentrações precisas de sódio, potássio, cálcio e magnésio. Um desvio de poucos por cento no sódio sérico, que outros órgãos toleram sem sintoma, altera o volume celular no encéfalo e produz confusão ou crise convulsiva.

Quarta, confinamento em uma caixa rígida. Qualquer edema, que em outro órgão apenas o deixaria mais pesado, aqui eleva a pressão intracraniana e compromete a perfusão, criando o círculo vicioso descrito no capítulo 1.5.

Some-se a isso a incapacidade de regeneração, e temos o retrato completo: um órgão que consome muito, não estoca nada, exige precisão iônica, não pode inchar e não se repara. É por isso que o exame neurológico é o monitor mais sensível de que dispomos para detectar falência

de qualquer outro sistema — a confusão do paciente idoso costuma chegar antes da febre, antes da hipotensão e antes do exame laboratorial.

FÍGADO

O fígado é provavelmente o órgão extraneural mais intimamente ligado à função cerebral, e não por acaso é praticamente impossível falar de encefalopatia metabólica sem esbarrar nele. Para entender por que sua falência é tão devastadora, primeiro é preciso entender o quanto de trabalho ele faz silenciosamente todos os dias.

O hepatócito mantém a glicemia estável entre as refeições, por glicogenólise e, quando essa reserva se esgota, por gliconeogênese a partir de aminoácidos e de lactato; sintetiza praticamente todas as proteínas plasmáticas importantes, incluindo a albumina, responsável por boa parte da pressão oncótica do sangue, e a maioria dos fatores de coagulação; e metaboliza e elimina substâncias potencialmente tóxicas absorvidas pelo intestino, incluindo fármacos e, o que mais nos interessa aqui, a amônia.

A amônia é gerada constantemente pelo metabolismo de proteínas, tanto pelo nosso próprio organismo quanto, em quantidade significativa, por bactérias colônicas que degradam proteínas não digeridas e ureia secretada no intestino. Esse nitrogênio livre é tóxico se deixado circular, e o fígado o neutraliza convertendo-o em ureia através do ciclo da ureia — uma via que já mencionamos ao falar do ácido valproico, que bloqueia justamente uma das enzimas limitantes desse ciclo.

A ureia, ao contrário da amônia, é uma molécula relativamente inofensiva e solúvel, facilmente excretada pelos rins. Repare que já temos dois órgãos trabalhando em sequência, o fígado neutralizando e o rim eliminando — um bom prenúncio de como a falência de múltiplos órgãos tende a se potencializar mutuamente quando falamos de neurotoxicidade sistêmica. Quando o fígado falha, de forma aguda na hepatite fulminante ou crônica na cirrose, essa capacidade de depuração despenca, e o excesso de amônia livre atravessa a barreira hematoencefálica com facilidade.

Conduta baseada em diretriz de 2026: em cirrose com encefalopatia manifesta, tratar fatores precipitantes e empregar lactulose integra a primeira linha. A rifaximina pode ser associada nos quadros selecionados e na prevenção de recorrência. Níveis de amônia não devem ser usados isoladamente para diagnosticar, determinar gravidade nem decidir suspensão do tratamento (BAJAJ et al., 2026).

Já detalhamos boa parte dessa cascata no capítulo sobre encefalopatias, mas vale reforçar aqui, com o fígado como protagonista, os pontos centrais. Dentro do sistema nervoso, é o astrócito, e não o neurônio, quem mais sofre com o excesso de amônia, porque é ele que expressa a glutamina sintetase, enzima que capta a amônia livre e a combina com glutamato para formar glutamina. Isso parece uma solução elegante, só que a glutamina acumulada se comporta como osmólito, puxando água para dentro da célula e gerando edema astrocitário — o verdadeiro substrato estrutural do edema cerebral visto na encefalopatia hepática aguda.

De forma paralela, existe um braço adicional dessa fisiopatologia ligado à hipertonia gabaérgica: o próprio GABA de origem bacteriana intestinal, precursores de benzodiazepínicos endógenos também de origem bacteriana que se acumulam por falência de depuração hepática,

e neuroesteroides sintetizados pelo próprio astrócito em resposta à hiperamonemia, todos convergindo para o mesmo complexo receptor GABA-A e potencializando a neuroinibição central.

Existe ainda um terceiro fator, menos falado: o manganês, normalmente excretado pela bile, se acumula nos núcleos da base de pacientes com hepatopatia crônica pelo mesmo mecanismo tóxico que discutimos no capítulo sobre metais pesados, explicando por que alguns hepatopatas desenvolvem sinais parkinsonianos e o característico hipersinal em T1 no globo pálido, mesmo sem qualquer doença neurodegenerativa primária.

Vale destacar duas consequências neurológicas do fígado doente que não são metabólicas, e sim estruturais. A primeira é hemorrágica: como o fígado sintetiza a maioria dos fatores de coagulação, a hepatopatia avançada cursa com coagulopatia significativa, aumentando o risco de sangramentos espontâneos, incluindo hemorragia intracraniana, mesmo sem trauma associado — e é preciso lembrar que esses pacientes caem com frequência, por encefalopatia e por sarcopenia, o que torna o hematoma subdural crônico um diagnóstico obrigatório em todo cirrótico com alteração mental. A segunda é energética: na falência hepática fulminante, a incapacidade de manter a glicemia por gliconeogênese pode gerar hipoglicemia grave, e como o neurônio depende quase exclusivamente de glicose, essa hipoglicemia se soma à toxicidade amoniacal.

Ou seja, quando falamos em encefalopatia hepática, estamos na verdade falando de pelo menos cinco mecanismos neurotóxicos simultâneos, e não de um evento isolado: acúmulo de amônia com edema astrocitário, hipertonia gabaérgica, depósito de manganês, coagulopatia com risco hemorrágico e hipoglicemia.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A doença de Wilson, quando fígado e núcleos da base adoecem juntos*

Existe uma doença que merece destaque próprio neste capítulo porque nela o fígado e o sistema nervoso não têm relação de causa e efeito: ambos são órgãos-alvo do mesmo defeito. É a doença de Wilson, e ela precisa ser lembrada porque é rara, é tratável e, se não diagnosticada, é fatal.

O defeito é uma mutação no gene ATP7B, que codifica um transportador hepático de cobre. Sem ele, o hepatócito não consegue nem incorporar cobre à ceruloplasmina nem excretá-lo na bile. O cobre se acumula primeiro no fígado, causando hepatite crônica e cirrose, e depois transborda para a circulação na forma livre, depositando-se em núcleos da base, córnea e rins.

Quem investigar: qualquer paciente abaixo dos quarenta e cinco anos com hepatopatia sem causa definida, ou com distúrbio do movimento, ou com quadro psiquiátrico atípico de início recente.

Manifestações neurológicas, que tipicamente aparecem depois das hepáticas e em pacientes mais velhos: tremor, que pode ter o padrão bastante característico descrito como bater de asas, com o braço em abdução e cotovelo fletido; distonia, com o sorriso sardônico por distonia facial; disartria e disfagia; parkinsonismo; e ataxia. Manifestações psiquiátricas, frequentemente as primeiras: queda de rendimento escolar, alteração de personalidade, impulsividade, depressão e psicose.

O sinal externo que fecha o diagnóstico e que se procura com lâmpada de fenda: o anel de Kayser-Fleischer, um depósito de cobre acastanhado ou esverdeado na periferia da córnea, na membrana de Descemet. Ele está presente em praticamente todos os pacientes com

manifestação neurológica, e a sua ausência nesse contexto praticamente afasta o diagnóstico. Procure também a catarata em girassol.

Laboratório: ceruloplasmina baixa, cobre urinário de vinte e quatro horas elevado, cobre sérico livre alto e, quando necessário, cobre hepático em biópsia. Na ressonância, hipersinal em núcleos da base e o sinal da face do panda gigante no mesencéfalo, que é um achado bonito e bastante específico.

Tratamento: quelantes de cobre e zinco, que bloqueia a absorção intestinal, por toda a vida, e transplante hepático nas formas fulminantes. O rastreio de irmãos é obrigatório, porque a doença é autossômica recessiva e o tratamento pré-sintomático evita todo o dano.

CORAÇÃO

O coração se relaciona com o sistema nervoso de forma bem diferente do fígado: aqui o problema raramente é uma toxina circulante, e sim uma questão de entrega, já que o encéfalo depende de fluxo sanguíneo contínuo e o coração é literalmente a bomba que gera esse fluxo.

O débito cardíaco, produto do volume sistólico pela frequência cardíaca, determina a pressão arterial média disponível para perfundir todos os órgãos. Mas o encéfalo não é passivo nessa relação: ele possui um mecanismo de autorregulação que mantém o fluxo praticamente constante em uma ampla faixa de pressão arterial média, por ajustes miogênicos e metabólicos no calibre das arteríolas cerebrais, como detalhamos no capítulo 2. É graças a essa autorregulação que não desmaiamos toda vez que nos levantamos rapidamente da cadeira.

O problema aparece quando o coração deixa de sustentar esse débito. Em estados de baixo débito prolongado, como insuficiência cardíaca descompensada ou choque cardiogênico, mesmo a autorregulação se esgota, e as regiões mais vulneráveis são justamente as zonas de fronteira entre territórios arteriais adjacentes. Pense nelas como o final de uma linha de irrigação agrícola: são as últimas a receber água quando a pressão do sistema cai, porque dependem de um fluxo colateral que já chega naturalmente diminuído. O infarto de fronteira bilateral, típico de hipotensão prolongada ou de parada cardiorrespiratória revertida, é a assinatura radiológica desse mecanismo.

Mas o coração também ameaça o encéfalo por um segundo mecanismo, completamente diferente: a embolia. Qualquer situação em que o sangue fique estagnado dentro de uma câmara favorece a formação de trombo, sendo a fibrilação atrial o exemplo mais comum, já que a perda da contração atrial coordenada cria estase especialmente no apêndice atrial esquerdo. Esse trombo pode se fragmentar e seguir pela circulação arterial até ocluir um vaso cerebral — um evento fisiopatologicamente distinto de um acidente vascular aterotrombótico local, mas que se apresenta clinicamente da mesma forma, e essa é uma das razões pelas quais identificar a fonte cardioembólica muda tanto a conduta, como veremos no capítulo sobre farmacologia.

A endocardite infecciosa segue a mesma lógica, somando um componente séptico: êmbolos sépticos podem tanto ocluir vasos cerebrais quanto colonizar a parede vascular e formar aneurismas micóticos, fragilizando o vaso por dentro e criando risco de hemorragia meses depois de resolvida a infecção original. O mesmo vaso que hoje sofre isquemia por oclusão pode amanhã romper por fragilidade estrutural.

Por fim, vale mencionar a síncope cardiogênica, que ilustra bem como um mesmo desfecho clínico — perda transitória de consciência — pode ter origens completamente diferentes. Em uma arritmia grave que derruba momentaneamente o débito, o mecanismo final é idêntico ao de qualquer outra causa de hipoperfusão cerebral global transitória; apenas a causa raiz é elétrica, e não vascular ou neurológica primária. É um lembrete de que o sistema nervoso muitas vezes só reflete o problema, sem ser a sua origem.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Síncope: separar a que mata da que assusta*

A síncope é uma das queixas mais comuns em pronto-socorro e uma das que mais gera investigação desnecessária de um lado e alta indevida do outro. O objetivo do atendimento não é descobrir a causa exata, é responder a uma única pergunta: essa síncope é de origem cardíaca?

A favor de origem cardíaca, que é a perigosa: ocorrência durante esforço físico ou em decúbito; ausência de pródromos, com o paciente caindo sem aviso e frequentemente sofrendo trauma facial; palpitação precedendo o evento; história de cardiopatia estrutural, infarto prévio ou insuficiência cardíaca; história familiar de morte súbita antes dos cinquenta anos; e alteração no eletrocardiograma.

A favor de síncope reflexa, ou vasovagal, que é benigna: gatilho identificável, como dor, emoção, punção venosa, ambiente quente e cheio, ou permanência prolongada em pé; pródromos bem descritos, com calor, náusea, sudorese, visão escurecendo e zumbido; recuperação rápida e completa; e paciente jovem sem cardiopatia.

A favor de hipotensão ortostática: início ao levantar-se, uso de anti-hipertensivo, diurético, alfabloqueador ou antidepressivo, desidratação, hemorragia digestiva, e disautonomia por diabetes ou por doença de Parkinson. Meça a pressão deitado e após três minutos em pé, procurando queda significativa — é um exame de dois minutos que resolve boa parte dos casos e que quase nunca é feito.

E o diagnóstico diferencial que mais confunde: crise convulsiva. A favor de crise, e não de síncope, estão a duração maior, a confusão pós-evento prolongada, a mordedura da borda lateral da língua, que é bem mais específica que a mordedura da ponta, a liberação esfincteriana, e a cianose durante o episódio. Vale saber que abalos musculares breves ocorrem em uma parcela grande das síncopes por hipoperfusão, e não indicam epilepsia — são as mioclonias convulsivas da síncope, e confundi-las com epilepsia leva a anos de tratamento desnecessário.

Investigação mínima em todos: eletrocardiograma, glicemia, hemograma e eletrólitos. Nos suspeitos de causa cardíaca: ecocardiograma, monitorização prolongada do ritmo e avaliação especializada.

PULMÃO

Se o coração garante o fluxo, o pulmão garante o conteúdo desse fluxo: é ele quem determina quanto oxigênio chega e quanto gás carbônico sai a cada ciclo respiratório. Vale abrir aqui uma exceção interessante em relação aos outros órgãos deste capítulo: é o próprio sistema nervoso central que comanda a respiração, através dos centros respiratórios bulbares e pontinos, que geram o ritmo automático, e dos quimiorreceptores que ajustam esse ritmo em tempo real.

Os quimiorreceptores centrais, localizados na superfície ventral do bulbo, são sensíveis principalmente ao dióxido de carbono — mais precisamente à queda do pH do líquor que ele causa ao se difundir e se hidratar em ácido carbônico —, enquanto os periféricos, nos corpos

carotídeos e aórticos, respondem principalmente à queda de oxigênio. Ou seja, o pulmão é ao mesmo tempo órgão efetor e, através desses sensores, parceiro direto de um circuito de controle que se origina no próprio encéfalo, uma relação de mão dupla que nenhum outro órgão deste capítulo tem com o sistema nervoso.

Quando a troca gasosa falha, duas consequências neurológicas se desenrolam por caminhos distintos. A primeira é a hipóxia: o neurônio praticamente não tem reserva energética e depende de suprimento constante de oxigênio para manter a fosforilação oxidativa; sem isso, as bombas iônicas falham, o potencial de membrana se dissipa e ocorre liberação maciça de glutamato — o mesmo fenômeno de excitotoxicidade que detalharemos no capítulo sobre trauma, aqui desencadeado por privação de oxigênio em vez de lesão mecânica.

As regiões mais sensíveis são aquelas de maior demanda metabólica e maior densidade de receptores glutamatérgicos: o hipocampo, sobretudo o setor CA1, as células de Purkinje do cerebelo e o córtex nas zonas de fronteira já mencionadas. É por isso que uma parada cardiorrespiratória revertida com sucesso ainda assim pode deixar sequelas de memória proeminentes, mesmo com recuperação completa da função cardíaca.

A segunda consequência é a hipercapnia, e ela afeta o sistema nervoso por uma via mecânica: o dióxido de carbono é o vasodilatador cerebral mais potente que existe, e quando se acumula, as arteríolas dilatam e o volume sanguíneo cerebral aumenta. Isso é inofensivo em um crânio saudável, mas em qualquer situação em que a complacência intracraniana já esteja reduzida, essa vasodilatação adicional pode ser o empurrão final para uma hipertensão intracraniana descompensada. Em quadros crônicos, como na doença pulmonar obstrutiva avançada, a hipercapnia sustentada gera rebaixamento progressivo da consciência, a chamada narcose por dióxido de carbono, refletindo o efeito depressor da acidose sobre a excitabilidade neuronal.

Uma última menção vale para a apneia obstrutiva do sono, menos dramática agudamente, mas que ilustra o efeito cumulativo do mesmo mecanismo: episódios repetidos de hipóxia intermitente ao longo de anos geram disfunção endotelial crônica, ativação simpática sustentada e estado pró-inflamatório, contribuindo para declínio cognitivo e para maior risco cardiovascular e cerebrovascular. É um bom exemplo de como nem toda lesão neurológica precisa ser aguda e dramática para ser clinicamente relevante.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O paciente retentor crônico e o erro do oxigênio*

Existe um cenário clínico que reúne toda a fisiologia deste tópico e que produz um dos erros mais consequentes da enfermaria.

O paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica avançada retém dióxido de carbono cronicamente. O rim compensa retendo bicarbonato, e o pH do líquor se normaliza ao longo de dias a semanas. O resultado é que os quimiorreceptores centrais, que respondem ao pH do líquor, deixam de perceber a hipercapnia como anormal e param de estimular a respiração. Esse paciente passa a depender, para respirar, do estímulo dos quimiorreceptores periféricos à hipóxia.

Daí decorre o problema: ao administrar oxigênio em alta concentração, removemos o único estímulo respiratório que restou, e o paciente hipoventila ainda mais, retendo mais dióxido de carbono e evoluindo para narcose e coma. Some-se a isso dois outros mecanismos que hoje se consideram ainda mais importantes: a perda da vasoconstrição pulmonar hipóxica, que piora a

relação entre ventilação e perfusão, e o efeito Haldane, pelo qual a hemoglobina oxigenada libera dióxido de carbono.

A conduta correta não é negar oxigênio, é titulá-lo. O alvo de saturação nesses pacientes é mais baixo que o habitual, tipicamente na faixa de oitenta e oito a noventa e dois por cento, com uso de dispositivos que permitam controle preciso da fração inspirada e com gasometria de controle.

Sinais de narcose por dióxido de carbono a procurar: cefaleia matinal, sonolência diurna, confusão, asterixe — que aqui aparece exatamente como na encefalopatia hepática —, tremor, sudorese, taquicardia, hipertensão e, na fundoscopia, papiledema por vasodilatação cerebral sustentada. Um paciente pneumopata com asterixe e cefaleia matinal está retendo dióxido de carbono até prova em contrário, e a gasometria arterial é o exame que responde.

RINS

Os rins protegem o sistema nervoso por três frentes simultâneas: eliminação de toxinas, controle do ambiente iônico e regulação do equilíbrio ácido-base. Cada uma dessas frentes, quando falha, tem uma forma própria e reconhecível de agredir o encéfalo.

A primeira frente já apresentamos no capítulo sobre encefalopatias: a encefalopatia urêmica. Vale aprofundar aqui, com o rim como protagonista, o motivo de ela ocorrer. Quando a taxa de filtração glomerular cai, toxinas urêmicas se acumulam — a própria ureia, os compostos guanidínicos e, um ponto pouco lembrado, o próprio paratormônio. O paratormônio costuma ser lembrado apenas pelo seu papel ósseo e no metabolismo do cálcio, mas em concentrações cronicamente elevadas, como ocorre no hiperparatireoidismo secundário da doença renal crônica, ele se comporta como uma toxina urêmica, favorecendo influxo excessivo de cálcio para dentro do neurônio e comprometendo a sua função. Some-se a isso o comprometimento direto da barreira hematoencefálica e um estado de estresse oxidativo sistêmico, e temos um quadro multifatorial de disfunção cognitiva progressiva, tipicamente com flutuação do nível de consciência e, em casos avançados, mioclonias e crises convulsivas.

A segunda frente é o distúrbio eletrolítico, e aqui o exemplo mais rico é a hiponatremia. Em uma queda aguda e importante do sódio sérico, a água se desloca osmoticamente para dentro das células cerebrais, gerando edema citotóxico — exatamente como no edema astrocitário da encefalopatia hepática, só que aqui o gatilho é osmótico puro, e não amoniacal. O detalhe mais rico está no tratamento: se a hiponatremia for crônica, e portanto os astrócitos já tiverem se adaptado extrudando osmólitos orgânicos, a correção rápida do sódio é perigosa, porque eles não conseguem recapturar esses osmólitos rápido o suficiente e acabam encolhendo de forma reativa, o que lesa preferencialmente a ponte e causa a síndrome de desmielinização osmótica, detalhada no capítulo 3. É um dos raros casos na medicina em que corrigir rápido demais é mais perigoso do que corrigir devagar.

Um fenômeno correlato é a síndrome de desequilíbrio da diálise, que ocorre quando a hemodiálise remove ureia do sangue mais rapidamente do que ela consegue se difundir para fora do encéfalo. Esse gradiente osmótico transitório entre um sangue já limpo e um encéfalo ainda com ureia acumulada puxa água para dentro do parênquima, gerando edema agudo, manifestado como cefaleia, náusea e, em casos graves, confusão e crises durante ou logo após a sessão — principalmente nas primeiras sessões de um paciente que iniciou tratamento com ureia muito elevada.

A terceira frente, menos dramática mas relevante a longo prazo, é a produção de eritropoetina pelas células peritubulares renais, sensíveis à hipóxia tecidual local. Na doença renal crônica, essa produção cai, gerando anemia progressiva, que por sua vez reduz a oferta de oxigênio ao encéfalo de forma crônica e branda, contribuindo para fadiga cognitiva e menor tolerância a esforço mental prolongado. É um mecanismo silencioso, mas que ajuda a explicar por que pacientes renais crônicos com anemia mal controlada relatam tanta lentificação mesmo fora de episódios agudos de encefalopatia urêmica franca.

APROFUNDANDO *Os outros eletrólitos e o que cada um faz com o neurônio*

Vale ampliar a segunda frente, porque cada íon produz uma síndrome neurológica própria e reconhecível, e o raciocínio decorre diretamente da fisiologia de membrana do capítulo 1.5.

Sódio. Não muda diretamente a excitabilidade, muda o volume celular. Hiponatremia aguda causa edema, com náusea, cefaleia, confusão, crises e herniação; hipernatremia causa desidratação celular, com letargia, irritabilidade, fraqueza, e nos casos graves hemorragia por tração das veias ponte. A correção de ambas segue a mesma regra de lentidão, e pelo mesmo motivo osmótico.

Potássio. É o íon que define o potencial de repouso. Hipercalemia despolariza parcialmente a membrana, primeiro aumentando e depois abolindo a excitabilidade — o efeito clínico dominante é cardíaco e muscular, com fraqueza flácida ascendente que pode imitar Guillain-Barré, e o dado curioso é que o sistema nervoso central é poupado, porque o potássio praticamente não atravessa a barreira hematoencefálica. Hipocalemia hiperpolariza, causando fraqueza muscular, íleo, cãibras e rabdomiólise, também sem confusão mental.

Cálcio. É o íon que ajusta o limiar, estabilizando os canais de sódio pelo lado externo da membrana. Hipocalcemia aumenta a excitabilidade, com parestesias periorais, tetania, espasmo carpopedal, laringoespasmo, crises convulsivas e os sinais de Chvostek e de Trousseau. Hipercalcemia faz o oposto e deprime: letargia, confusão, fraqueza, constipação, poliúria e coma, no quadro que resumimos como pedras, ossos, gemidos e alterações mentais.

Magnésio. É o cofator de centenas de enzimas e um antagonista natural do cálcio no receptor NMDA e nos canais de cálcio pré-sinápticos. Hipomagnesemia causa hiperexcitabilidade, tremor, tetania e crises, e tem uma consequência prática decisiva: ela impede a correção da hipocalemia e da hipocalcemia, porque é necessária para a secreção de paratormônio e para o funcionamento das bombas — por isso, uma hipocalemia que não corrige é hipomagnesemia até prova em contrário. Hipermagnesemia deprime a transmissão neuromuscular, com arreflexia, fraqueza, hipotensão e parada respiratória, sendo esse justamente o mecanismo terapêutico do sulfato de magnésio na eclâmpsia e a razão de se monitorar o reflexo patelar durante a sua infusão.

Fósforo. A hipofosfatemia grave, típica da síndrome de realimentação, do alcoolismo e da cetoacidose tratada, produz fraqueza muscular incluindo diafragmática, parestesias, confusão, crises e hemólise, e é uma causa frequentemente esquecida de falha de desmame ventilatório.

BAÇO

O baço é, de longe, o órgão mais indireto desta lista: ele não circula nenhuma toxina neuroativa nem regula diretamente o volume ou a composição do sangue que perfunde o encéfalo. Isso não significa que sua ausência seja inofensiva para o sistema nervoso, apenas que o caminho até lá é mais longo.

Para entender esse caminho, vale relembrar o que ele faz: sua polpa vermelha filtra e remove hemácias senescentes ou danificadas da circulação, e sua polpa branca é um dos principais centros de vigilância imunológica do corpo, especialmente contra bactérias encapsuladas — aquelas que possuem uma cápsula polissacarídica que dificulta o reconhecimento direto por neutrófilos e exige opsonização eficiente, processo em que os linfócitos B da zona marginal esplênica têm papel de protagonista.

Quando o baço é removido cirurgicamente ou perde função, como ocorre progressivamente na anemia falciforme por infartos esplênicos repetidos, o paciente fica vulnerável à infecção fulminante pós-esplenectomia, tipicamente causada por Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis e Haemophilus influenzae tipo b. Repare que esses são exatamente os três principais agentes de meningite bacteriana que detalharemos no capítulo 18: o baço não protege o sistema nervoso diretamente, ele protege a via de entrada, e quando essa primeira linha falha, o mesmo organismo que ele conteria na corrente sanguínea segue até as meninges e causa dano neurológico direto.

É um ótimo exemplo de como a falha de um órgão aparentemente distante se traduz em doença neurológica grave, só que por um caminho infeccioso, e não metabólico ou hemodinâmico. Vale mencionar ainda que, na anemia falciforme, o mesmo processo de vaso-oclusão que leva ao infarto esplênico e à autoesplenectomia na infância também acomete diretamente os vasos cerebrais, gerando risco elevado de acidente vascular isquêmico em crianças, às vezes silencioso e detectável apenas em imagem de rotina — como discutimos no capítulo 5. Ou seja, baço e encéfalo aqui não têm relação de causa e efeito: são dois órgãos-alvo diferentes do mesmo processo de base.

Por fim, existe uma via de comunicação direta e mais recente na literatura entre sistema nervoso e baço, que vale mencionar por ser conceitualmente bonita: o reflexo inflamatório, ou via colinérgica anti-inflamatória. Fibras eferentes do nervo vago atuam, por meio de um circuito que envolve o nervo esplênico, sobre linfócitos T produtores de acetilcolina, que por sua vez estimulam receptores nicotínicos alfa-7 em macrófagos esplênicos, suprimindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa. Diferente de tudo o que vimos até aqui, em que o órgão periférico afeta o encéfalo, essa é uma via em que o sistema nervoso autônomo modula ativamente a resposta imune — uma comunicação de mão dupla genuína, atualmente investigada como alvo terapêutico em quadros inflamatórios sistêmicos graves, incluindo a sepse, e já em uso clínico na forma de estimulação vagal para doenças inflamatórias crônicas.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O paciente asplênico: o que fazer antes que a meningite aconteça*

A infecção fulminante pós-esplenectomia é uma emergência com mortalidade altíssima e evolução em horas, e praticamente toda a medicina que importa aqui é preventiva.

Quem é funcionalmente asplênico: esplenectomizados por trauma ou por doença hematológica; portadores de anemia falciforme, que perdem a função esplênica ainda na infância; celíacos; portadores de doença inflamatória intestinal; e pacientes com doença enxerto contra hospedeiro.

O que procurar no esfregaço para confirmar hipofunção esplênica: corpos de Howell-Jolly, que são restos nucleares dentro das hemácias que o baço normalmente removeria, e hemácias em alvo. A presença deles em paciente sem esplenectomia conhecida indica asplenia funcional.

Prevenção, que é o tratamento de verdade. Vacinação contra os três encapsulados — pneumococo, meningococo e Haemophilus —, idealmente duas semanas antes de uma esplenectomia eletiva ou duas semanas depois de uma de urgência, com reforços conforme o calendário; vacinação anual contra influenza, porque a infecção viral abre caminho para a bacteriana; profilaxia antibiótica contínua na criança pequena com doença falciforme e nos primeiros anos após a esplenectomia; e, o mais importante e o mais esquecido, orientação ao paciente.

Essa orientação precisa ser explícita: o paciente asplênico deve carregar consigo identificação da sua condição, ter em casa uma dose de antibiótico para iniciar imediatamente diante de febre, e procurar atendimento de urgência a qualquer episódio febril, sem esperar. A diferença entre morrer e sobreviver aqui costuma ser de horas.

E há um detalhe geográfico relevante: o paciente asplênico tem risco muito aumentado de malária grave e de babesiose, o que exige cuidado redobrado em viagens a áreas endêmicas.

TIREOIDE E PARATIREOIDES

Acrescento aqui um sistema que faltava e que é, na prática ambulatorial, uma das causas mais frequentes e mais tratáveis de sintoma neurológico. O hormônio tireoidiano regula a taxa metabólica basal de praticamente todas as células, e no sistema nervoso ele é decisivo em dois momentos completamente distintos: no desenvolvimento e na vida adulta.

No desenvolvimento, o hormônio tireoidiano é indispensável para a migração neuronal, a arborização dendrítica, a sinaptogênese e a mielinização. A sua falta no período fetal e nos primeiros meses de vida produz lesão irreversível, com deficiência intelectual grave, surdez, espasticidade e baixa estatura — o quadro historicamente chamado de cretinismo. E é justamente por essa janela estreita e irreversível que existe o teste do pezinho: o rastreio neonatal de hipotireoidismo congênito é uma das intervenções de saúde pública com melhor relação entre custo e benefício já implementadas, porque o tratamento iniciado nas primeiras semanas evita completamente o dano, e iniciado depois não evita nada.

Na vida adulta, o hormônio modula a excitabilidade e a velocidade de processamento, e tanto a falta quanto o excesso produzem quadros neurológicos reconhecíveis. No hipotireoidismo: lentificação cognitiva e psicomotora, apatia, sonolência, depressão, déficit de memória, cãibras, mialgia, síndrome do túnel do carpo bilateral por depósito de mucopolissacarídeos, ataxia cerebelar, e um achado semiológico clássico e altamente sugestivo — o reflexo aquileu com fase de relaxamento lentificada, que se observa melhor com o paciente ajoelhado em uma cadeira. Na tireotoxicose: tremor fino de extremidades, ansiedade, insônia, irritabilidade, labilidade emocional, fraqueza muscular proximal, hiperreflexia e, no idoso, uma apresentação peculiar e enganosa chamada tireotoxicose apática, em que em vez de agitação há depressão, apatia e emagrecimento, frequentemente confundida com neoplasia oculta ou com demência.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Duas emergências endócrinas que chegam como coma*

Coma mixedematoso: descompensação extrema do hipotireoidismo, tipicamente em idosa com hipotireoidismo não tratado ou com suspensão da reposição, precipitada por infecção, exposição ao frio, cirurgia ou sedativos. O quadro combina rebaixamento progressivo do nível de consciência, hipotermia — que é o achado mais característico e que pode não ser detectada por termômetros comuns —, bradicardia, hipotensão, hipoventilação com hipercapnia, hiponatremia e hipoglicemia. Ao exame, procure pele seca e infiltrada, macroglossia, rarefação do terço lateral das sobrancelhas, rouquidão, edema não depressível, íleo e a cicatriz de tireoidectomia no pescoço. O tratamento é reposição hormonal intravenosa, corticoide — porque pode haver insuficiência adrenal associada e a reposição de hormônio tireoidiano isolada precipita crise adrenal —, aquecimento passivo e tratamento do precipitante.

Crise tireotóxica: o oposto, com hipertermia acima de trinta e nove graus, taquiarritmia frequentemente com fibrilação atrial, insuficiência cardíaca de alto débito, vômitos e diarreia, e um componente neurológico que domina o quadro — agitação extrema, delirium, psicose e, na evolução, crises convulsivas e coma. Ao exame, procure bócio com frêmito e sopro, exoftalmia e retração palpebral na doença de Graves, tremor fino de extremidades e pele quente e úmida. O tratamento segue uma ordem lógica que vale memorizar: bloquear a síntese com tionamida primeiro, e só depois administrar iodo, porque a ordem inversa fornece substrato e agrava a crise; associar betabloqueador, que trata os sintomas adrenérgicos e reduz a conversão periférica; corticoide; e tratar o precipitante.

E um alerta que atravessa os dois: em todo paciente com alteração inexplicada do estado mental, com depressão refratária, com demência de instalação relativamente rápida ou com ataxia sem causa definida, a dosagem de TSH e de T4 livre faz parte do painel obrigatório. É um exame barato que identifica uma causa completamente reversível.

Quanto às paratireoides, o raciocínio é o do cálcio, já detalhado. O hiperparatireoidismo primário produz hipercalcemia com o quadro depressor descrito acima, e o hipoparatireoidismo — cuja causa mais comum é a lesão cirúrgica inadvertida durante tireoidectomia — produz hipocalcemia com tetania, crises convulsivas e, quando crônico, calcificação bilateral e simétrica dos núcleos da base, achado que na imagem recebe o nome de síndrome de Fahr quando idiopático, e que pode cursar com parkinsonismo, coreia e declínio cognitivo.

PÂNCREAS ENDÓCRINO

O pâncreas endócrino entra neste capítulo por um motivo direto: a glicose é o substrato energético quase exclusivo do neurônio, e a insulina é quem regula a sua disponibilidade. Já detalhamos a encefalopatia hipoglicêmica no capítulo 3 e a neuropatia diabética será desenvolvida no capítulo 16, então vale concentrar aqui nas duas emergências hiperglicêmicas, que se distinguem por um único fator fisiopatológico e produzem quadros neurológicos diferentes.

Na cetoacidose diabética, há deficiência absoluta de insulina, o que libera a lipólise e a produção hepática de corpos cetônicos, gerando acidose metabólica com ânion gap elevado. O quadro neurológico costuma ser de desidratação e acidose, com sonolência e confusão, mas nem sempre coma, porque a osmolaridade não sobe tanto.

No estado hiperosmolar hiperglicêmico, há insulina residual suficiente para bloquear a cetogênese, mas não para controlar a glicemia. O resultado é uma hiperglicemia extrema, com glicemias que podem passar de mil miligramas por decilitro, diurese osmótica maciça e desidratação profunda, com osmolaridade plasmática muito elevada. E aqui está o ponto: é a

osmolaridade, e não a glicemia nem a acidose, que se correlaciona com o nível de consciência. Por isso o coma é a apresentação típica desse quadro, e por isso ele pode cursar com crises convulsivas focais e com déficit neurológico focal transitório que imita acidente vascular — um paciente idoso com hemiparesia e glicemia de novecentos pode não ter tido acidente vascular nenhum, e o déficit reverte com a correção da osmolaridade.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Edema cerebral no tratamento da cetoacidose*

Existe uma complicação que ocorre quase exclusivamente em crianças e adolescentes e que é a principal causa de morte na cetoacidose diabética — e o mais desconfortável é que ela acontece durante o tratamento, e não antes dele.

O mecanismo é o mesmo princípio osmótico que atravessa este capítulo. Durante a hiperglicemia prolongada, as células cerebrais se adaptam ao meio hiperosmolar gerando osmólitos idiogênicos internos. Quando corrigimos a glicemia e repomos volume rapidamente, o plasma se torna relativamente hipotônico em relação a essas células ainda carregadas de osmólitos, e a água entra no encéfalo.

Quando suspeitar, tipicamente entre quatro e doze horas após o início do tratamento, em um paciente que estava melhorando: cefaleia de instalação nova ou em piora, que é o sinal mais precoce; alteração do nível de consciência ou do comportamento; bradicardia inapropriada; elevação da pressão arterial; vômitos recorrentes; incontinência inexplicada em criança já treinada; e sinais de nervo craniano.

A conduta é imediata e não espera imagem: elevar a cabeceira, reduzir a velocidade de infusão de fluidos e administrar terapia osmótica com manitol ou salina hipertônica. A tomografia é feita depois de estabilizado o paciente, e não antes de tratar.

Prevenção: reposição de volume gradual, evitando correção excessivamente rápida da glicemia e da osmolaridade, e monitorização neurológica horária durante todo o tratamento — o que faz da criança com cetoacidose um paciente que precisa ser examinado, e não apenas monitorado por bomba de infusão.

INTESTINO E MICROBIOTA

Fecho com o sistema que a literatura das últimas décadas mais reposicionou: o intestino. Já vimos, no capítulo 1.5, que ele possui um sistema nervoso próprio com número de neurônios comparável ao da medula espinhal, capaz de operar de forma quase autônoma. Aqui interessa a comunicação nos dois sentidos.

No sentido intestino para encéfalo, três vias operam simultaneamente. A primeira é neural, pelo nervo vago, cujas fibras aferentes representam a maioria das suas fibras e levam informação sobre distensão, composição do conteúdo e presença de mediadores. A segunda é imunológica, pelo tecido linfoide associado ao intestino, que é a maior massa imune do corpo, e por citocinas que alcançam o encéfalo. A terceira é metabólica: bactérias comensais produzem ácidos graxos de cadeia curta, neurotransmissores como GABA e serotonina, e metabólitos de aminoácidos, e a integridade da barreira intestinal determina o quanto de produto bacteriano alcança a circulação sistêmica.

As consequências clínicas dessa interface são concretas e não especulativas. A doença celíaca é o melhor exemplo: além da enteropatia, ela produz manifestações neurológicas em uma parcela

relevante dos pacientes, e em alguns deles o sintoma neurológico é a única manifestação, sem qualquer queixa digestiva. As duas formas mais características são a ataxia por glúten, com degeneração cerebelar de progressão lenta, e a neuropatia periférica sensitiva. Some-se epilepsia com calcificações occipitais bilaterais, cefaleia e, indiretamente, todas as deficiências que a má absorção produz — ferro, folato, B12, cobre, vitamina D e vitamina E, cada uma com o seu próprio quadro neurológico já descrito nos capítulos anteriores.

As doenças inflamatórias intestinais acrescentam risco trombótico aumentado, com trombose venosa cerebral em atividade da doença, neuropatia por deficiência de B12 na doença de Crohn ileal e complicações do próprio tratamento imunossupressor. E a cirurgia bariátrica merece destaque próprio pela frequência crescente: ela produz, com o tempo, deficiências combinadas de tiamina, B12, cobre, folato e vitaminas lipossolúveis, e é hoje uma das principais causas de encefalopatia de Wernicke fora do alcoolismo e de mielopatia por deficiência de cobre — motivo pelo qual todo paciente pós-bariátrico com sintoma neurológico exige um painel nutricional completo, e não apenas B12.

SUPRARRENAL E HIPÓFISE

As glândulas suprarrenais entram neste capítulo por duas vias opostas. A insuficiência adrenal, por falência da glândula ou por supressão do eixo, produz fraqueza, fadiga profunda, hipotensão postural, hipoglicemia, hiponatremia com hipercalemia e alteração do estado mental — e a sua forma aguda, a crise adrenal, é uma emergência que se apresenta como choque refratário a volume e a vasopressor, acompanhado de confusão, febre, dor abdominal e vômitos. Ao exame, procure a hiperpigmentação de cicatrizes, de dobras palmares, de mucosa oral e de mamilos, que ocorre na forma primária pelo excesso de ACTH e dos peptídeos derivados do seu precursor, e que está ausente na forma secundária.

Vale registrar dois cenários de alto risco: o paciente em uso crônico de corticoide que interrompe abruptamente a medicação ou que passa por um estresse maior, como cirurgia ou infecção, sem receber dose adicional; e a hemorragia adrenal bilateral, que na sepse meningocócica compõe a síndrome de Waterhouse-Friderichsen, ligando diretamente este capítulo ao capítulo 18. A regra prática que decorre disso é simples e salva vidas: em todo choque que não responde como deveria, considere insuficiência adrenal e administre hidrocortisona empiricamente, colhendo cortisol antes se possível — mas sem atrasar o tratamento por causa do exame.

Do lado oposto, o excesso de corticoide, endógeno na síndrome de Cushing ou exógeno pelo tratamento, produz miopatia proximal com dificuldade para levantar de cadeira e subir escadas, alterações psiquiátricas que vão da euforia e insônia à psicose franca, e, no uso crônico, hipertensão intracraniana idiopática, sobretudo na retirada. E vale lembrar a hipófise, já detalhada no capítulo 4: a apoplexia hipofisária, com cefaleia súbita, oftalmoplegia e perda visual, e o pan-hipopituitarismo, que produz um quadro de apatia, hipotensão, hipoglicemia e hiponatremia que imita depressão e demência no idoso.

GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Fecho com um estado fisiológico, e não com um órgão, porque a gestação altera simultaneamente a hemodinâmica, a coagulação, o volume plasmático, a imunidade e o eixo endócrino — e cada uma dessas mudanças tem tradução neurológica.

A alteração mais importante é a pró-trombótica: a gestação e, principalmente, o puerpério, aumentam de forma marcante o risco de trombose venosa cerebral e de acidente vascular isquêmico. Toda cefaleia nova, persistente e diferente do habitual em gestante ou puérpera exige investigação, e não analgesia empírica.

A segunda é a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia, cuja fisiopatologia central é uma disfunção endotelial sistêmica de origem placentária, com liberação de fatores antiangiogênicos que lesam o endotélio materno. No sistema nervoso, isso produz exatamente o quadro descrito no capítulo 3: perda da autorregulação, edema vasogênico posterior e a síndrome da encefalopatia posterior reversível, com cefaleia, alterações visuais e crises convulsivas. Sinais de alarme que antecedem a eclâmpsia e que devem ser perguntados diretamente em toda consulta de pré-natal: cefaleia persistente, escotomas cintilantes e visão turva, dor epigástrica ou em hipocôndrio direito, e edema de instalação rápida. O tratamento da crise e a sua profilaxia é o sulfato de magnésio, e não o anticonvulsivante habitual — e o motivo mecanístico é elegante: o magnésio bloqueia o receptor NMDA, promove vasodilatação cerebral e reduz o edema, atuando sobre a fisiopatologia do quadro e não apenas sobre a descarga elétrica.

A terceira é a síndrome de vasoconstrição cerebral reversível do puerpério, que se apresenta com cefaleia em trovoada recorrente, imitando hemorragia subaracnóidea, e que na angiografia mostra o padrão de estreitamentos e dilatações segmentares em colar de contas. E a quarta é hormonal: a síndrome de Sheehan, com necrose hipofisária após hemorragia obstétrica maciça, cuja primeira manifestação costuma ser a incapacidade de amamentar, seguida meses ou anos depois de amenorreia, fadiga e pan-hipopituitarismo — um diagnóstico que se faz tarde justamente porque ninguém conecta os dois eventos.

Vale ainda registrar que a gestação modifica o curso de doenças neurológicas preexistentes de formas previsíveis: a enxaqueca sem aura tende a melhorar no segundo e terceiro trimestres pela estabilidade hormonal; a esclerose múltipla reduz surtos durante a gestação e os aumenta no puerpério; a miastenia gravis é imprevisível e exige vigilância; e a epilepsia exige planejamento pré-concepcional cuidadoso, com ajuste de fármacos e suplementação de folato em dose alta, porque vários anticonvulsivantes são teratogênicos — assunto que retomaremos nos capítulos 10 e 14.

FECHANDO O CAPÍTULO

Vale notar um padrão que se repete nos órgãos que percorremos: o sistema nervoso raramente é agredido por um único mecanismo isolado quando outro órgão falha. Quase sempre são múltiplas vias convergindo simultaneamente — metabólica, osmótica, hemodinâmica, imunológica, endócrina, nutricional —, às vezes todas ao mesmo tempo, como vimos com clareza no fígado.

E há uma consequência prática que decorre disso e que vale levar para a beira do leito: diante de um paciente com alteração neurológica difusa, a pergunta produtiva não é qual doença neurológica ele tem, e sim qual órgão está falhando. O exame que responde raramente é a ressonância; costuma ser o hemograma, a função hepática e renal, os eletrólitos, a glicemia, a gasometria e o TSH. Entender o sistema nervoso de forma isolada, sem entender essas interfaces com o resto do corpo, é entender apenas metade da neurologia.

CONEXÃO *Capítulos 3, 5, 12, 16 e 18*

As encefalopatias hepática, urêmica, hipóxico-isquêmica e hipoglicêmica, com seus achados de imagem e sua conduta, estão detalhadas no capítulo 3. As deficiências vitamínicas decorrentes de má absorção estão no capítulo 5. A hepatopatia alcoólica e as suas repercussões neurológicas estão no capítulo 12. A neuropatia diabética, a neuropatia urêmica e as polineuropatias carenciais estão no capítulo 16. E as meningites por bactérias encapsuladas, que ameaçam especialmente o paciente asplênico, estão no capítulo 18.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

BAJAJ, J. S. et al. ACG Clinical Guideline: Hepatic Encephalopathy. American Journal of Gastroenterology, v. 121, n. 3, p. 588-618, 2026. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003899.

CRYAN, J. F. et al. The microbiota-gut-brain axis. Physiological Reviews, v. 99, p. 1877-2013, 2019.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology, v. 77, p. 807-824, 2022.

HADJIVASSILIOU, M. et al. Gluten-related disorders: gluten ataxia. Digestive Diseases, v. 33, p. 264-268, 2015.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

JONKLAAS, J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. Thyroid, v. 24, p. 1670-1751, 2014.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins e Cotran: Patologia — Bases Patológicas das Doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

LONGO, D. L. et al. Medicina Interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

SHEN, W. K. et al. Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. Circulation, v. 136, 2017.

CAPÍTULO 8

Manejo do TCE

SAÍMOS DO CAPÍTULO anterior falando de órgãos que agridem o sistema nervoso por vias bioquímicas, silenciosas e progressivas. Agora mudamos completamente a natureza da agressão: o traumatismo cranioencefálico é uma lesão mecânica, física, muitas vezes instantânea. Mas aqui está o ponto mais importante deste capítulo inteiro — mesmo uma lesão puramente mecânica, no minuto seguinte ao impacto, se transforma em uma cascata bioquímica quase idêntica em espírito a tudo que já vimos, envolvendo canais iônicos, radicais livres e disfunção mitocondrial. A força física é apenas o gatilho; o que decide o desfecho na maioria das vezes não é o momento do impacto, e sim tudo o que acontece nas horas e dias seguintes. E é exatamente essa parte que a medicina consegue modificar.

Antes da fisiopatologia, vale estabelecer como classificamos um traumatismo cranioencefálico, porque essa classificação orienta praticamente toda a conduta. Usamos a Escala de Coma de Glasgow, que detalharemos na seção de semiologia, para dividir o trauma por gravidade em leve, com Glasgow entre treze e quinze, moderado, entre nove e doze, e grave, igual ou menor que oito. Existe ainda uma segunda forma de classificar, não pela gravidade clínica e sim pelo padrão anatômico: lesões focais, concentradas em um ponto e geralmente visíveis já na tomografia inicial, como os hematomas e as contusões; e lesões difusas, espalhadas por múltiplas regiões e frequentemente invisíveis ou sutis na imagem inicial, como a lesão axonal difusa e o edema cerebral difuso.

Essa segunda classificação importa clinicamente porque lesões focais costumam ter correlação direta entre o achado de imagem e o exame neurológico, enquanto lesões difusas podem gerar quadros graves com uma tomografia inicial enganosamente pouco alarmante — um padrão que reencontraremos ao falar de lesão axonal difusa. Além dessa classificação inicial, precisamos de dois conceitos que sustentam o capítulo inteiro: a doutrina de Monro-Kellie e a diferença entre lesão primária e lesão secundária.

A doutrina de Monro-Kellie parte de uma premissa simples: o crânio adulto é uma caixa rígida de volume fixo, contendo três compartimentos — o parênquima cerebral, com cerca de oitenta por cento do volume, o sangue, com cerca de dez, e o líquor, com os dez restantes. Se o volume de qualquer um desses componentes aumenta, seja por hemorragia, por edema ou por acúmulo de líquor, os outros dois precisam diminuir proporcionalmente para manter a pressão intracraniana estável, já que o volume total não tem para onde se expandir.

Esse sistema de compensação tem um limite. No começo, pequenos aumentos de volume são absorvidos sem grande elevação de pressão: o líquor é deslocado para o canal espinhal e o sangue venoso é espremido para fora do crânio. Mas, uma vez esgotada essa reserva de complacência, a curva de pressão e volume deixa de ser praticamente plana e passa a subir de forma exponencial,

e pequenos aumentos adicionais geram elevações desproporcionais de pressão. É esse ponto de virada que separa um paciente estável de um paciente em franca deterioração.

O segundo conceito é a diferença entre lesão primária e secundária. A lesão primária é o dano mecânico direto que ocorre no exato momento do trauma — laceração de tecido, ruptura de vasos, cisalhamento axonal — e ela é, na prática, imutável: nenhuma intervenção desfaz um axônio rompido no instante do impacto. A lesão secundária é tudo o que se desenrola nas horas e dias seguintes como consequência da primária, e é justamente onde a medicina atua.

O excesso de glutamato liberado pelos neurônios lesados hiperativa receptores NMDA, permitindo influxo maciço de cálcio; esse cálcio desencadeia disfunção mitocondrial e produção de radicais livres, em um ciclo de dano que lembra bastante o do paraquat e o do paracetamol, só que aqui deflagrado por trauma mecânico e não por toxina exógena. Paralelamente, dois tipos de edema se instalam por mecanismos distintos: o citotóxico, por falência das bombas iônicas dependentes de ATP e inchaço da própria célula, e o vasogênico, por ruptura da barreira hematoencefálica, permitindo que proteínas plasmáticas escapem para o espaço extracelular e puxem água atrás de si.

Cada aumento adicional de volume, seja por edema ou por sangramento contínuo, empurra o paciente para o lado íngreme da curva de Monro-Kellie, e cada elevação de pressão intracraniana reduz a pressão de perfusão cerebral — que é a diferença entre a pressão arterial média e a pressão intracraniana —, ameaçando causar isquemia secundária por baixo fluxo e fechando um círculo vicioso que pode se perpetuar por dias se não for interrompido.

Vale aprofundar essa cascata, porque ela não para na disfunção mitocondrial. O tecido lesado ativa a micróglia local, que passa a liberar citocinas pró-inflamatórias como IL-1 beta, TNF-alfa e IL-6. Essa neuroinflamação tem papel duplo: ajuda a conter e a limpar restos celulares, mas quando excessiva e prolongada amplifica o dano ao redor da lesão primária, em um padrão que lembra a distinção entre núcleo e penumbra do capítulo 2. Some-se a isso a disautonomia paroxística, com surtos de hipertensão, taquicardia, taquipneia, hipertermia e postura, que consome energia e agrava a lesão, e a coagulopatia induzida pelo trauma, que discutiremos adiante.

APROFUNDANDO *As três metas numéricas que organizam todo o tratamento*

Todo o manejo do traumatismo grave se resume a defender três números, e entender de onde eles vêm é entender o capítulo inteiro.

O primeiro é a pressão intracraniana, cujo valor normal em adulto é de até cerca de quinze milímetros de mercúrio, e cujo limiar de tratamento é convencionalmente estabelecido em torno de vinte a vinte e dois. Acima disso, começa a haver compressão tecidual e queda de perfusão.

O segundo é a pressão de perfusão cerebral, que é a pressão arterial média menos a pressão intracraniana, e cujo alvo se situa aproximadamente entre sessenta e setenta milímetros de mercúrio. Repare que essa fórmula é a chave de tudo: existem duas maneiras de melhorar a perfusão — reduzir a pressão intracraniana ou elevar a pressão arterial média. E é por isso que a hipotensão é tão devastadora nesse paciente: um único episódio de pressão arterial sistólica abaixo de noventa milímetros de mercúrio dobra a mortalidade no traumatismo grave, porque em um encéfalo com pressão intracraniana elevada e autorregulação perdida, a pressão arterial passa a ser o único determinante do fluxo.

O terceiro é a oxigenação, e a regra é igualmente dura: a hipoxemia, definida como saturação abaixo de noventa por cento, também aumenta de forma marcante a mortalidade. Hipotensão e hipóxia são os dois insultos secundários mais estudados e mais evitáveis de toda a neurotraumatologia, e é por isso que a fase pré-hospitalar importa tanto — muito do que determina o desfecho acontece antes de o paciente chegar ao tomógrafo.

Daí decorre a regra prática que resume a filosofia inteira do atendimento: no traumatismo cranioencefálico, o inimigo não é apenas a lesão, é a hipotensão, a hipóxia, a hipercapnia, a hipertermia, a hiperglicemia e a hipoglicemia. O tratamento consiste, em grande parte, em impedir que o corpo do paciente termine o serviço que o trauma começou.

8.1 Principais achados radiológicos

Com essa base fisiopatológica em mãos, conseguimos entender os achados de imagem não como padrões a serem decorados, mas como consequência direta da anatomia local e do tipo de força envolvida.

Hematoma epidural

Forma-se entre o crânio e a dura-máter, e como a dura é firmemente aderida ao osso exatamente nas suturas cranianas, o sangue fica fisicamente impedido de ultrapassá-las, criando a clássica imagem biconvexa, em forma de lente, que não cruza linhas de sutura. Classicamente decorre de fratura temporal lacerando a artéria meníngea média, e a origem arterial explica por que o acúmulo é rápido e por que alguns pacientes apresentam o clássico intervalo lúcido — um período de consciência preservada logo após o trauma, antes da deterioração rápida conforme o hematoma se expande.

Hematoma subdural

Forma-se entre a dura-máter e a aracnoide, um espaço potencial que não é interrompido pelas suturas, e por isso sua imagem clássica é em crescente, acompanhando livremente a convexidade cerebral — mas que, por outro lado, não cruza a linha média, porque é contido pela foice. Sua origem também é diferente: tipicamente por ruptura das veias-ponte, que atravessam esse espaço conectando a superfície cortical aos seios venosos durais.

Como são veias, e não artérias, o sangramento é mais lento, o que explica por que hematomas subdurais podem ser agudos, subagudos ou crônicos, e por que a densidade do sangue muda ao longo desse tempo na tomografia: hiperdenso na fase aguda, podendo ficar isodenso e difícil de identificar na fase subaguda, e hipodenso na crônica, à medida que a hemoglobina se degrada. Idosos, com maior atrofia cerebral e portanto mais espaço para essas veias se esticarem antes de romper, e lactentes, cujas veias ainda são frágeis, são os grupos classicamente mais vulneráveis mesmo a traumas de intensidade aparentemente pequena.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O hematoma subdural isodenso e a armadilha da tomografia*

Existe uma janela temporal, tipicamente entre uma e três semanas após o trauma, em que o hematoma subdural tem densidade praticamente igual à do parênquima cerebral e pode passar completamente despercebido em uma tomografia lida sem cuidado.

O que procurar quando a coleção não é evidente: apagamento assimétrico dos sulcos corticais de um lado; desvio de linha média sem lesão visível que o explique; deslocamento medial da junção entre substância cinzenta e branca, o chamado sinal do córtex deslocado; e assimetria do tamanho ventricular. Um desvio de linha média sem causa aparente é um subdural isodenso até prova em contrário.

E o cenário que mais engana: o hematoma subdural crônico bilateral, em que não há desvio de linha média porque as duas coleções se equilibram, e a tomografia pode parecer simplesmente atrofiada. A pista é a ausência de sulcos visíveis na convexidade, em um cérebro que deveria tê-los.

Quem investigar: idoso com alteração cognitiva, sonolência, alteração de marcha, cefaleia ou déficit focal flutuante nas últimas semanas, sobretudo em uso de anticoagulante ou antiagregante, etilista, ou com história de queda que pode ter sido banal e não recordada. Esse paciente é rotineiramente diagnosticado como demência de início rápido, depressão ou acidente vascular, e o hematoma subdural crônico é o grande imitador tratável dessa faixa etária — a drenagem devolve o paciente ao estado anterior em dias.

Na dúvida, a ressonância resolve, porque o sangue em qualquer fase tem sinal distinto do parênquima.

Hemorragia subaracnóidea traumática e contusões

A hemorragia subaracnóidea traumática, com sangue dissecando os sulcos corticais e as cisternas da base, é na verdade a causa mais comum de sangue no espaço subaracnóideo — mais até que a ruptura de aneurisma, que costuma receber mais atenção por ser clinicamente mais dramática. Aqui o mecanismo é a laceração direta de pequenos vasos piais pela força do trauma.

As contusões cerebrais, por sua vez, são áreas de hemorragia e edema no próprio parênquima, e a sua distribuição não é aleatória: elas se concentram nos polos frontais e temporais, porque são justamente essas as regiões que se chocam contra as bordas ósseas irregulares e cortantes da fossa anterior e da fossa média durante o movimento do encéfalo dentro do crânio. Daí decorre também o conceito de lesão por contragolpe, em que a contusão surge no lado oposto ao do impacto, quando o encéfalo, em movimento, colide com a parede craniana do lado contrário.

E há um comportamento das contusões que precisa ser conhecido porque muda a conduta: elas crescem. A progressão hemorrágica da contusão, com aumento de volume nas primeiras vinte e quatro a quarenta e oito horas, ocorre em uma parcela substancial dos pacientes — motivo pelo qual uma tomografia inicial tranquilizadora não encerra a avaliação, e pelo qual se repete a imagem de controle em intervalos definidos ou diante de qualquer piora clínica.

Lesão axonal difusa

Merece atenção especial porque é provavelmente o achado mais subestimado pela tomografia. Ela ocorre quando forças de aceleração e desaceleração rotacional — e não um impacto direto — fazem com que diferentes estruturas do encéfalo, com densidades e inércias distintas, se

movam em velocidades diferentes entre si, gerando cisalhamento nas interfaces entre substância branca e cinzenta, no corpo caloso e no tronco encefálico dorsolateral.

Esse cisalhamento rompe o citoesqueleto axonal, interrompendo o transporte axoplasmático e gerando pequenos edemas focais ao longo do axônio, com desconexão eventual. O problema é que o dano é predominantemente microscópico, e a tomografia frequentemente aparece normal ou mostra apenas focos hemorrágicos puntiformes, subestimando gravemente a extensão real. É por isso que pacientes com lesão axonal difusa grave podem permanecer em coma prolongado com uma tomografia inicial pouco impressionante — e é a dissociação entre a gravidade clínica e a pobreza da imagem que sugere o diagnóstico.

A ressonância é muito mais sensível, especialmente as sequências de susceptibilidade magnética, que detectam os microssangramentos como pontos escuros, e a difusão, que mostra o edema axonal agudo. A classificação clássica gradua a lesão pela profundidade: grau um com lesões apenas na interface entre substância branca e cinzenta hemisférica, grau dois acrescentando o corpo caloso e grau três acrescentando o tronco encefálico — e o prognóstico piora progressivamente com a profundidade, porque cada nível representa uma força rotacional maior.

Fraturas e suas consequências

As fraturas de calota podem ser lineares, sem grande repercussão isolada mas indicando energia significativa e aumentando a probabilidade de lesão intracraniana associada, ou com afundamento, quando o fragmento é deprimido em relação à tábua interna, comprimindo o parênquima subjacente e servindo de foco epileptogênico. A fratura exposta cria comunicação direta entre o ambiente externo e o parênquima, elevando enormemente o risco de infecção e geralmente exigindo elevação cirúrgica do fragmento.

O pneumoencéfalo, que é ar dentro da cavidade craniana, ocorre quando uma fratura rompe a dura-máter em região adjacente a um seio aéreo, como os seios paranasais ou as células mastoides. Na maioria das vezes é achado benigno e autolimitado, mas quando o ar fica represado sob pressão forma-se o pneumoencéfalo hipertensivo, reconhecível pelo sinal do Monte Fuji — duas coleções de ar frontais comprimindo e separando os lobos frontais na linha média, criando um contorno que lembra o pico duplo daquela montanha — e que, como qualquer outro aumento de volume dentro da caixa fechada, se encaixa na mesma lógica de Monro-Kellie.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Fratura de base de crânio: os sinais que se procuram na face*

A fratura de base de crânio raramente é vista na radiografia e frequentemente é sutil na tomografia, mas o exame físico a denuncia. Os sinais decorrem do extravasamento de sangue e de líquor por trajetos anatômicos específicos, e por isso levam horas a aparecer — o que significa que reexaminar o paciente é parte do diagnóstico.

Fratura da fossa anterior: equimose periorbitária bilateral, o sinal do guaxinim ou olhos de panda, que se distingue de um hematoma por trauma direto por respeitar o rebordo orbitário e ser bilateral; rinorreia liquórica; anosmia por lesão dos filetes olfatórios ao atravessarem a lâmina crivosa; e enfisema subcutâneo periorbitário.

Fratura do osso temporal: equimose retroauricular sobre a mastoide, o sinal de Battle; otorreia liquórica; hemotímpano, visto na otoscopia como membrana azulada e abaulada; perda auditiva, condutiva se houver lesão ossicular e neurossensorial se houver lesão coclear; paralisia facial periférica, que pode ser imediata, sugerindo secção do nervo no canal, ou tardia, sugerindo edema e com melhor prognóstico; e vertigem com nistagmo.

Como confirmar que a secreção nasal ou auricular é líquor: o sinal do halo, pingando a secreção em papel absorvente e observando um anel claro que se separa do centro sanguinolento, é sugestivo mas não confiável; o exame definitivo é a dosagem de beta-2-transferrina, uma proteína presente no líquor e ausente em secreções nasais.

Conduta: cabeceira elevada, orientar o paciente a não assoar o nariz, não fazer Valsalva e não introduzir nada no ouvido; evitar sondagem nasogástrica e nasotraqueal, pelo risco de a sonda atravessar a fratura e entrar no crânio, um acidente descrito e catastrófico; e acompanhar, porque a maioria das fístulas fecha espontaneamente em uma semana. Antibioticoprofilaxia rotineira não é recomendada, pelo motivo que discutiremos no subcapítulo 8.3.

Por fim, além de identificar cada lesão individualmente, radiologistas e neurocirurgiões avaliam o quadro como um todo através de sinais indiretos de gravidade: o desvio de linha média, ou seja, o quanto as estruturas centrais foram empurradas para um dos lados, e o apagamento das cisternas basais, os espaços preenchidos por líquor ao redor do tronco encefálico que, quando comprimidos ou obliterados, sinalizam hipertensão intracraniana significativa e risco iminente de herniação. Esses dois achados, mais do que o tipo específico de lesão isolada, costumam ser os que mais preocupam à beira do leito, e é por isso que sistemas de classificação prognóstica incorporam justamente o desvio de linha média e o estado das cisternas basais como critérios centrais.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Quando pedir tomografia no trauma leve*

A maior parte dos atendimentos por traumatismo cranioencefálico é de trauma leve, com Glasgow de quinze, e a pergunta prática mais frequente é se aquele paciente precisa de imagem. Pedir tomografia em todos expõe a população a radiação desnecessária e sobrecarrega o serviço; não pedir em ninguém deixa passar lesões que matam. Existem regras de decisão validadas, e o essencial delas é conhecer os fatores de risco.

Indicações fortes de imagem em adulto: Glasgow abaixo de quinze duas horas após o trauma; suspeita de fratura aberta ou com afundamento; qualquer sinal de fratura de base de crânio; dois ou mais episódios de vômito; idade acima de sessenta e cinco anos; amnésia retrógrada de trinta minutos ou mais; mecanismo perigoso, como atropelamento, ejeção de veículo ou queda de altura superior a um metro ou cinco degraus; crise convulsiva; déficit neurológico focal; cefaleia intensa e progressiva; e — o fator que mais pesa na prática atual — uso de anticoagulante ou de antiagregante, ou coagulopatia conhecida.

Na criança, os critérios são adaptados e mais conservadores em relação à radiação: valorizam alteração do estado mental, sinais de fratura de crânio palpável em lactente, hematoma de couro cabeludo não frontal em menores de dois anos, perda de consciência prolongada, vômitos repetidos, cefaleia intensa e mecanismo grave. Em crianças de baixo risco, a observação por algumas horas é uma alternativa válida e recomendada em vez da tomografia imediata.

Um ponto que merece destaque próprio: o paciente anticoagulado com trauma leve e exame normal. Nele, o risco de hemorragia tardia é real, e a conduta inclui tomografia inicial, reversão

imediata da anticoagulação se houver sangramento, e observação prolongada ou tomografia de controle conforme protocolo — porque uma imagem inicial normal nesse paciente não tem o mesmo valor tranquilizador que teria em outro.

E a orientação de alta, que é parte do atendimento e frequentemente é feita de forma superficial: o acompanhante deve ser instruído por escrito a retornar diante de sonolência excessiva, vômitos repetidos, cefaleia progressiva, confusão, fraqueza, alteração da fala, crise convulsiva ou saída de líquido claro pelo nariz ou ouvido.

8.2 Semiologia para identificação

A Escala de Coma de Glasgow avalia três domínios — abertura ocular, resposta verbal e resposta motora —, e vale entender que cada domínio reflete um nível funcional diferente do sistema nervoso, e não apenas uma pontuação a ser somada mecanicamente. A abertura ocular reflete a integridade do sistema reticular ativador ascendente, responsável pelo estado de alerta; a resposta verbal reflete integração cortical superior, envolvendo áreas de linguagem e processamento; e a resposta motora reflete a integridade da via corticoespinhal, do córtex até a medula. Um paciente que abre os olhos mas não fala e não obedece a comandos tem um padrão de dano completamente diferente de um paciente que fala normalmente mas não move um lado do corpo, mesmo que a pontuação total possa, por coincidência, ser parecida.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Aplicar a escala corretamente, e o que fazer quando ela não se aplica*

Abertura ocular, de quatro a um: espontânea; ao chamado verbal; à dor; ausente.

Resposta verbal, de cinco a um: orientado em tempo e espaço; confuso, ou seja, conversa mas erra a orientação; palavras inapropriadas, isoladas e sem construção de frase; sons incompreensíveis, gemidos; ausente.

Resposta motora, de seis a um: obedece a comandos; localiza a dor, levando a mão acima da linha do mamilo em direção ao estímulo; retirada inespecífica ao estímulo; flexão anormal, ou decorticação; extensão anormal, ou descerebração; ausente.

Regras práticas que evitam erro. Primeira, registre sempre os três componentes separadamente, e não apenas a soma, porque a soma esconde a informação — um paciente com abertura ocular quatro, verbal um e motor cinco tem um problema muito diferente de outro com dois, dois e seis, e ambos somam dez. Segunda, pontue sempre a melhor resposta obtida, e no lado melhor, quando há assimetria. Terceira, aplique o estímulo doloroso de forma padronizada e central, com pressão no leito ungueal, no trapézio ou na incisura supraorbitária, e observe se o paciente localiza ou apenas retira.

Quando a escala não se aplica: paciente intubado, em que a resposta verbal é registrada com a notação apropriada e não estimada; paciente sedado, em que a avaliação só é válida após janela de sedação, se possível; edema palpebral impedindo abertura ocular; e afasia, em que a resposta verbal está comprometida por lesão de linguagem e não por rebaixamento — nesses casos, a escala subestima o nível de consciência real.

A escala foi criada para avaliar o nível de consciência, e não para substituir o exame neurológico. Um Glasgow de quinze não exclui hemiparesia, hemianopsia, afasia leve nem hematoma em

expansão. Registre também pupilas, força nos quatro membros, reflexos de tronco e sinais focais — e, sobretudo, reavalie: em traumatismo, a tendência da curva vale mais que qualquer valor isolado.

Em pacientes que já não obedecem a comandos, dois reflexos de tronco encefálico ajudam a testar a integridade dessas estruturas profundas sem depender de cooperação. O reflexo oculocefálico, conhecido como olhos de boneca, é testado girando a cabeça lateralmente e observando os olhos: em um tronco íntegro, eles se movem conjugadamente na direção oposta ao movimento da cabeça, como se permanecessem fixos em um ponto do espaço — um arco reflexo que conecta os núcleos vestibulares aos núcleos oculomotores pelo fascículo longitudinal medial. Esse teste é contraindicado até que uma lesão cervical tenha sido descartada, pela mesma razão que discutiremos no atendimento inicial.

Já o reflexo oculovestibular, ou prova calórica, é testado irrigando o conduto auditivo com água fria, o que gera uma corrente de convecção na endolinfa e, em um tronco íntegro de paciente em coma, provoca desvio tônico e conjugado dos olhos em direção ao ouvido irrigado. A ausência desses reflexos, quando esperados, é sinal preocupante de disfunção mesencefálica ou pontina extensa, e não apenas cortical.

Os sinais pupilares merecem atenção redobrada porque localizam precisamente onde a herniação está ocorrendo. Uma pupila unilateral fixa e dilatada é o sinal clássico de herniação uncal comprimindo o terceiro par ipsilateral, e o motivo de ela aparecer antes de qualquer outro sinal tem explicação anatômica elegante: as fibras parassimpáticas responsáveis pela constrição pupilar correm na porção mais superficial do nervo oculomotor, e por isso são as primeiras a sofrer quando uma compressão externa começa a agir. Isso contrasta com a paralisia do terceiro par de causa isquêmica, como no diabetes, em que o dano atinge primeiro o suprimento sanguíneo interno do nervo, poupando essas fibras superficiais e portanto poupando a pupila, mesmo com ptose e desvio ocular evidentes. É a clássica distinção entre uma paralisia de terceiro par cirúrgica, com pupila afetada e sugestiva de compressão, e uma clínica, com pupila poupada e sugestiva de isquemia.

A postura observada também localiza o nível da lesão ao longo do neuroeixo. A postura de decorticação, com flexão dos membros superiores e extensão dos inferiores, indica lesão acima do núcleo rubro, já que o trato rubroespinhal, que facilita predominantemente a flexão dos membros superiores, ainda está funcionalmente íntegro. A postura de descerebração, com extensão dos quatro membros, indica lesão no nível do núcleo rubro ou abaixo dele, quando esse trato deixa de atuar e sobra apenas a influência extensora não balanceada dos tratos vestibuloespinhal e reticuloespinhal pontino. A descerebração é, portanto, sinal de lesão mais caudal e mais grave, e vale relembrar que discutimos esses mesmos tratos no capítulo 1.

Um último elemento semiológico merece menção pelo seu valor prognóstico: a amnésia pós-traumática. Ela se refere ao período — que pode durar minutos, horas ou semanas nos casos graves — em que o paciente, mesmo já reorientado e conversando normalmente, não consegue formar novas memórias consistentes sobre o que está acontecendo ao seu redor. A duração dessa amnésia se correlaciona diretamente com a gravidade da lesão e é um dos melhores preditores isolados de desfecho funcional. O substrato anatômico não deveria surpreender: o hipocampo, essencial para a consolidação de novas memórias, é uma estrutura vulnerável às forças de

aceleração e desaceleração, especialmente pela sua localização na porção medial do lobo temporal, próxima às bordas ósseas rígidas da fossa média.

Por fim, a tríade de Cushing — hipertensão arterial, bradicardia e padrão respiratório irregular — é um sinal tardio e ominoso de hipertensão intracraniana grave, e não um sinal precoce, como muitos assumem por engano. Fisiologicamente, a elevação sustentada da pressão intracraniana reduz a perfusão do próprio tronco encefálico; essa isquemia bulbar dispara uma descarga simpática maciça na tentativa reflexa de elevar a pressão arterial sistêmica o suficiente para restaurar a perfusão, e essa hipertensão resultante ativa o reflexo barorreceptor, gerando bradicardia mediada pelo vago. O padrão respiratório irregular reflete o comprometimento direto dos centros respiratórios bulbares. Quando você identifica essa tríade à beira do leito, o paciente já está muito próximo de uma herniação estabelecida: não é hora de observar, é hora de agir.

APROFUNDANDO *Ler o padrão respiratório para localizar a lesão*

O padrão respiratório é um dos poucos sinais que localizam a lesão em altura ao longo do tronco, e ele é observado em segundos, sem equipamento nenhum. A sequência descendente é a seguinte.

Respiração de Cheyne-Stokes: ciclos de amplitude crescente e depois decrescente, alternados com apneia. Indica disfunção difusa dos hemisférios ou do diencéfalo, com o centro respiratório respondendo de forma exagerada e atrasada às variações de dióxido de carbono. É o padrão mais alto e o menos grave, e ocorre também na insuficiência cardíaca e no sono do idoso.

Hiperventilação neurogênica central: respiração profunda, rápida e sustentada. Indica lesão do tegmento mesencefálico e da ponte alta — e vale a ressalva de que, antes de atribuí-la ao tronco, é preciso excluir acidose metabólica, hipóxia e dor, que são causas muito mais comuns.

Respiração apnêustica: pausa prolongada no final da inspiração, como se o paciente segurasse o ar. Indica lesão da ponte média a baixa, com perda dos centros pneumotáxicos que interrompem a inspiração.

Respiração em salvas, ou de Biot: grupos de respirações irregulares separados por apneias. Indica lesão da ponte baixa e do bulbo alto.

Respiração atáxica: completamente irregular em ritmo e amplitude, seguida de apneia. Indica lesão bulbar e precede a parada respiratória em minutos a horas. É o padrão mais baixo e o mais grave, e a sua presença indica intubação imediata.

Repare que a sequência acompanha exatamente a ordem descendente das estruturas do tronco descritas no capítulo 1.2, e que a deterioração rostrocaudal de um paciente com hipertensão intracraniana percorre esses padrões nessa ordem — o que faz do padrão respiratório um cronômetro da progressão da herniação.

8.3 Possíveis complicações

As síndromes de herniação são, na prática, o desfecho final para onde toda hipertensão intracraniana não controlada caminha, e vale entender cada uma pela direção específica do deslocamento de tecido.

Na herniação uncal, a porção medial do lobo temporal é empurrada através da incisura da tenda do cerebelo, comprimindo o terceiro par craniano e o mesencéfalo lateralmente, gerando o quadro pupilar já detalhado. Na herniação central ou transtentorial, o deslocamento é simétrico e descendente, comprimindo o diencéfalo e depois o tronco de forma bilateral, com sinais pupilares e motores mais simétricos. Na herniação subfalcina, o giro do cíngulo é empurrado sob a foice, podendo comprimir a artéria cerebral anterior contra ela e gerar isquemia no território medial frontal, manifestada como fraqueza contralateral predominantemente em membro inferior, já que é essa a representação somatotópica da face medial. E na herniação tonsilar, as tonsilas cerebelares são empurradas através do forame magno, comprimindo diretamente o bulbo e seus centros respiratório e cardiovascular — a mais rapidamente fatal de todas, e o motivo pelo qual a punção lombar é contraindicada em qualquer paciente com sinais de hipertensão intracraniana significativa, já que a retirada súbita de líquor no espaço lombar cria um gradiente de pressão que precipita justamente essa herniação.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Dois falsos localizadores que enganam*

Existem dois sinais no traumatismo cranioencefálico que apontam para o lado errado, e conhecê-los evita erros graves de decisão cirúrgica.

O primeiro é o fenômeno de Kernohan. Na herniação uncal, o mesencéfalo é empurrado lateralmente contra a borda oposta da tenda do cerebelo, e é o pedúnculo cerebral contralateral que fica comprimido contra essa borda. Como as fibras corticoespinhais desse pedúnculo ainda não cruzaram, o resultado é hemiparesia do mesmo lado da lesão expansiva — ou seja, o oposto do esperado. A pista que resolve é a pupila: ela dilata do lado da lesão, e portanto o lado da pupila é mais confiável que o lado da paresia para decidir onde operar.

O segundo é a paralisia do sexto nervo craniano como sinal de hipertensão intracraniana difusa. O abducente tem o trajeto intracraniano mais longo e mais fixo de todos, apoiado sobre o clivo, e por isso é estirado por qualquer deslocamento descendente do encéfalo, independentemente de onde esteja a lesão. Uma paralisia do sexto nervo, portanto, não localiza nada — ela apenas informa que a pressão intracraniana está elevada.

Um terceiro fenômeno vale ser lembrado por completar o raciocínio: a hemorragia de Duret, que são sangramentos no tronco encefálico decorrentes do estiramento e da ruptura de artérias perfurantes durante o deslocamento descendente do tronco na herniação central. Elas indicam lesão irreversível e prognóstico sombrio.

Crises convulsivas pós-traumáticas merecem uma distinção temporal importante. As crises precoces, dentro dos primeiros sete dias, refletem irritação cortical aguda pelo próprio sangue e pelos produtos da lesão primária, enquanto as tardias, após esse período, geralmente refletem a formação de um foco epileptogênico permanente, muitas vezes relacionado ao depósito crônico de hemossiderina no tecido cicatricial. Essa distinção importa porque a profilaxia farmacológica, que veremos no capítulo sobre farmacologia, reduz o risco de crises precoces mas não modifica de forma comprovada o risco de epilepsia tardia — e é por isso que a profilaxia é feita por um período curto e depois suspensa, e não mantida indefinidamente.

O eixo hipotálamo-hipofisário, frequentemente lesado em fraturas de base de crânio ou em lesão axonal difusa grave, pode gerar dois distúrbios opostos do metabolismo da água. O diabetes insipidus decorre de produção insuficiente de hormônio antidiurético, levando a perda maciça de água livre pela urina e risco de hipernatremia, enquanto a síndrome de secreção inapropriada

decorre do oposto, retendo água livre e gerando hiponatremia, com todo o risco de edema cerebral e, se corrigida rápido demais, de síndrome de desmielinização osmótica.

Vale acrescentar um terceiro distúrbio que é específico deste contexto e frequentemente confundido com o segundo: a síndrome perdedora de sal cerebral. Nela, a lesão encefálica leva à liberação de peptídeos natriuréticos que causam perda renal primária de sódio, arrastando água atrás. O laboratório é praticamente idêntico ao da secreção inapropriada — hiponatremia com urina concentrada e sódio urinário alto —, e a diferença está inteiramente no estado de volume: na secreção inapropriada o paciente está euvolêmico ou levemente hipervolêmico, e na perdedora de sal ele está francamente hipovolêmico, com balanço hídrico negativo, perda de peso, taquicardia e pressão venosa baixa. E a distinção é decisiva porque os tratamentos são opostos: restrição hídrica em um, e reposição vigorosa de volume e de sódio no outro — restringir líquido em um paciente com perda cerebral de sal agrava a hipoperfusão e piora a lesão secundária.

Vale antecipar algo que detalharemos ao falar de hemorragia subaracnóidea no capítulo sobre farmacologia: sangue no espaço subaracnóideo pode gerar vasoespasmo tardio pela ação de produtos de degradação da hemoglobina sobre a parede vascular. O mesmo mecanismo se aplica quando a hemorragia é traumática, e o vasoespasmo pós-traumático é uma complicação real, embora historicamente menos monitorada, apesar de poder contribuir de forma significativa para isquemia secundária nos dias seguintes.

A hidrocefalia pós-traumática conecta-se diretamente à presença de sangue no sistema liquórico. O sangue e seus produtos podem obstruir mecanicamente as granulações aracnoides, responsáveis pela reabsorção do líquor, ou gerar processo inflamatório e fibrótico crônico nesse local. O resultado é acúmulo lento e progressivo, tipicamente semanas após o trauma, manifestando-se como deterioração cognitiva e motora insidiosa que pode ser confundida com sequela definitiva, quando na verdade representa um processo tratável com derivação. A tríade a procurar é a mesma da hidrocefalia de pressão normal: alteração de marcha, incontinência urinária e declínio cognitivo, em um paciente que vinha melhorando e estacionou ou regrediu.

Quando existe fístula liquórica, há uma via aberta e contínua entre o ambiente externo, pelos seios paranasais ou pelo ouvido médio, e o espaço subaracnóideo, criando risco real de meningite pós-traumática, geralmente pelos mesmos patógenos encapsulados que mencionamos no capítulo sobre o baço. Vale um comentário importante, porque é um ponto que surpreende quem espera a lógica direta de que existe risco de infecção e portanto se deve usar antibiótico profilático: a evidência atual não sustenta de forma consistente o benefício da antibioticoprofilaxia rotineira nesses casos, e o uso indiscriminado carrega o risco de selecionar organismos mais resistentes caso a infecção realmente ocorra. É um bom lembrete de que nem toda lógica fisiopatológica aparentemente óbvia se traduz em benefício clínico comprovado — a fisiopatologia explica o risco, mas não substitui a evidência sobre a intervenção.

Vale ainda destacar a coagulopatia induzida pelo trauma, fenômeno distinto e mais precoce do que a simples diluição de fatores por reposição volêmica. O tecido lesado libera fator tecidual em quantidade, e a hipoperfusão sistêmica que acompanha politraumatismos graves ativa a proteína C, que além de inibir os fatores V e VIII potencializa a fibrinólise. O resultado é um estado paradoxal em que o corpo, tentando evitar coagulação excessiva em outros territórios, compromete justamente a hemostasia intracraniana, alimentando a progressão hemorrágica das contusões. E vale registrar que o encéfalo é o tecido mais rico em fator tecidual do organismo,

o que explica por que o traumatismo cranioencefálico isolado é capaz de produzir coagulopatia sistêmica.

Por fim, vale abrir uma exceção à regra de olhar apenas para a fase aguda e mencionar uma complicação de prazo muito mais longo: a encefalopatia traumática crônica, detalhada no capítulo 3. Diferente de tudo que vimos aqui, ela não decorre de um único trauma grave, mas de traumatismos repetidos e muitas vezes leves. É importante destacar que a confirmação diagnóstica definitiva ainda depende de exame neuropatológico; em vida, o quadro clínico sugestivo recebe o nome de síndrome de encefalopatia traumática, um diagnóstico de suspeita e não de certeza anatômica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O que sobra depois: a síndrome pós-concussional e a reabilitação*

A maior parte dos pacientes com traumatismo cranioencefálico tem trauma leve, e a maior parte deles se recupera completamente. Uma parcela, porém, mantém sintomas por semanas a meses, e essa é a queixa ambulatorial mais frequente do neurologista após trauma.

Os sintomas se agrupam em três domínios que devem ser perguntados separadamente: físicos, com cefaleia, tontura, fadiga, intolerância à luz e ao ruído, e distúrbio do sono; cognitivos, com dificuldade de concentração, lentificação e queixa de memória; e emocionais, com irritabilidade, ansiedade, labilidade e depressão. A cefaleia pós-traumática é a queixa mais comum e frequentemente tem características de migrânea ou de cefaleia tensional.

Dois pontos importam no manejo. O primeiro é que a informação adequada é terapêutica: explicar ao paciente que os sintomas são reais, comuns, esperados e transitórios reduz de forma mensurável a duração do quadro, enquanto o discurso de que não há nada de errado aumenta a ansiedade e prolonga os sintomas. O segundo é que o repouso absoluto prolongado é prejudicial — a recomendação atual é repouso relativo por poucos dias, seguido de retorno gradual e progressivo às atividades, respeitando o limiar de sintomas, porque a inatividade prolongada piora o descondicionamento, o sono e o humor.

Fatores de risco para persistência: sexo feminino, idade avançada, história prévia de enxaqueca, de ansiedade ou de depressão, litígio ou pendência trabalhista relacionada ao trauma, e trauma prévio.

E vale registrar a estrutura da reabilitação no trauma moderado e grave, porque ela é o que determina o desfecho funcional a longo prazo: fisioterapia motora e respiratória, fonoaudiologia para disfagia e para linguagem, terapia ocupacional para atividades de vida diária, neuropsicologia para reabilitação cognitiva, manejo da espasticidade, prevenção de complicações do imobilismo, e apoio psicológico ao paciente e à família — porque a alteração de comportamento e de personalidade é, para quem convive com o paciente, frequentemente mais difícil do que o déficit motor.

8.4 Manejo do paciente

O atendimento inicial segue a lógica sequencial padrão de qualquer trauma, com uma ressalva neurológica importante: a coluna cervical deve ser imobilizada até que se prove o contrário, porque um paciente com rebaixamento do nível de consciência não pode ser examinado clinicamente de forma confiável para descartar lesão cervical associada, e o mecanismo de trauma

que causa traumatismo cranioencefálico significativo é frequentemente o mesmo capaz de lesar a coluna cervical.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A sequência das primeiras horas*

Via aérea com proteção cervical: indique intubação em Glasgow igual ou menor que oito, em incapacidade de proteger a via aérea, em hipoxemia refratária e diante de agitação que impeça a avaliação. Use sequência rápida com pré-oxigenação, evitando fármacos que elevem a pressão intracraniana e evitando hipotensão na indução — e mantenha a imobilização cervical em linha durante todo o procedimento.

Ventilação: o alvo é a normocapnia, e não a hiperventilação. Hipocapnia produz vasoconstrição e isquemia; hipercapnia produz vasodilatação e aumento da pressão intracraniana. É um dos poucos cenários em que o valor exato do dióxido de carbono é um alvo terapêutico ativo, e por isso a capnografia é essencial.

Circulação: a hipotensão é inimiga declarada, pelos motivos já discutidos. Reponha volume, controle hemorragias externas e procure ativamente o foco de sangramento em outro compartimento — tórax, abdome, pelve e ossos longos. E lembre-se de que o traumatismo cranioencefálico isolado não causa choque hipovolêmico em adulto: se o paciente está hipotenso, procure sangue em outro lugar. A exceção é o lactente, cuja volemia é pequena o suficiente para que um sangramento intracraniano ou subgaleal cause choque.

Disfunção neurológica: Glasgow, pupilas e sinais focais, registrados e repetidos. Meça a glicemia capilar, sempre, porque a hipoglicemia imita e agrava tudo.

Exposição e controle de temperatura: procure lesões ocultas, e evite tanto a hipotermia acidental quanto a hipertermia, que aumenta a demanda metabólica.

E dois erros frequentes a evitar: atribuir rebaixamento de consciência ao álcool ou a drogas antes de excluir lesão estrutural, o que atrasa diagnósticos e mata; e retardar a tomografia em paciente instável quando existe indicação de intervenção em outro compartimento — a prioridade é sempre a hemorragia que está matando o paciente agora.

A decisão de solicitar tomografia e de monitorar a pressão intracraniana de forma invasiva segue critérios clínicos bem estabelecidos, mas o racional fisiológico da monitorização invasiva é simples: ela permite guiar o tratamento por metas objetivas de pressão de perfusão cerebral, em vez de tratar às cegas. Vale diferenciar os dois tipos principais de monitor, porque a escolha entre eles não é arbitrária. O cateter intraparenquimatoso, uma fibra óptica fina inserida diretamente no tecido, mede a pressão com grande precisão, mas serve apenas para monitorização — ele não trata nada por si só. Já o cateter intraventricular, posicionado dentro do ventrículo lateral, além de medir a pressão permite a drenagem terapêutica de líquor sempre que necessário, aplicando de forma literal a lógica de Monro-Kellie: ao remover ativamente um dos três componentes do volume intracraniano, reduz-se a pressão imediatamente, sem depender de fármaco algum. Por esse motivo, quando existe dilatação ventricular associada, o cateter intraventricular costuma ser preferido, por ser simultaneamente ferramenta diagnóstica e terapêutica.

Antes de qualquer intervenção farmacológica, vale lembrar de uma medida simples e fisiologicamente sólida: manter a cabeceira elevada a cerca de trinta graus, com a cabeça em posição neutra e sem compressão das jugulares por colar cervical apertado ou por fixação de tubo. Essa posição facilita a drenagem venosa cerebral sem comprometer de forma relevante a pressão arterial média que chega ao encéfalo, reduzindo passivamente o volume sanguíneo

venoso intracraniano — o componente mais facilmente deslocável dos três da doutrina de Monro-Kellie. Some-se a isso a analgesia e a sedação adequadas, que reduzem a demanda metabólica cerebral e evitam picos pressóricos associados a dor, agitação, aspiração de secreção e tosse.

A terapia osmótica é a ferramenta farmacológica mais direta contra a hipertensão intracraniana, e funciona criando um gradiente osmótico entre o sangue e o parênquima, puxando água do encéfalo edemaciado de volta para o compartimento vascular, de onde pode ser eliminada. O manitol, um diurético osmótico, tem esse efeito e ainda reduz a viscosidade sanguínea, melhorando temporariamente o fluxo microcirculatório, mas às custas de um efeito diurético que pode gerar hipovolemia se usado repetidamente. A salina hipertônica gera gradiente osmótico semelhante sem esse efeito diurético, o que a torna preferível no paciente hipotenso ou hipovolêmico, já que expande o volume intravascular ao mesmo tempo em que reduz o edema.

APROFUNDANDO *Por que a terapia osmótica funciona, e quando deixa de funcionar*

O princípio é o mesmo que atravessa vários capítulos deste livro: a água segue o soluto. Ao elevar a osmolaridade do plasma, criamos um gradiente que retira água do tecido cerebral.

Mas há uma condição indispensável para que isso funcione, e ela explica todas as limitações da técnica: a barreira hematoencefálica precisa estar íntegra naquela região. Uma barreira intacta é impermeável ao manitol e ao sódio, e por isso o gradiente se estabelece e a água sai. Onde a barreira está rompida — que é justamente onde a lesão é maior —, o agente osmótico atravessa e se equilibra com o interstício, e o gradiente desaparece. Pior: com o uso repetido, o agente acumulado no tecido lesado pode inverter o gradiente após a queda da concentração plasmática, atraindo água de volta e produzindo o efeito rebote.

Daí decorrem as regras práticas. Primeira, a terapia osmótica age preferencialmente sobre o tecido sadio, reduzindo o volume global e comprando espaço para o tecido doente — e não sobre a área lesada em si. Segunda, ela é uma medida de resgate e de ponte, não uma terapia definitiva; o que resolve é remover a causa. Terceira, é preciso monitorar: sódio, osmolaridade plasmática, função renal e volemia, respeitando limites de osmolaridade acima dos quais o risco de lesão renal supera o benefício. Quarta, a suspensão deve ser gradual, pelo risco de rebote.

Comparando os dois agentes: o manitol reduz viscosidade e melhora reologia, mas causa diurese osmótica com risco de hipovolemia, hipotensão e lesão renal, e o seu efeito depende de função renal preservada. A salina hipertônica expande volume, é preferível no hipotenso e no politraumatizado, e o seu limite é a hipernatremia e a acidose hiperclorêmica quando se usa cloreto de sódio em grande volume. Nenhum dos dois demonstrou superioridade definitiva sobre o outro em desfecho, e a escolha se faz pelo estado volêmico do paciente.

A hiperventilação reduz a pressão intracraniana de forma rápida e eficaz, e o mecanismo é o mesmo descrito no capítulo 2: a queda do dióxido de carbono produz vasoconstrição cerebral e reduz o volume sanguíneo intracraniano. O problema é que essa mesma vasoconstrição reduz o fluxo sanguíneo, e em um encéfalo já isquêmico ela pode converter regiões marginalmente perfundidas em isquemia franca. Por isso a hiperventilação hoje é reservada como medida temporária de resgate diante de sinais de herniação iminente, e não como estratégia de manutenção.

Quando as medidas clínicas se esgotam, a craniectomia descompressiva aplica de forma literal a lógica de Monro-Kellie, removendo cirurgicamente parte da caixa óssea para que o encéfalo edemaciado tenha para onde se expandir sem se comprimir contra si mesmo ou herniar pelas aberturas naturais do crânio. O coma barbitúrico, por sua vez, reduz drasticamente a demanda metabólica cerebral e, com ela, o fluxo e o volume sanguíneo, mas ao custo de hipotensão, imunossupressão e perda completa do exame neurológico como instrumento de monitorização.

Atualização do cuidado no TCE: as boas práticas do American College of Surgeons (2024) recomendam prevenção sistemática de lesão secundária, manejo escalonado da hipertensão intracraniana, reavaliação neurológica e reabilitação multidisciplinar precoce quando clinicamente viável. Monitorização e intervenções devem ser individualizadas segundo gravidade, neuroimagem e metas de perfusão (ACS, 2024).

Por fim, o controle rigoroso de glicemia e de temperatura completa o manejo, e ambos se conectam diretamente à cascata de lesão secundária: tanto a hiperglicemia quanto a hipertermia aumentam a demanda metabólica neuronal e amplificam a excitotoxicidade e a produção de radicais livres, alimentando exatamente o mesmo ciclo que estamos tentando conter com todas as outras medidas. E vale acrescentar que a hipoglicemia é igualmente danosa, de modo que o alvo é a normoglicemia, e não a glicemia baixa.

Vale fechar esta seção reforçando que, na prática, esse conjunto de medidas é aplicado de forma escalonada, e não todo de uma vez: começamos pelas intervenções mais simples e menos invasivas — posicionamento, sedação e analgesia, correção de temperatura e de glicemia e, quando disponível, drenagem liquórica pelo cateter intraventricular —, avançamos para a terapia osmótica se a pressão permanecer elevada, e reservamos hiperventilação, coma barbitúrico e craniectomia para quando as medidas anteriores se mostraram insuficientes. É exatamente a lógica da reserva de complacência: quanto mais medidas você precisa somar, mais perto o paciente está do limite daquela curva. E, dado tudo que vimos sobre coagulopatia induzida pelo trauma, vale reforçar que a correção ativa de qualquer distúrbio de coagulação — induzido pelo trauma ou por anticoagulação prévia — corre em paralelo a todas essas medidas, já que nenhuma terapia osmótica ou cirúrgica compensa um sangramento que continua progredindo por falta de hemostasia.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Reverter a anticoagulação: o que usar em cada caso*

Diante de hemorragia intracraniana em paciente anticoagulado, a reversão é urgência e não deve esperar exame de coagulação nem parecer de especialista.

Varfarina: complexo protrombínico concentrado, que repõe imediatamente os fatores II, VII, IX e X, associado a vitamina K intravenosa, que garante a manutenção do efeito depois que o complexo for consumido. Plasma fresco congelado é alternativa inferior, porque exige grande volume, demora a ser preparado e corrige de forma incompleta.

Inibidores diretos da trombina: existe antídoto específico com anticorpo monoclonal, de ação imediata.

Inibidores do fator Xa: existe agente de reversão específico onde disponível; na sua ausência, complexo protrombínico.

Heparina não fracionada: protamina, com reversão completa. Heparina de baixo peso molecular: protamina, com reversão apenas parcial.

Antiagregantes plaquetários: a transfusão rotineira de plaquetas em hemorragia intracraniana espontânea associada a antiagregante não demonstrou benefício e pode piorar o desfecho, e por isso não é recomendada de rotina — reserva-se para pacientes que serão submetidos a neurocirurgia. É mais um exemplo de que a lógica fisiopatológica aparente não substitui a evidência.

Em todos os casos, some medidas gerais: controle pressórico, suspensão do agente, correção de plaquetopenia significativa e avaliação neurocirúrgica. E registre o horário da última dose, que é a informação que mais orienta a conduta nos anticoagulantes de ação direta.

Seleção de neuroimagem e alta: a diretriz NICE NG232 (2023) atualiza critérios para tomografia, observação e orientação de retorno após traumatismo craniano. Uma tomografia sem lesão aguda não elimina a necessidade de reavaliação quando surgem novos sintomas, especialmente em pacientes anticoagulados, idosos ou com piora neurológica (NICE, 2023).

PROGNÓSTICO E O FIM DA LINHA

Fecho o capítulo com dois assuntos que raramente aparecem em livros de graduação e que são, na prática, os mais difíceis de conduzir.

O primeiro é o prognóstico. Os preditores mais consistentes de desfecho no traumatismo grave são a idade, a melhor resposta motora do Glasgow, a reatividade pupilar, a presença de hipóxia e de hipotensão na fase inicial, os achados tomográficos — em especial o estado das cisternas basais e o desvio de linha média — e a duração da amnésia pós-traumática. Nenhum desses elementos, isoladamente e nas primeiras horas, permite prever o desfecho de um paciente individual com precisão suficiente para justificar decisões definitivas, e esse é um ponto que merece ênfase: há uma tendência documentada à profecia autorrealizável, em que a limitação precoce de suporte, baseada em um prognóstico presumido ruim, produz o próprio desfecho que se previu. A recomendação atual é evitar decisões definitivas de limitação nas primeiras setenta e duas horas, salvo situações inequívocas.

O segundo é o diagnóstico de morte encefálica, que é o fim da linha e que precisa ser conhecido com precisão porque é um diagnóstico clínico com consequências legais e éticas máximas. Ele significa a perda completa e irreversível de todas as funções encefálicas, incluindo as do tronco, e não se confunde com estado vegetativo nem com coma profundo — nesses, o tronco funciona, e o paciente respira.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Morte encefálica: pré-requisitos, exame e armadilhas*

Antes de qualquer teste, é obrigatório cumprir os pré-requisitos, porque sem eles o exame não tem validade: causa conhecida, irreversível e capaz de provocar o quadro; ausência de hipotermia, com temperatura acima do limite estabelecido; ausência de hipotensão significativa; ausência de distúrbio metabólico ou eletrolítico grave capaz de explicar o coma; e ausência de fármacos depressores do sistema nervoso central e de bloqueadores neuromusculares, respeitando o tempo necessário para a sua eliminação — este último é o pré-requisito mais frequentemente violado.

O exame clínico busca coma não perceptivo, sem qualquer resposta a estímulo doloroso, e ausência de todos os reflexos de tronco, testados em sequência: reflexo fotomotor, com pupilas fixas; reflexo corneopalpebral; reflexo oculocefálico; reflexo oculovestibular, com prova calórica bilateral; e reflexo de tosse à aspiração traqueal profunda. O exame é realizado por dois médicos diferentes, em momentos separados por um intervalo definido, sendo que nenhum deles pode participar de equipe de transplante.

O teste de apneia é o passo que confirma a perda da função do centro respiratório bulbar: após pré-oxigenação adequada, desconecta-se o ventilador mantendo oxigenação por cateter, permitindo que o dióxido de carbono se acumule até um limiar que estimularia qualquer centro respiratório funcionante. A ausência de qualquer movimento respiratório nesse cenário confirma o achado.

Complementa-se com um exame que demonstre ausência de atividade elétrica, de perfusão ou de metabolismo encefálico, conforme o método disponível.

E existe uma armadilha que precisa ser conhecida para não gerar dúvida na equipe e sofrimento na família: os reflexos de origem medular são compatíveis com morte encefálica e podem ser exuberantes. O paciente pode apresentar movimentos de retirada, flexão de dedos, arrepio, e até o chamado sinal de Lázaro, com elevação e cruzamento dos braços sobre o tórax. Esses movimentos nascem da medula espinhal, que permanece viva, e não indicam qualquer função encefálica. Explicar isso previamente à família é parte do cuidado.

E aqui fica claro o fio condutor deste capítulo: praticamente todo o manejo do traumatismo cranioencefálico grave não trata a lesão primária, que já aconteceu e é irreversível — ele existe inteiramente para interromper a cascata de lesão secundária antes que ela se torne tão extensa quanto a lesão original. Cada medida, do posicionamento da cabeceira à craniectomia, é uma tentativa de proteger o tecido que ainda está vivo do que o próprio corpo está prestes a fazer com ele.

CONEXÃO *Capítulos 1, 3, 10 e 19*

A doutrina de Monro-Kellie, as pregas durais e as vias de herniação foram apresentadas no capítulo 1.5. A encefalopatia traumática crônica, com o mecanismo da proteína Tau, está no capítulo 3. A farmacologia do paciente do trauma, com sedação, terapia osmótica, profilaxia de crises e reversão de anticoagulação, está no capítulo 10.5. E a leitura tomográfica sistematizada de cada lesão descrita aqui, com os sinais de gravidade e as classificações prognósticas, está no capítulo 19.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. Best Practices Guidelines in the Management of Traumatic Brain Injury. Chicago: ACS, 2024.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Head injury: assessment and early management. NICE guideline NG232. Londres: NICE, 2023.

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. ATLS: Advanced Trauma Life Support. 10. ed. Chicago: ACS, 2018.

BLUMENFELD, H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2021.

CARNEY, N. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 4. ed. Neurosurgery, v. 80, p. 6-15, 2017.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2.173/2017: critérios do diagnóstico de morte encefálica. Brasília: CFM, 2017.

GREENBERG, M. S. Handbook of Neurosurgery. 10. ed. New York: Thieme, 2023.

MAAS, A. I. R. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. Lancet Neurology, v. 16, p. 987-1048, 2017.

OSBORN, A. G.; HEDLUND, G. L.; SALZMAN, K. L. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

CAPÍTULO 9

Desenvolvimento Neural

ATÉ AQUI CONSTRUÍMOS praticamente todo o raciocínio deste livro em cima do sistema nervoso já maduro, saudável ou doente. Este capítulo pede um raciocínio diferente, porque o sistema nervoso de uma criança não é simplesmente uma versão menor do adulto: ele está ativamente se construindo, e boa parte da semiologia pediátrica só faz sentido quando entendemos esse processo de construção em andamento. Vamos deixar a embriologia detalhada e as más-formações para o capítulo 14, dedicado especificamente a esse tema, e focar aqui no que todo estudante de medicina precisa carregar na prática: como reconhecer o desenvolvimento neurológico normal, entender por que ele segue essa sequência específica, e identificar quando algo foge do esperado.

Antes dos marcos propriamente ditos, vale estabelecer brevemente a origem anatômica de tudo isso. Por volta da terceira e da quarta semana de vida embrionária, o tubo neural se fecha e rapidamente se diferencia em três vesículas primárias — prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo —, que por sua vez originam as cinco vesículas secundárias que já conhecemos: telencéfalo e diencéfalo a partir do prosencéfalo, mesencéfalo permanecendo como está, e metencéfalo e mielencéfalo a partir do rombencéfalo. Não vamos nos aprofundar na genética molecular dessa diferenciação, que está reservada para o capítulo 15; o que importa reter agora é que, ao nascimento, essa arquitetura básica já está toda montada, mas ainda está longe de estar funcionalmente pronta. E é exatamente esse longe de estar pronto que organiza o capítulo inteiro.

PLASTICIDADE E MIELINIZAÇÃO, OS DOIS PRINCÍPIOS

O conceito central é a plasticidade neural. Já tocamos nesse tema ao conversar sobre reorganização hemisférica de linguagem após lesões precoces: uma criança pequena com lesão no hemisfério esquerdo muitas vezes consegue reorganizar a função de linguagem quase inteiramente para o hemisfério direito, com sequela mínima, algo praticamente impossível em um adulto com lesão equivalente. Esse fenômeno não é uma curiosidade isolada, é a regra durante toda a infância. O encéfalo nasce com um excesso de sinapses, muito acima do que será mantido na vida adulta, e ao longo da infância um processo de poda sináptica, guiado pela experiência e pela atividade neuronal, vai eliminando as conexões pouco usadas e fortalecendo as mais utilizadas.

Existem inclusive janelas temporais, chamadas de períodos críticos ou sensíveis, em que determinadas funções são aprendidas com muito mais eficiência do que em qualquer outro momento da vida — a aquisição de linguagem é o exemplo mais estudado —, e é justamente esse excesso inicial de plasticidade que permite as recuperações notáveis que vemos em lesões neurológicas pediátricas precoces.

APROFUNDANDO *O período crítico e por que ele fecha*

O experimento que fundou esse conceito é simples e vale conhecê-lo, porque ele explica de uma vez a ambliopia, o implante coclear e a idade limite para aprender uma segunda língua sem sotaque.

Ocluindo um olho de um filhote de gato durante algumas semanas em uma janela específica do desenvolvimento, as colunas de dominância ocular do córtex visual se reorganizam: o território que pertenceria ao olho ocluído é tomado pelo olho aberto, e ao reabrir o olho ele permanece funcionalmente cego, apesar de a retina e o nervo óptico estarem perfeitos. Fazendo a mesma oclusão em um animal adulto, nada acontece. A janela existe, e ela fecha.

O que fecha a janela, mecanisticamente, são três processos que amadurecem: a maturação dos interneurônios inibitórios gabaérgicos, que estabiliza os circuitos e reduz a competição; a mielinização, que consolida fisicamente as conexões; e o surgimento de moléculas inibidoras do crescimento axonal na matriz extracelular, formando as chamadas redes perineuronais, que envolvem os neurônios como uma malha e travam a sua conectividade.

A consequência clínica é enorme e prática. Na ambliopia, o tratamento com oclusão do olho bom precisa ser feito dentro da janela, e depois dela não funciona mais — daí a importância do teste do reflexo vermelho e da avaliação oftalmológica precoce. Na surdez congênita, o implante coclear realizado nos primeiros anos permite desenvolvimento normal de linguagem, e realizado tarde não permite — daí a triagem auditiva neonatal, o teste da orelhinha. E, do lado sombrio, é o que explica por que privação sensorial e negligência grave nos primeiros anos deixam sequelas cognitivas que a estimulação posterior não recupera integralmente.

A segunda peça fundamental é a mielinização, e aqui existe correlação direta entre o seu avanço e a aquisição dos marcos motores. A mielinização não termina ao nascimento: ela continua de forma intensa ao longo dos primeiros dois anos de vida e, de forma mais lenta, em áreas associativas e no córtex pré-frontal, até a vida adulta jovem. Ela segue, de modo geral, uma direção proximal antes de distal e central antes de periférica. O trato corticoespinhal, por exemplo, vai completando sua mielinização progressivamente ao longo dos primeiros dois anos, e isso explica diretamente por que um recém-nascido não tem controle motor fino algum: o fio existe anatomicamente, mas ainda não está isolado o suficiente para conduzir com a velocidade e a precisão necessárias.

O exemplo mais didático é o sinal de Babinski: em um adulto, a resposta plantar extensora é sinal de lesão de neurônio motor superior, mas em um lactente até aproximadamente doze a vinte e quatro meses de idade essa mesma resposta é normal, precisamente porque o trato corticoespinhal ainda não está mielinizado o suficiente para exercer sua influência inibitória habitual sobre esse reflexo espinhal.

Os reflexos primitivos seguem a mesma lógica de maturação e valem ser entendidos como grupo, e não como itens soltos. Eles são mediados por circuitos do tronco encefálico e da medula, estão presentes desde o nascimento, e sua presença nos primeiros meses é normal e esperada — exatamente porque o córtex ainda não amadureceu o suficiente para exercer sua inibição descendente sobre esses circuitos mais primitivos.

O reflexo de Moro, provocado por sensação súbita de queda ou extensão brusca da cabeça, gera abertura e depois fechamento dos braços em movimento de abraço, refletindo integração vestibular, e desaparece por volta dos quatro a seis meses. O reflexo de preensão palmar, ativado

ao tocar a palma, desaparece por volta dos cinco a seis meses, à medida que a preensão voluntária assume esse papel. Os reflexos de busca e de sucção, essenciais para a alimentação, são mediados por circuitos trigeminais e faciais no tronco e vão perdendo dominância por volta dos quatro meses. E o reflexo tônico cervical assimétrico, a clássica postura de esgrimista quando a cabeça é virada para um lado, desaparece por volta dos seis meses.

O ponto mais importante clinicamente não é decorar cada idade isoladamente, é entender o princípio geral: a persistência de qualquer um desses reflexos além da idade esperada é sinal de alerta para falha na maturação do controle cortical inibitório — um achado clássico na paralisia cerebral, em que a persistência do reflexo tônico cervical assimétrico atrapalha especificamente o desenvolvimento do uso simétrico e coordenado das mãos na linha média. E vale acrescentar o outro lado da moeda: a ausência de um reflexo primitivo na idade em que ele deveria estar presente também é anormal, e aponta para lesão de tronco, para doença neuromuscular ou para depressão do sistema nervoso central. Um Moro assimétrico, por exemplo, sugere lesão de plexo braquial ou fratura de clavícula do lado que não responde.

OS MARCOS DO DESENVOLVIMENTO

Com esses dois princípios em mãos, plasticidade e mielinização progressiva, os marcos deixam de ser uma lista arbitrária de idades e passam a fazer sentido como consequência direta desses processos.

No domínio motor grosseiro, o controle cefálico surge por volta de dois a três meses, à medida que a musculatura extensora cervical se fortalece e a integração vestibular amadurece; sentar sem apoio surge entre seis e oito meses, quando o controle de tronco já é suficiente; e a marcha independente, tipicamente entre doze e quinze meses, exige não só mielinização corticoespinhal suficiente para permitir movimento alternado e voluntário das pernas, mas também integração cerebelar e vestibular madura o bastante para sustentar o equilíbrio bípede, e a supressão adequada dos reflexos primitivos que, se persistentes, atrapalhariam esse padrão.

No domínio motor fino, a evolução acompanha diretamente o grau de mielinização e o refinamento do controle corticoespinhal distal: a preensão palmar grosseira, ainda dependente de flexão global da mão, aparece por volta de quatro a cinco meses; evolui para uma pinça inferior, entre o polegar e a lateral do indicador, por volta de sete a nove meses; e só se torna pinça superior verdadeira, entre as polpas digitais, por volta de nove a doze meses. Essa é uma das habilidades motoras mais exigentes neurologicamente que existem, porque depende de controle isolado e independente de dedos individuais, o que exige justamente as fibras corticoespinhais mais distais e mais tardiamente mielinizadas.

No domínio da linguagem, os sons vocálicos simples, o balbucio, surgem por volta dos seis meses — interessantemente até em bebês com surdez congênita nesse estágio inicial, o que sugere um componente motor inato de geração de padrões vocálicos que antecede qualquer moldagem pelo retorno auditivo; esse retorno só se torna indispensável nas etapas seguintes, e é por isso que o balbucio do bebê surdo cessa por volta dos oito a dez meses, sendo esse silenciamento um sinal de alerta importante. As primeiras palavras surgem por volta dos doze meses, e frases de duas palavras entre dezoito e vinte e quatro meses. Esse amadurecimento acompanha a mielinização progressiva do fascículo arqueado, o trato que conecta a área de Wernicke à área de Broca, e se apoia sobre uma base anatômica que está estruturalmente presente

desde o nascimento, já que o plano temporal costuma ser mensuravelmente maior no hemisfério esquerdo em recém-nascidos.

No domínio social e cognitivo, o sorriso social surge por volta de seis a oito semanas, refletindo maturação do sistema límbico e do córtex orbitofrontal; a ansiedade diante de estranhos surge por volta de oito a dez meses, refletindo maturação da memória de reconhecimento hipocampal suficiente para diferenciar rostos familiares de novos; e a noção de permanência do objeto — entender que algo continua existindo mesmo fora do campo de visão — surge nesse mesmo período, refletindo maturação da memória de trabalho pré-frontal.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Sinais de alerta por idade: o que não pode passar*

Mais útil que a tabela de marcos é a lista de limites, ou seja, as idades além das quais a ausência de um marco exige investigação, e não observação.

Aos três meses: não sustenta a cabeça; não fixa nem segue objeto com o olhar; não responde a som forte; não sorri socialmente; mãos permanentemente fechadas em punho cerrado.

Aos seis meses: não rola; não alcança objetos; não leva as mãos à linha média; não balbucia; persistência do reflexo de Moro.

Aos nove meses: não senta sem apoio; não transfere objeto de uma mão para a outra; não responde ao próprio nome; não estranha pessoas desconhecidas.

Aos doze meses: não fica de pé com apoio; não faz pinça; não aponta; não fala nenhuma palavra; não imita gestos como dar tchau.

Aos dezoito meses: não anda sozinho; não fala pelo menos algumas palavras; não aponta para mostrar interesse; anda exclusivamente na ponta dos pés.

Aos vinte e quatro meses: não junta duas palavras; não sobe escada; não imita tarefas domésticas; não segue comando simples.

Três sinais de alerta que valem em qualquer idade e que se sobrepõem a toda a tabela. O primeiro é a assimetria: preferência manual definida antes dos dezoito meses é anormal e sugere hemiparesia do lado não usado, e não precocidade. O segundo é a regressão, discutida ao final do capítulo. O terceiro é a persistência de reflexos primitivos além da idade esperada.

E vale registrar duas correções de expectativa que evitam encaminhamentos desnecessários e, principalmente, evitam falsa tranquilidade: em prematuros, corrige-se a idade cronológica pela idade gestacional até os dois anos, e um bebê nascido com trinta semanas deve ser avaliado pela idade corrigida; e a variação individual é ampla, de modo que o que importa não é o dia exato de cada aquisição, e sim o padrão global e a trajetória ao longo das consultas.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O lactente hipotônico: separar o central do periférico*

O bebê mole é uma das apresentações mais frequentes e mais angustiantes da neurologia pediátrica, e o primeiro passo diagnóstico é sempre o mesmo: a hipotonia é de origem central, ou seja, do encéfalo, ou periférica, ou seja, do neurônio motor inferior, do nervo, da junção ou do músculo? A distinção reduz o diagnóstico diferencial pela metade.

A favor de causa central, que responde por cerca de dois terços dos casos: hipotonia acompanhada de força relativamente preservada, ou seja, o bebê é mole mas se movimenta e reage; reflexos profundos presentes ou até exaltados; presença de reflexos primitivos

anormalmente persistentes; punhos cerrados e polegar incluso; alteração do nível de alerta, do contato visual e da interação social; crises convulsivas; dismorfismos; e microcefalia ou macrocefalia.

A favor de causa periférica: fraqueza real e proeminente, com o bebê pouco reativo e com movimentação espontânea escassa; arreflexia; fasciculações, sendo a fasciculação de língua um achado praticamente específico de doença do neurônio motor inferior; atrofia muscular; alerta e interação preservados, com o bebê que olha, sorri e acompanha, mas não se move; história de polidrâmnio e de redução dos movimentos fetais; artrogripose; e insuficiência respiratória com padrão paradoxal e tórax em sino.

Manobras que ajudam à beira do leito: a tração pelos braços, observando o atraso da cabeça; a suspensão ventral, em que o bebê hipotônico se dobra sobre a mão do examinador como um pano; e a suspensão vertical, em que ele escorrega entre as mãos por falta de tônus na cintura escapular.

Investigação conforme a hipótese: no central, imagem, triagem metabólica, cariótipo e pesquisa genética; no periférico, creatinoquinase, eletroneuromiografia, pesquisa genética específica — com destaque para a atrofia muscular espinhal, que hoje tem tratamento modificador de doença e cujo diagnóstico precoce muda radicalmente o desfecho — e avaliação materna, porque a distrofia miotônica congênita se revela ao examinar a mãe, que frequentemente não sabe que tem a doença e cuja dificuldade em soltar o aperto de mão faz o diagnóstico da família inteira.

O EXAME NEUROLÓGICO DO RECÉM-NASCIDO

Existe uma resistência quase universal do estudante em examinar neurologicamente um recém-nascido, e ela nasce de um mal-entendido: a expectativa de reproduzir o exame do adulto em miniatura. Não é isso. O exame neonatal é outro exame, com outras ferramentas, e ele é surpreendentemente informativo quando feito na ordem certa. A regra de ouro é que ele começa pela observação, e não pelo toque — boa parte da informação se perde no momento em que o bebê é desenrolado, esfriado e irritado.

O primeiro parâmetro é o estado comportamental. Um recém-nascido transita por estados razoavelmente bem definidos: sono profundo, sono ativo, sonolência, alerta quieto, alerta ativo e choro. Todo o resto do exame precisa ser interpretado à luz do estado em que o bebê está, porque o tônus, os reflexos e a reatividade variam enormemente entre eles. Examinar um bebê em sono profundo e concluir que ele está hipotônico e hiporreativo é um erro clássico. O que preocupa de verdade não é encontrar um bebê sonolento em um momento, é encontrar um bebê que não consegue alcançar o estado de alerta quieto em nenhum momento, ou que não transita entre estados, ou que passa do sono ao choro sem qualquer estágio intermediário. A incapacidade de ser consolado, assim como a ausência de choro, também é sinal de disfunção.

O segundo parâmetro é a postura em repouso. O recém-nascido a termo saudável fica em flexão de quatro membros, uma postura que reflete o predomínio do tônus flexor característico da maturidade e o próprio confinamento intrauterino do terceiro trimestre. Um bebê a termo em extensão, deitado em posição de rã, é anormal. Já o prematuro é fisiologicamente estendido, e o grau de flexão que ele apresenta é, aliás, um dos critérios usados para estimar a idade gestacional pelo exame físico: o tônus amadurece em sentido caudocranial, das pernas para os braços, de modo que um bebê que flete as pernas mas não os braços está tipicamente em torno de trinta e quatro semanas.

O terceiro parâmetro é o tônus, e aqui convém separar dois tônus que o estudante costuma misturar. O tônus passivo é o que se avalia mobilizando os segmentos com o bebê relaxado, medindo ângulos: o ângulo poplíteo, o sinal do cachecol, em que se leva a mão do bebê em direção ao ombro oposto observando até onde o cotovelo cruza a linha média, e o ângulo de dorsiflexão do pé. O tônus ativo é o que se avalia pelas manobras de sustentação: a tração pelos braços, observando o atraso da cabeça; a suspensão ventral, observando se o bebê mantém a cabeça e o tronco alinhados ou se se dobra sobre a mão do examinador; e a suspensão vertical, observando se ele sustenta o peso na cintura escapular ou escorrega entre as mãos. Os dois podem dissociar, e a dissociação é informativa.

O quarto parâmetro são os nervos cranianos, que se avaliam quase inteiramente pela observação e por manobras simples. A reação pupilar à luz já está presente, embora as pupilas do recém-nascido sejam pequenas e pouco reativas nas primeiras semanas. O reflexo vermelho, feito com o oftalmoscópio a cerca de trinta centímetros, é obrigatório em toda maternidade e detecta catarata congênita, retinoblastoma e opacidades de meio. A fixação e o seguimento de um rosto humano a vinte ou trinta centímetros já são possíveis desde os primeiros dias, e são um dos melhores marcadores globais de integridade do sistema nervoso. O reflexo cocleopalpebral, o piscar diante de um som forte, é grosseiro, mas a triagem auditiva neonatal é o exame que de fato importa. A simetria facial é mais bem avaliada durante o choro. A sucção, a deglutição e a coordenação entre sugar, deglutir e respirar dependem de um circuito complexo de tronco encefálico e são, na prática, o teste funcional mais sensível de integridade bulbar que existe no recém-nascido: um bebê que não coordena a mamada tem, até prova em contrário, disfunção neurológica.

ANALOGIA *A escultura, e não a construção*

A imagem que costuma organizar melhor este capítulo é a de que o encéfalo em desenvolvimento não é construído como uma casa, tijolo sobre tijolo, e sim esculpido como uma estátua, retirando material de um bloco maior do que a obra final.

Ao nascimento, o bloco já está lá: praticamente todos os neurônios que a pessoa terá foram gerados, e as conexões entre eles existem em excesso, muito além do que será mantido. O que a infância faz não é acrescentar peças, é remover as que não servem e polir as que servem. A poda sináptica retira o supérfluo; a mielinização é o polimento que dá velocidade e precisão ao que ficou.

Essa imagem explica três coisas de uma vez. Explica por que a experiência importa tanto e tão cedo: o cinzel é a atividade neuronal, e uma sinapse que nunca é usada é material que o escultor retira. Explica por que a janela fecha: quando a estátua está pronta, tirar mais material não a melhora, e por isso o sistema instala travas — as redes perineuronais, a inibição gabaérgica madura, a bainha de mielina consolidada. E explica a assimetria clínica que atravessa toda a neurologia pediátrica: uma lesão precoce pode ser absorvida por um bloco que ainda tem material de sobra, enquanto a mesma lesão na estátua acabada é definitiva.

Vale um cuidado com a analogia, porque toda analogia tem limite. O encéfalo não é um bloco inerte, e há sim neurogênese em regiões específicas ao longo da vida, notadamente no giro denteado do hipocampo. E a plasticidade não desaparece no adulto: ela muda de natureza, deixando de reorganizar territórios inteiros e passando a ajustar a força de sinapses existentes. A escultura, digamos, continua sendo retocada — apenas não pode mais ser refeita.

O quinto parâmetro é a motricidade espontânea, e aqui vale destacar um instrumento que ganhou muita força na última década: a avaliação dos movimentos generalizados. A ideia é simples e elegante. O recém-nascido normal apresenta movimentos espontâneos de todo o corpo com uma qualidade específica, fluidos, variáveis, com complexidade e elegância, envolvendo pescoço, tronco e membros em sequências que nunca se repetem exatamente. Entre a sexta e a vigésima semana de idade corrigida, esse padrão evolui para os chamados movimentos inquietos, pequenos movimentos circulares de pescoço, tronco e membros, contínuos no bebê acordado. A ausência desses movimentos inquietos na janela esperada, ou a presença de um padrão pobre, repetitivo e monótono antes disso, é um dos preditores mais precoces e mais confiáveis de paralisia cerebral que temos — mais precoce, inclusive, que a ressonância. É um exame que não custa nada além de tempo, atenção e um vídeo de alguns minutos.

O sexto e último parâmetro são os reflexos, tanto os profundos, que no recém-nascido são normalmente vivos e podem vir acompanhados de clônus aquileu esgotável de poucos batimentos sem que isso signifique doença, quanto os primitivos, já discutidos. Fecha-se o exame com a medida do perímetro cefálico, a palpação de fontanelas e suturas, a inspeção da linha média dorsal em busca de tufos de pelo, fossetas, lipomas e manchas que sugiram disrafismo oculto, e a inspeção da pele em busca de manchas hipocrômicas, manchas café com leite e lesões vasculares, porque as síndromes neurocutâneas se anunciam na pele antes de se anunciarem no sistema nervoso.

O CRÂNIO COMO MARCADOR DE CRESCIMENTO

Além dos marcos, o próprio crescimento do crânio funciona como marcador indireto muito útil do crescimento encefálico, e aqui vale uma inversão interessante da lógica de Monro-Kellie vista no capítulo anterior: enquanto no adulto o crânio é uma caixa rígida de volume fixo, no lactente as suturas e fontanelas permanecem deliberadamente abertas, exatamente para permitir que o encéfalo, que praticamente quadruplica de volume nos primeiros anos, tenha espaço físico para crescer sem gerar hipertensão intracraniana no processo.

A fontanela posterior fecha cedo, por volta de dois a três meses, enquanto a anterior, maior e mais palpável, fecha entre nove e dezoito meses. Uma fontanela abaulada e tensa sugere hipertensão intracraniana, por hidrocefalia ou meningite, enquanto uma deprimida sugere desidratação. E o perímetro cefálico que cresce de forma desproporcionalmente rápida ou lenta em relação às curvas de referência deve sempre levantar suspeita de processo patológico, seja hidrocefalia, seja falha primária de neurogênese.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Macrocefalia e microcefalia: como raciocinar*

A medida do perímetro cefálico em toda consulta, plotada em curva, é um exame neurológico completo disfarçado de fita métrica. O que importa não é um valor isolado, é a trajetória: um perímetro sempre no percentil baixo, mas paralelo à curva, é diferente de um perímetro que cruza percentis para baixo ou para cima.

Macrocefalia, ou perímetro acima de dois desvios-padrão. O primeiro passo é medir a cabeça dos pais, porque a macrocefalia familiar benigna é a causa mais comum e o exame neurológico é normal. Depois, avalie se há sinais de hipertensão intracraniana: fontanela tensa, veias do escalpo ingurgitadas, disjunção de suturas, sinal do sol poente, vômitos, irritabilidade e sonolência. As causas a excluir são hidrocefalia, coleções subdurais — que devem sempre

levantar a hipótese de trauma craniano abusivo —, higroma, tumor, e a coleção benigna do espaço subaracnóideo do lactente, que é uma variante que evolui bem. Doenças de depósito e algumas síndromes genéticas também cursam com macrocefalia.

Microcefalia, ou perímetro abaixo de dois desvios-padrão. Aqui é essencial distinguir a congênita, presente ao nascimento, da adquirida, em que o perímetro cruza percentis para baixo ao longo dos meses. A congênita aponta para infecções congênitas — com destaque, no Brasil, para o vírus Zika, além de citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola e sífilis —, para exposição a álcool e a outros teratógenos, para síndromes genéticas e para más-formações do desenvolvimento cortical. A adquirida aponta para lesão perinatal hipóxico-isquêmica, para doenças metabólicas e degenerativas, e para desnutrição grave.

Investigação: exame físico completo procurando dismorfismos, alterações de pele e visceromegalias; fundoscopia, que pode mostrar coriorretinite nas infecções congênitas e alterações características em várias síndromes; triagem auditiva; sorologias; imagem, preferindo a ultrassonografia transfontanela como primeiro exame no lactente com fontanela aberta, por ser rápida, à beira do leito e sem radiação, seguida de ressonância; e avaliação genética.

E a craniossinostose merece menção porque é o diagnóstico diferencial que se resolve pela forma e não pelo tamanho: nela, uma ou mais suturas se fecham precocemente, e o crânio cresce de forma compensatória nas direções livres, produzindo formatos característicos. O perímetro pode ser normal, e o que chama atenção é a assimetria ou a deformidade — e a distinção em relação à plagiocefalia posicional, que é benigna e decorre de o bebê dormir sempre do mesmo lado, se faz pela forma do crânio visto de cima e pela presença de crista óssea palpável sobre a sutura.

PREMATURIDADE

Acrescento aqui um tema que não constava e que é, hoje, uma das principais fontes de sequela neurológica na infância: o recém-nascido prematuro tem dois padrões de lesão próprios, que decorrem diretamente da imaturidade da sua vasculatura cerebral.

O primeiro é a hemorragia da matriz germinativa. A matriz germinativa é uma região altamente celular e ricamente vascularizada, localizada abaixo do epêndima próximo ao núcleo caudado, que é o berço dos neurônios e da glia durante a vida fetal e que involui progressivamente até desaparecer perto do termo. Seus vasos são frágeis, sem musculatura de sustentação, e a autorregulação do prematuro é precária, de modo que ele tem um padrão de perfusão cerebral que acompanha passivamente a pressão arterial. Qualquer oscilação — hipotensão, expansão volêmica rápida, hipercapnia, pneumotórax, manipulação excessiva — se transmite diretamente a esses vasos e os rompe. A hemorragia é graduada por extensão, da restrita à matriz até a que ocupa e distende os ventrículos e a que se estende ao parênquima, e o prognóstico piora progressivamente com o grau, com risco de hidrocefalia pós-hemorrágica nos graus maiores.

O segundo é a leucomalácia periventricular, que é a lesão isquêmica da substância branca ao redor dos ventrículos. Ela ocorre porque, no prematuro, essa região é justamente a zona de fronteira vascular — o mesmo conceito do capítulo 2 aplicado a uma anatomia imatura — e porque os precursores de oligodendrócitos daquela idade são extraordinariamente vulneráveis à isquemia, à inflamação e ao estresse oxidativo. E há um detalhe topográfico com tradução clínica direta: as fibras corticoespinhais destinadas aos membros inferiores passam justamente na porção mais medial e mais periventricular da coroa radiada, e por isso a leucomalácia produz

preferencialmente diplegia espástica, com acometimento das pernas muito mais intenso que o dos braços. É a causa mais frequente de paralisia cerebral no prematuro, e a explicação para o seu padrão é puramente anatômica.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Paralisia cerebral: classificar para tratar*

Paralisia cerebral não é uma doença, é uma descrição: um grupo de distúrbios permanentes do movimento e da postura, causados por uma lesão não progressiva ocorrida no encéfalo em desenvolvimento. Duas palavras dessa definição fazem todo o trabalho — permanente, porque a lesão não se repara, e não progressiva, porque a lesão não piora, ainda que as suas manifestações mudem com o crescimento.

Classificação pelo tipo de movimento, que aponta para a topografia da lesão: espástica, a mais comum, por lesão da via piramidal e da substância branca, subdividida em diplegia, com predomínio nos membros inferiores e típica do prematuro com leucomalácia; hemiplegia, tipicamente por lesão vascular unilateral; e tetraplegia, por lesão extensa bilateral, geralmente a forma mais grave e a mais associada a epilepsia e a déficit cognitivo. Discinética, com movimentos coreoatetósicos e distônicos, por lesão de núcleos da base, classicamente por asfixia aguda profunda ou por kernicterus. Atáxica, por lesão cerebelar. E as formas mistas.

Classificação pela função, que é a que orienta reabilitação e prognóstico: o sistema de classificação da função motora grossa gradua de um a cinco, do paciente que anda sem limitação ao que é transportado em cadeira sem controle de tronco, e é essa classificação que melhor prevê o que aquela criança conseguirá fazer.

O que procurar além do motor, porque é o que mais impacta a vida: epilepsia, presente em uma parcela grande dos casos; déficit intelectual, que não é obrigatório e que é frequentemente subestimado quando a criança não fala; disfagia com risco de aspiração e desnutrição; refluxo; constipação; sialorreia; luxação de quadril, que exige vigilância radiológica sistemática; escoliose; dor crônica, que é subdiagnosticada; distúrbio do sono; e déficits visuais e auditivos.

O ponto conceitual que precisa ficar claro para a família e para a equipe: se a criança perde marcos já adquiridos, o diagnóstico de paralisia cerebral está errado. Lesão estática não regride — regressão significa doença progressiva, e é isso que discutiremos a seguir.

ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA PERINATAL

Se a prematuridade é o principal fator de risco neurológico do recém-nascido pequeno, a encefalopatia hipóxico-isquêmica é o principal evento agudo do recém-nascido a termo, e é a causa adquirida mais frequente de sequela neurológica grave nesse grupo. Ela merece uma seção própria porque reúne, em um único quadro, quase tudo o que este capítulo discutiu: seletividade regional determinada pela maturação, uma janela terapêutica estreita e uma correlação exemplar entre padrão de imagem e desfecho funcional.

O evento é uma redução crítica e global do fluxo sanguíneo cerebral e da oferta de oxigênio no período periparto — descolamento prematuro de placenta, prolapso ou compressão de cordão, rotura uterina, bradicardia fetal sustentada, hemorragia materna maciça. O que se segue não é uma lesão instantânea, e é justamente aí que mora a oportunidade terapêutica. Existe uma primeira fase de falência energética, durante o insulto, em que a queda do trifosfato de adenosina despolariza as membranas, libera glutamato em excesso e desencadeia a cascata excitotóxica com influxo de cálcio. Se a circulação é restabelecida, segue-se uma fase latente de algumas horas, em

que o metabolismo se recupera parcialmente e o dano cessa de progredir. E então, tipicamente entre seis e quarenta e oito horas depois, vem a segunda falência energética, com estresse oxidativo, inflamação, disfunção mitocondrial e morte celular programada — que é a fase que produz a maior parte da lesão definitiva.

Essa fase latente é a razão de existir do único tratamento com benefício comprovado, a hipotermia terapêutica. Resfriar o recém-nascido a cerca de trinta e três graus e meio por setenta e duas horas, iniciando dentro das primeiras seis horas de vida, reduz de forma significativa a mortalidade e a incidência de sequela grave. O mecanismo é múltiplo e coerente com a fisiopatologia: redução da taxa metabólica cerebral e, portanto, da demanda; redução da liberação de glutamato; supressão da apoptose; e atenuação da resposta inflamatória. A seleção de candidatos combina critérios de evento perinatal, de acidose no gás de cordão, de necessidade de reanimação prolongada e de gravidade da encefalopatia ao exame neurológico.

A graduação clínica clássica é a de Sarnat, e vale conhecê-la porque é ela que decide conduta e é ela que estima prognóstico. No grau um, leve, o bebê está hiperalerta e irritado, com tônus normal ou levemente aumentado, reflexos vivos, sucção fraca, pupilas midriáticas e sem crises; a evolução costuma ser boa e o quadro se resolve em cerca de vinte e quatro horas. No grau dois, moderado, há letargia, hipotonia, reflexos primitivos diminuídos, sucção pobre, pupilas mióticas e crises convulsivas frequentes; é o grupo que mais claramente se beneficia do resfriamento. No grau três, grave, há coma, flacidez, ausência de reflexos primitivos e de resposta à dor, pupilas fixas, respiração irregular ou apneia e, com frequência, estado de mal eletrográfico ou um traçado de surto-supressão; o prognóstico é reservado mesmo com tratamento.

Os achados de exame que se somam ao quadro neurológico ajudam a confirmar a natureza global do insulto e devem ser procurados ativamente: acidose metabólica no gás de cordão, com pH abaixo de sete e déficit de base importante; lesão de outros órgãos, porque a hipóxia é sistêmica e produz elevação de transaminases, injúria renal aguda com oligúria, disfunção miocárdica com hipotensão, coagulopatia e enterocolite; e, na retina, hemorragias podem estar presentes. A ausência completa de acometimento sistêmico em um bebê encefalopático deve, aliás, fazer o clínico duvidar do diagnóstico e pensar em infecção, erro inato do metabolismo, acidente vascular perinatal ou canalopatia.

A imagem tem um valor prognóstico que poucos exames em neurologia igualam, e o padrão depende da maturidade e da natureza do insulto. Um insulto agudo e profundo, do tipo asfixia sentinela, atinge preferencialmente as estruturas de maior demanda metabólica e mais ativamente mielinizadas naquele momento: os núcleos da base, sobretudo o putâmen posterior, o tálamo ventrolateral, o hipocampo, o tronco encefálico e o córtex perirrolândico. O correlato clínico desse padrão é a paralisia cerebral discinética, com distonia e coreoatetose, frequentemente com cognição relativamente preservada — um dos quadros mais cruéis da neurologia pediátrica, porque a criança compreende tudo e não consegue executar. Já um insulto parcial e prolongado poupa relativamente essas estruturas profundas e atinge as zonas limítrofes entre territórios arteriais, produzindo a lesão parassagital dos divisores de água, com correlato de tetraparesia espástica com predomínio proximal e nos membros superiores, além de déficits visuoespaciais. A ressonância com difusão feita entre o segundo e o quarto dia é o exame de escolha, com a ressalva importante de que a difusão pode pseudonormalizar por volta do sétimo ao décimo dia, o que gera falsa tranquilidade quando o exame é feito tarde.

APROFUNDANDO *Por que justamente essas células morrem: seletividade regional e mielinização*

A pergunta que quase ninguém faz é por que um insulto global, que reduz o fluxo do encéfalo inteiro, produz lesão em regiões específicas e poupa outras. A resposta reúne três fatores, e ela é o melhor exemplo de como maturação e vulnerabilidade caminham juntas.

O primeiro fator é a densidade de receptores glutamatérgicos. As regiões mais lesadas são justamente as que, naquele momento do desenvolvimento, expressam mais receptores NMDA e AMPA, porque estão em plena formação sináptica dependente de atividade. O glutamato liberado maciçamente durante a falência energética encontra nelas o maior número de portas abertas ao cálcio. E há um detalhe de subunidade que importa: no encéfalo imaturo, os receptores NMDA contêm predominantemente a subunidade GluN2B, que tem tempo de abertura mais longo, e os receptores AMPA são relativamente pobres na subunidade GluA2, o que os torna permeáveis ao cálcio — duas características que aumentam a entrada de cálcio por evento sináptico. O encéfalo imaturo é, por desenho, mais excitável e mais permeável, porque precisa disso para se construir, e paga por isso com maior vulnerabilidade excitotóxica.

O segundo fator é a demanda metabólica local. As áreas que estão ativamente mielinizando consomem mais oxigênio e mais energia, e a mielinização segue uma ordem previsível: tronco encefálico e vias sensoriais primárias primeiro, depois núcleos da base e córtex perirrolândico, e por último as áreas associativas. Daí decorre a regra prática de que o padrão de lesão hipóxica muda com a idade gestacional. No prematuro, quem está mielinizando e proliferando é a substância branca periventricular, e é ela que sofre. No termo, quem está mielinizando são os núcleos profundos e o córtex perirrolândico, e são eles que sofrem.

O terceiro fator é a vulnerabilidade celular específica. No prematuro, a célula sacrificada é o pré-oligodendrócito, que é extraordinariamente sensível ao estresse oxidativo por três motivos somados: alto conteúdo intracelular de ferro, necessário à síntese de mielina, que catalisa a formação de radicais livres pela reação de Fenton; baixa concentração de glutationa e de outras defesas antioxidantes nessa fase de maturação; e expressão de receptores glutamatérgicos na própria membrana, o que o torna alvo direto da excitotoxicidade. Não é coincidência que a janela de maior risco de leucomalácia periventricular, entre vinte e quatro e trinta e duas semanas, coincida exatamente com o pico populacional dessa célula.

Vale ainda registrar uma quarta camada, hemodinâmica: no prematuro a autorregulação cerebral é limitada e a circulação é, em boa medida, pressão-dependente, de modo que a pressão arterial sistêmica se transmite diretamente ao leito cerebral. Isso torna a substância branca periventricular, que é uma zona limítrofe entre territórios de perfuração, duplamente exposta — pouca reserva vascular e nenhuma proteção autorregulatória.

CRISES CONVULSIVAS NEONATAIS

As crises do período neonatal merecem seção própria porque quase tudo o que vale para a epilepsia do adulto se inverte aqui, e o estudante que aplica ao recém-nascido o raciocínio do adulto erra em três frentes: na semiologia, na etiologia e no tratamento.

A semiologia é a primeira armadilha. O recém-nascido praticamente não faz crise tônico-clônica generalizada, e a razão é anatômica: a mielinização insuficiente e a imaturidade das comissuras, o corpo caloso incluído, impedem a propagação rápida e sincrônica entre os hemisférios que uma crise generalizada exige. O que se vê, em vez disso, são crises sutis — desvio ocular tônico, movimentos de pedalar ou de nadar, movimentos orolinguais de mastigação e

sucção, apneia sem bradicardia, alterações autonômicas isoladas —, crises clônicas focais, que frequentemente migram de um segmento para outro, crises tônicas focais e crises mioclônicas. A consequência prática é séria: uma parcela grande das crises neonatais passa despercebida à beira do leito, e a única forma confiável de detectá-las é o eletroencefalograma contínuo ou, na sua ausência, a monitorização por amplitude integrada. E existe o inverso, igualmente importante: nem todo movimento anormal é crise. O tremor do recém-nascido, muito comum, distingue-se por ser desencadeado por estímulo, por cessar com a contenção passiva do membro, por não vir acompanhado de alteração ocular ou autonômica e por ter movimento de ida e volta simétrico, ao contrário do clônus da crise, que tem fase rápida e fase lenta.

A etiologia é a segunda diferença, e é a que muda a conduta. No recém-nascido, a crise é quase sempre sintomática aguda, ou seja, é sintoma de algo em curso, e não uma epilepsia. A encefalopatia hipóxico-isquêmica responde pela maior parte dos casos. Seguem-se o acidente vascular isquêmico perinatal, que classicamente se apresenta como crises clônicas focais em um recém-nascido a termo de aparência saudável entre o primeiro e o terceiro dia de vida e que costuma acometer o território da artéria cerebral média esquerda; a hemorragia intracraniana; as infecções do sistema nervoso central, com destaque para meningite bacteriana, herpes simples e infecções congênitas; e os distúrbios metabólicos agudos, sobretudo hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hiponatremia, que são a primeira coisa a corrigir porque a correção é o tratamento. Mais raramente, entram os erros inatos do metabolismo, as epilepsias neonatais genéticas e as crises dependentes de piridoxina, que é um diagnóstico terapêutico: crises refratárias a tudo que cessam minutos após piridoxina intravenosa.

Atualização ILAE: o consenso de 2023 recomenda monitorização com eletroencefalograma sempre que possível, pois muitas crises neonatais são exclusivamente eletrográficas. O fenobarbital segue como opção de primeira linha para grande parte das crises neonatais, com exceções conforme a etiologia, e a decisão de manutenção deve ser reavaliada após controle das crises agudas sintomáticas (PRESSLER et al., 2023).

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Crise no recém-nascido: a sequência das primeiras duas horas*

A ordem importa mais aqui do que em quase qualquer outra emergência pediátrica, porque duas das causas mais comuns se resolvem com o que já está na bancada.

Primeiro, glicemia capilar imediata. Hipoglicemia é causa tratável, frequente e capaz de produzir lesão definitiva se prolongada. Corrija antes de qualquer outra coisa.

Segundo, eletrólitos: sódio, cálcio total e iônico, magnésio. A hipocalcemia neonatal tardia e a hipomagnesemia são clássicas e a crise cessa com a reposição. Vale lembrar que a hipocalcemia refratária exige corrigir o magnésio antes, porque a hipomagnesemia impede a secreção de paratormônio.

Terceiro, avaliar infecção com rigor. Hemograma, proteína C reativa, hemocultura e punção lombar, salvo contraindicação. Diante de qualquer dúvida, antibiótico empírico e aciclovir, porque o herpes neonatal tem letalidade alta e o atraso terapêutico custa caro; vesículas cutâneas podem estar ausentes em boa parte dos casos, e a sua ausência não afasta o diagnóstico.

Quarto, imagem. A ultrassonografia transfontanela é rápida e detecta hemorragia, mas é insuficiente para isquemia; a ressonância com difusão é o exame que fecha.

Quinto, eletroencefalograma, idealmente contínuo, tanto para confirmar quanto para detectar as crises eletrográficas sem tradução clínica, que são maioria após o início do tratamento — o fenômeno de dissociação eletroclínica, em que o fármaco abole a manifestação visível e não a descarga.

Sexto, se tudo acima é negativo e as crises persistem, teste terapêutico com piridoxina sob monitorização eletroencefalográfica e amplie a investigação metabólica e genética: amônia, lactato, aminoácidos plasmáticos, ácidos orgânicos urinários, glicina no líquido cefalorraquidiano e painel genético para epilepsias neonatais.

E uma última observação que orienta a expectativa da família: nem toda crise neonatal significa epilepsia futura. O prognóstico é ditado muito mais pela causa e pelo achado de imagem do que pelo número de crises, e boa parte dos recém-nascidos com crises sintomáticas agudas de causa corrigida não desenvolve epilepsia.

OS TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

Nem toda alteração do desenvolvimento se apresenta como atraso motor visível no primeiro ano. Uma parte importante se manifesta mais tarde, no domínio da comunicação, do comportamento e da cognição, e é justamente a que mais depende de o profissional saber o que perguntar, porque a criança pode ter exame neurológico rigorosamente normal.

O transtorno do espectro autista se define por duas dimensões que precisam estar presentes simultaneamente: déficit persistente na comunicação e na interação social, e padrão restrito e repetitivo de comportamentos, interesses ou atividades. Os sinais precoces são bastante concretos e devem ser procurados já no primeiro ano e meio: ausência de contato visual sustentado; ausência de sorriso social responsivo; não responder ao próprio nome aos doze meses, com audição comprovadamente normal; ausência do apontar protodeclarativo, ou seja, apontar não para pedir, mas para compartilhar interesse, que é talvez o marcador isolado mais específico; ausência de atenção compartilhada, isto é, de olhar alternadamente para o objeto e para o cuidador; ausência de jogo simbólico ou de faz de conta aos dezoito meses; e uso do adulto como ferramenta, levando a mão do cuidador ao objeto em vez de pedir. A regressão de linguagem e de habilidades sociais entre os quinze e os vinte e quatro meses ocorre em uma parcela dos casos e exige avaliação. Instrumentos de triagem estruturados aplicados na consulta de rotina aumentam muito a detecção, e a razão para insistir na detecção precoce é prática: a intervenção comportamental intensiva iniciada cedo tem impacto significativo, e a lógica por trás disso é exatamente a dos períodos críticos discutida no início do capítulo.

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade se caracteriza por desatenção, hiperatividade e impulsividade em grau desproporcional à idade, presentes em mais de um ambiente e com prejuízo funcional, com início dos sintomas na infância. A base neurobiológica mais aceita envolve maturação atrasada e disfunção das redes frontoestriatais e da modulação dopaminérgica e noradrenérgica pré-frontal, o que é coerente com o fato de o córtex pré-frontal ser a última região a completar a mielinização e a poda sináptica. É importante separar o transtorno de dois vizinhos que o imitam: o comportamento próprio da idade, que não causa prejuízo, e as causas secundárias de desatenção, que precisam ser afastadas antes de qualquer diagnóstico — privação de sono, apneia obstrutiva do sono com hipertrofia adenoamigdaliana,

déficit auditivo ou visual, anemia ferropriva, epilepsia de ausência, transtorno de aprendizagem específico e situações de sofrimento psíquico ou violência doméstica.

A deficiência intelectual, definida por déficit em funções intelectuais e em comportamento adaptativo com início no período do desenvolvimento, e os transtornos específicos de aprendizagem, como a dislexia, completam o grupo. Vale reter três pontos práticos. O primeiro é que o atraso global do desenvolvimento é uma descrição, e não um diagnóstico: ele exige investigação etiológica, hoje conduzida com ressonância quando há achado focal ou dismorfismo, triagem metabólica dirigida e, cada vez mais como primeira linha, análise cromossômica por microarranjo e sequenciamento do exoma. O segundo é que a avaliação auditiva e a visual precedem qualquer outra investigação, porque déficit sensorial não corrigido produz atraso de linguagem e de aprendizagem que se resolve ao corrigir o sensorial. O terceiro é que a intervenção não espera pelo diagnóstico etiológico: fonoaudiologia, terapia ocupacional, fisioterapia e apoio escolar começam no dia em que o atraso é reconhecido.

CONEXÃO *O fio que liga este capítulo ao resto do livro*

Vale explicitar as pontes, porque este capítulo é, em boa medida, a chave de leitura pediátrica de quase todos os outros.

Com o capítulo 1: tudo o que foi dito sobre trato corticoespinhal, fascículo arqueado, plano temporal e circuitos de tronco encefálico ganha aqui a dimensão temporal que faltava. A anatomia é a mesma; o que muda é o grau de maturação de cada via em cada idade, e é isso que transforma um Babinski em achado normal ou patológico conforme o calendário.

Com o capítulo 2: o acidente vascular perinatal mostra que a anatomia vascular já é a do adulto ao nascimento, mas o parênquima irrigado não é — e por isso o mesmo território produz déficit muito diferente conforme a idade.

Com o capítulo 3: as encefalopatias metabólicas e tóxicas do adulto têm equivalentes neonatais, e o raciocínio de encefalopatia difusa sem sinal focal se aplica igual. A diferença é o repertório de causas.

Com o capítulo 8: a doutrina de Monro-Kellie se aplica ao crânio fechado; no lactente com fontanela aberta ela é temporariamente relaxada, o que muda a apresentação da hipertensão intracraniana, e o trauma craniano abusivo, que ali foi tratado, encontra aqui os seus marcadores de desenvolvimento.

Com o capítulo 10: a farmacologia do recém-nascido não é a do adulto em dose menor — barreira hematoencefálica, ligação a proteínas, metabolismo hepático imaturo e volume de distribuição diferentes mudam tudo.

Com os capítulos 14 e 15: as más-formações e a genética entram exatamente onde este capítulo para, ou seja, quando o atraso ou a regressão exigem uma causa estrutural ou molecular.

Com o capítulo 17: a paralisia cerebral, discutida aqui na origem, reaparece ali na perspectiva do manejo da espasticidade ao longo da vida.

ATRASO E REGRESSÃO: A DISTINÇÃO QUE VALE MAIS QUE A TABELA

Fechando o capítulo, existe uma distinção clínica que vale mais do que qualquer marco isolado: a diferença entre atraso e regressão do desenvolvimento. Uma criança com atraso alcança

os marcos mais lentamente que o esperado, mas continua progredindo, sempre na direção certa; isso costuma refletir uma lesão estática, já ocorrida e não progressiva, como uma lesão hipóxico-isquêmica perinatal ou uma síndrome genética estrutural.

Já uma criança que perde marcos já conquistados — que falava e para de falar, que andava e para de andar — está sinalizando algo bem mais grave: um processo ativo e em curso, tipicamente uma doença neurodegenerativa ou metabólica progressiva, como as doenças de depósito lisossômico ou os distúrbios mitocondriais que detalharemos no capítulo sobre genética.

Essa distinção, atraso contra regressão, é exatamente o mesmo tipo de raciocínio de estático contra progressivo que usamos repetidamente em neurologia adulta, só que aplicado em um contexto no qual o próprio sistema nervoso ainda está em construção. E é esse fio condutor, mais do que qualquer tabela de idades, que espero que fique deste capítulo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Diante de uma regressão, o que investigar e em que ordem*

A regressão é uma das poucas apresentações em neurologia pediátrica que exige investigação imediata e ampla, porque uma parcela relevante das causas é tratável — e o tempo perdido é irrecuperável.

Primeiro passo, e o mais esquecido: confirmar que houve regressão de fato, com uma história detalhada e cronológica das aquisições, buscando vídeos e fotos da família, que são um dos melhores instrumentos diagnósticos disponíveis. Perda aparente pode ser flutuação de um quadro epiléptico, efeito de fármaco, depressão ou deprivação ambiental.

Segundo passo: excluir as causas rapidamente reversíveis. Estado de mal epiléptico não convulsivo e encefalopatia epiléptica, que exigem eletroencefalograma prolongado e que podem se manifestar exclusivamente como regressão; hipotireoidismo; deficiências vitamínicas, com destaque para B12 em lactente amamentado por mãe vegana ou com anemia perniciosa não diagnosticada; intoxicação por chumbo; e hidrocefalia.

Terceiro passo: definir o padrão da regressão, porque ele orienta o restante da investigação. Predomínio de substância branca, com espasticidade precoce, alteração visual e ataxia, aponta para leucodistrofias. Predomínio de substância cinzenta, com epilepsia precoce, demência e mioclonias, aponta para doenças de depósito e encefalopatias progressivas. Acometimento sistêmico associado — visceromegalia, alterações ósseas, dismorfismos grosseiros, opacidade de córnea, mancha vermelho-cereja na retina — aponta fortemente para doenças lisossômicas.

Quarto passo: os exames. Ressonância de encéfalo com espectroscopia; eletroencefalograma; triagem metabólica ampla com lactato, amônia, aminoácidos plasmáticos, ácidos orgânicos urinários, ácidos graxos de cadeia muito longa e enzimas lisossômicas; fundoscopia; avaliação auditiva; e sequenciamento genético, que hoje é frequentemente o exame que fecha o diagnóstico.

E o quinto passo, que não é laboratorial: encaminhar para aconselhamento genético, porque muitas dessas doenças são recessivas e a informação muda o planejamento familiar. Retomaremos essas entidades no capítulo 15.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

PRESSLER, R. M. et al. Treatment of seizures in the neonate: guidelines and consensus-based recommendations. Epilepsia, v. 64, n. 10, p. 2550-2570, 2023. DOI: 10.1111/epi.17745.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5-TR. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2023.

BACK, S. A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. Acta Neuropathologica, v. 134, p. 331-349, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Caderneta da Criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

FENICHEL, G. M. Neurologia Pediátrica: Sinais e Sintomas. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

JACOBS, S. E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 1, CD003311, 2013.

KANDEL, E. R. et al. Princípios de Neurociências. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

NOVAK, I. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy. JAMA Pediatrics, v. 171, p. 897-907, 2017.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

PRASAD, A. N.; HOFFMANN, G. F. Early onset epilepsy and inherited metabolic disorders. Canadian Journal of Neurological Sciences, v. 37, p. 350-358, 2010.

PRESSLER, R. M. et al. The ILAE classification of seizures in the neonate. Epilepsia, v. 62, p. 615-628, 2021.

VOLPE, J. J. et al. Volpe's Neurology of the Newborn. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

CAPÍTULO 10

Farmacologia

TODOS OS CAPÍTULOS anteriores deste livro foram, de um jeito ou de outro, sobre como as coisas dão errado: um vaso que rompe, uma via que se degenera, uma toxina que bloqueia um canal, um órgão que falha e intoxica o sistema nervoso. Este capítulo fecha o círculo. Agora que entendemos o mecanismo por trás de cada uma dessas doenças, conseguimos entender também por que cada fármaco funciona, ou não funciona, daquele jeito específico. Nenhum medicamento age por mágica: ele sempre se encaixa em algum ponto específico da cascata fisiopatológica que já discutimos, seja restaurando um sinal que está faltando, bloqueando um sinal que está em excesso, corrigindo uma consequência estrutural de um processo já em curso, ou neutralizando diretamente uma molécula nociva antes que ela cause dano.

Vamos percorrer os principais fármacos usados em neurologia organizados pelo contexto clínico em que aparecem, sempre voltando ao mecanismo de doença que já construímos nos capítulos anteriores. Antes, porém, vale gastar algumas páginas com quatro princípios gerais que atravessam o capítulo inteiro e que explicam boa parte das perguntas que o estudante faz sem receber resposta: por que alguns fármacos agem no sistema nervoso e outros não; por que a dose que funciona em um paciente intoxica outro; por que tantas interações medicamentosas graves acontecem justamente em neurologia; e por que a idade muda tudo.

PRINCÍPIO UM: CHEGAR LÁ É METADE DO PROBLEMA

A barreira hematoencefálica, detalhada no capítulo 1 e revisitada no capítulo 4, é o primeiro filtro que qualquer fármaco neurológico precisa vencer, e ela é implacável. Estima-se que a esmagadora maioria das moléculas pequenas e praticamente todas as moléculas grandes não a atravessem em concentração terapêutica. Quatro propriedades decidem a passagem.

A primeira é a lipossolubilidade. A barreira é, do ponto de vista físico, uma dupla camada lipídica contínua, sem fenestras e com junções oclusivas apertadas: quanto mais lipofílica a molécula, mais facilmente ela se dissolve nessa membrana e atravessa. A segunda é o tamanho, com um limite prático em torno de quatrocentos a quinhentos dáltons para difusão passiva relevante. A terceira é a carga elétrica: moléculas ionizadas não atravessam, e é exatamente por isso que a fisostigmina, amina terciária e neutra em boa parte, chega ao encéfalo, enquanto a neostigmina, amina quaternária permanentemente carregada, não chega — a mesma classe farmacológica, o mesmo alvo enzimático, e um destino completamente diferente por causa de uma carga. E a quarta é a ligação a proteínas plasmáticas: só a fração livre atravessa, o que tem consequência clínica direta em pacientes com hipoalbuminemia, nos quais a fração livre de fenitoína aumenta e o paciente pode intoxicar com nível sérico total dentro da faixa dita terapêutica.

A esses quatro fatores soma-se um quinto, ativo e frequentemente esquecido: os transportadores de efluxo, sobretudo a glicoproteína P, que ficam na face luminal do endotélio e literalmente bombeiam de volta para o sangue moléculas que já haviam atravessado. Eles explicam por que alguns fármacos com excelente perfil físico-químico simplesmente não funcionam no sistema nervoso central, e há evidência de que a sua superexpressão contribua para a farmacorresistência em epilepsia.

ANALOGIA *A barreira como uma portaria com quatro filtros*

Pense na barreira hematoencefálica como a portaria de um prédio muito bem administrado, e no fármaco como alguém tentando entrar.

O primeiro filtro é o traje: quem está vestido de forma compatível com o ambiente entra sem ser notado. É a lipossolubilidade — a molécula lipofílica se dissolve na membrana como quem se mistura à multidão.

O segundo é o volume de bagagem: acima de certo tamanho, a pessoa simplesmente não passa pela porta giratória. São os quatrocentos a quinhentos dáltons.

O terceiro é o crachá magnético: uma carga elétrica permanente funciona como um crachá errado, e não adianta o resto estar impecável. É a diferença entre a amina terciária e a quaternária.

O quarto é o acompanhante: quem chega de braço dado com um acompanhante grande demais fica na calçada. É a ligação à albumina — só quem se solta entra.

E existe ainda o segurança que patrulha o saguão e escolta de volta para fora quem já tinha entrado: é a glicoproteína P.

O que a analogia deixa claro, e que costuma ser o pulo do gato em prova e em enfermaria, é que passar pela portaria é condição necessária e não suficiente. Ainda é preciso encontrar o receptor certo, na densidade certa, no estado certo. E vale a ressalva de sempre: a barreira não é um muro homogêneo. Existem regiões deliberadamente sem portaria, os órgãos circunventriculares, como a área postrema, e existem situações em que a portaria é arrombada — inflamação, tumor, isquemia —, o que muda a farmacologia do mesmo fármaco no mesmo paciente conforme o estado da doença. A penicilina, que mal entra no encéfalo saudável, entra bem na meningite, e essa é a razão histórica de a dose ser mantida alta durante todo o tratamento, e não reduzida conforme a inflamação cede.

PRINCÍPIO DOIS: O ALVO É SEMPRE UM DOS CINCO

Por mais extensa que pareça a lista de fármacos neurológicos, o alvo molecular quase sempre pertence a uma de cinco famílias, e reconhecer a família permite prever efeitos e efeitos adversos antes mesmo de estudar o fármaco.

A primeira família são os canais iônicos dependentes de voltagem — sódio, cálcio, potássio —, alvo dos bloqueadores de canal de sódio usados em epilepsia e em dor neuropática, dos bloqueadores de canal de cálcio como a nimodipina, e dos anestésicos locais. A segunda são os receptores ionotrópicos, ou seja, canais que abrem quando um neurotransmissor se liga: o receptor GABA-A, alvo de benzodiazepínicos, barbitúricos e propofol, e os receptores glutamatérgicos NMDA e AMPA, alvo da memantina, da cetamina e de parte do efeito do topiramato. A terceira são os receptores metabotrópicos, acoplados à proteína G, de ação mais

lenta e moduladora: dopaminérgicos, opioides, muscarínicos, adrenérgicos, serotoninérgicos. A quarta são os transportadores e as enzimas do metabolismo dos neurotransmissores: recaptação de serotonina e noradrenalina, acetilcolinesterase, monoaminoxidase, catecol-O-metiltransferase. E a quinta, mais recente e em franca expansão, são os alvos moleculares não sinápticos: proteínas de vesícula como a SV2A, a subunidade alfa-2-delta do canal de cálcio, proteínas SNARE, antígenos de superfície alvo de anticorpos monoclonais e, mais modernamente, o próprio RNA mensageiro.

A utilidade prática dessa taxonomia é grande. Saber que um fármaco age no receptor GABA-A permite prever de imediato sedação, ataxia, depressão respiratória em doses altas, tolerância com uso crônico e síndrome de abstinência com retirada abrupta, mesmo sem nunca ter estudado aquele fármaco em particular. Saber que ele bloqueia receptores D2 permite prever parkinsonismo, distonia aguda, acatisia, discinesia tardia e hiperprolactinemia. É o mesmo raciocínio de mecanismo que usamos para a doença, agora aplicado ao remédio.

PRINCÍPIO TRÊS: A INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA É REGRA, NÃO EXCEÇÃO

A neurologia é, junto da psiquiatria e da oncologia, a especialidade com maior densidade de interações medicamentosas clinicamente relevantes, e o motivo é simples: boa parte dos fármacos neurológicos é metabolizada pelo sistema microssomal hepático do citocromo P450, e vários deles alteram ativamente esse sistema.

Existem indutores enzimáticos clássicos — fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona — que aceleram o metabolismo de tudo o que compartilha a via, reduzindo a concentração de anticoagulantes orais, de imunossupressores, de antirretrovirais, de quimioterápicos, de contraceptivos hormonais e até de outros anticonvulsivantes. E existem inibidores enzimáticos, com o valproato à frente, que fazem o contrário, elevando a concentração dos parceiros. A interação entre valproato e lamotrigina é o exemplo didático mais importante: o valproato inibe a glicuronidação da lamotrigina, praticamente dobra a sua meia-vida, e é por isso que a titulação da lamotrigina precisa ser muito mais lenta e a dose final muito menor quando os dois são associados — sob pena de exantema grave, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson.

Um segundo grupo de interações é farmacodinâmico, e não farmacocinético: dois fármacos que não interferem no metabolismo um do outro, mas que somam efeitos no mesmo alvo. É o caso do somatório sedativo entre opioides, benzodiazepínicos e álcool, responsável por uma parcela expressiva das mortes por depressão respiratória; do somatório serotoninérgico entre inibidores da recaptação de serotonina, tramadol, triptanos, linezolida e inibidores da monoaminoxidase, que produz a síndrome serotoninérgica; e do somatório anticolinérgico entre antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos de primeira geração, antiespasmódicos e antipsicóticos de baixa potência, que no idoso produz delirium com espantosa facilidade.

PRINCÍPIO QUATRO: A IDADE E O ÓRGÃO MUDAM A DOSE

O recém-nascido não é um adulto pequeno, e o idoso não é um adulto envelhecido apenas por fora. No neonato, a barreira hematoencefálica é mais permeável, a ligação a proteínas plasmáticas é menor, as enzimas de conjugação hepática são imaturas e a filtração glomerular é reduzida — quatro fatores que apontam todos na mesma direção, a de maior concentração livre no sistema nervoso central por miligrama administrado. O caso histórico do kernicterus por

sulfonamidas, que deslocam a bilirrubina da albumina, e o da síndrome cinzenta do cloranfenicol, por imaturidade da glicuronidação, são lembretes caros dessa lição.

No idoso, a composição corporal muda — menos água, mais gordura —, o que aumenta o volume de distribuição de fármacos lipofílicos e prolonga a sua meia-vida; a albumina cai; a massa e o fluxo hepáticos caem; a filtração glomerular cai, e cai de forma que a creatinina isolada não revela, porque a massa muscular também caiu; e a densidade de receptores muda, com aumento da sensibilidade central a benzodiazepínicos, a opioides e a anticolinérgicos. A regra prática que sintetiza tudo isso é conhecida e vale ser dita com todas as letras: começar baixo, subir devagar, e revisar periodicamente se cada fármaco da lista ainda tem indicação — porque, na prática, boa parte dos sintomas neurológicos do idoso é iatrogênica, e a intervenção mais eficaz costuma ser retirar, e não acrescentar.

10.1 No tratamento de um AVC

Para entender a farmacologia do acidente vascular cerebral isquêmico, primeiro precisamos relembrar um conceito central: dentro da área isquêmica existe um núcleo já irreversivelmente infartado e, ao redor dele, uma zona de penumbra, tecido hipoperfundido mas ainda viável, sustentado por fluxo colateral. Toda a farmacologia do acidente vascular agudo existe para salvar essa penumbra antes que ela também infarte, e é uma corrida contra o tempo.

Vale quantificar essa corrida, porque o número torna o conceito concreto. Estima-se que, em uma oclusão de grande vaso, o encéfalo perca da ordem de dois milhões de neurônios por minuto sem reperfusão, o que equivale a envelhecer semanas de encéfalo a cada minuto de espera. É daí que vem a frase que organiza todo o atendimento, tempo é encéfalo, e é daí que vem a obsessão dos protocolos com o intervalo entre a chegada e a agulha.

Trombólise: alteplase e tenecteplase

A alteplase, um ativador de plasminogênio tecidual recombinante, converte plasminogênio em plasmina, que por sua vez degrada a rede de fibrina que sustenta o trombo, promovendo a sua dissolução e restaurando o fluxo através do vaso ocluído. O detalhe que a torna utilizável clinicamente é a sua relativa seletividade: ela ativa preferencialmente o plasminogênio que já está ligado à fibrina do coágulo, e não o plasminogênio circulante livre, o que concentra o efeito lítico onde o trombo está e reduz, embora não elimine, a fibrinólise sistêmica.

A janela terapêutica estreita não é arbitrária: ela reflete diretamente a viabilidade decrescente da penumbra ao longo do tempo e o risco crescente de transformação hemorrágica. Quanto mais tempo um vaso permanece isquêmico, mais frágil fica a sua parede, em boa parte pela ativação de metaloproteinases de matriz que degradam a lâmina basal e as proteínas juncionais do próprio vaso, e reperfundir um vaso já estruturalmente comprometido aumenta o risco de sangramento no tecido recém-reperfundido. A curva de benefício é contínua e decrescente: o número necessário para tratar sobe progressivamente conforme as horas passam, o que significa que a pergunta certa nunca é apenas se o paciente está dentro da janela, e sim há quanto tempo ele está dentro dela.

Mais recentemente, a tenecteplase vem ganhando espaço como alternativa. Ela é uma variante geneticamente modificada da própria alteplase, com três substituições de aminoácidos que lhe conferem maior especificidade pela fibrina do trombo, gerando menos degradação sistêmica de

fibrinogênio, maior resistência ao inibidor endógeno do ativador de plasminogênio e meia-vida mais longa — o que permite administrá-la em bólus único em vez da infusão contínua de uma hora que a alteplase exige. Essa vantagem é logisticamente enorme em rede de atendimento com transferência entre hospitais, porque uma infusão em curso complica o transporte, e cada minuto de atraso significa mais penumbra perdida.

Diretriz AHA/ASA de 2026: em pacientes elegíveis com déficit incapacitante, a alteplase e a tenecteplase são opções na janela de até 4,5 horas. Situações selecionadas de início desconhecido ou de 4,5 a 9 horas podem exigir critérios avançados de imagem; déficits não incapacitantes não devem ser automaticamente tratados com trombólise. A escolha depende de avaliação especializada e do protocolo local (PRABHAKARAN et al., 2026).

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Trombólise: o que checar antes da agulha, e por que*

A lista de contraindicações da trombólise parece uma lista arbitrária a ser decorada, e não é. Cada item existe porque representa um leito vascular já lesado, no qual a plasmina vai desfazer um coágulo que está sendo útil.

Antes de tudo, o essencial: tomografia de crânio sem contraste para excluir hemorragia; glicemia capilar, porque hipoglicemia é o grande imitador de acidente vascular e se corrige em segundos; horário de início ou do último momento visto bem; e escala de gravidade documentada.

Contraindicações ligadas a sangramento intracraniano: hemorragia atual em qualquer quantidade; história de hemorragia intracraniana prévia; neoplasia intracraniana intra-axial; suspeita de hemorragia subaracnóidea mesmo com tomografia normal; malformação vascular ou aneurisma não tratados; cirurgia intracraniana ou traumatismo cranioencefálico grave nos últimos três meses; acidente vascular isquêmico extenso nos últimos três meses.

Contraindicações ligadas a sangramento sistêmico: cirurgia de grande porte recente; sangramento gastrointestinal ou geniturinário recente; punção arterial em sítio não compressível recente; dissecção de aorta; endocardite infecciosa, aqui pelo risco de aneurisma micótico.

Contraindicações ligadas à hemostasia: plaquetas abaixo de cem mil; uso de heparina com tempo de tromboplastina alargado; uso de anticoagulante oral direto nas últimas quarenta e oito horas, salvo teste específico normal ou uso de antídoto; razão normalizada internacional acima de um e sete décimos.

Parâmetros que precisam ser corrigidos antes, e não contraindicam em definitivo: pressão arterial acima de cento e oitenta e cinco por cento e dez milímetros de mercúrio, que deve ser reduzida antes da infusão e mantida abaixo de cento e oitenta por cento e cinco durante as vinte e quatro horas seguintes; e glicemia fora da faixa segura.

Três armadilhas frequentes. A primeira é o déficit que melhora rapidamente: melhora não é sinônimo de benignidade, e uma parcela desses pacientes deteriora depois, já fora da janela. A segunda é a crise convulsiva no início do quadro, que já foi contraindicação absoluta e hoje não é, desde que o déficit seja atribuível à isquemia e não ao período pós-ictal — a imagem avançada resolve a dúvida. A terceira é o paciente que acorda com o déficit: o relógio conta a partir do último momento visto bem, mas hoje existe a possibilidade de selecionar esses pacientes por imagem, e não por relógio.

E o desfecho a vigiar nas primeiras vinte e quatro horas: deterioração neurológica, cefaleia intensa, náusea, vômito ou elevação abrupta da pressão durante ou logo após a infusão obrigam a interromper imediatamente a infusão e repetir a tomografia. Angioedema orolingual, mais

frequente em quem usa inibidor da enzima conversora de angiotensina, ocorre em uma minoria e exige atenção imediata à via aérea.

APROFUNDANDO *A cascata isquêmica, minuto a minuto, e por que a neuroproteção falhou tantas vezes*

Entender a sequência exata de eventos dentro da penumbra explica ao mesmo tempo por que a reperfusão funciona e por que dezenas de fármacos neuroprotetores fracassaram em ensaios clínicos.

Segundos a minutos. A queda do fluxo abaixo de cerca de vinte mililitros por cem gramas por minuto interrompe a fosforilação oxidativa. O trifosfato de adenosina despenca, e com ele a bomba de sódio e potássio. A célula despolariza.

Minutos. A despolarização abre canais de cálcio dependentes de voltagem e libera glutamato na fenda. Pior: os transportadores de recaptação de glutamato, que são dependentes do gradiente de sódio, param e chegam a operar em reverso, bombeando glutamato para fora em vez de recolhê-lo. A concentração sináptica de glutamato sobe várias vezes acima do normal.

Minutos a horas. O glutamato ativa receptores NMDA e AMPA, e o cálcio entra em avalanche. Esse cálcio ativa três famílias de enzimas destrutivas: fosfolipases, que digerem a membrana e liberam ácido araquidônico; proteases dependentes de cálcio, as calpaínas, que digerem o citoesqueleto; e endonucleases, que fragmentam o DNA. Ativa também a óxido nítrico sintase neuronal, e o óxido nítrico produzido reage com o ânion superóxido formando peroxinitrito, um oxidante extremamente agressivo.

Horas. Instala-se a inflamação. A microglia se ativa, moléculas de adesão aparecem no endotélio, neutrófilos aderem e migram, citocinas são liberadas e metaloproteinases de matriz degradam a lâmina basal — é aqui que a barreira hematoencefálica se rompe, o edema vasogênico se soma ao citotóxico e o risco de transformação hemorrágica atinge o pico.

Horas a dias. Morte celular programada na periferia da lesão, onde o insulto foi submáximo, e necrose no núcleo, onde foi máximo. E, na sequência, uma fase de reparo com angiogênese, proliferação astrocitária e alguma plasticidade — a base biológica da reabilitação.

Por que a neuroproteção farmacológica fracassou repetidamente? Três razões que valem como lição de método. Primeira, o alvo único: bloquear um passo de uma cascata com dez ramos paralelos não impede o desfecho. Segunda, a janela: quase todos os fármacos testados foram administrados horas depois do momento em que agiriam no modelo animal. Terceira, a tradução do modelo: o roedor jovem, saudável e anestesiado não é o idoso hipertenso, diabético e polimedicado. A lição prática é dura e clara — até aqui, o único neuroprotetor com eficácia inequívoca é restabelecer o fluxo, e tudo o mais é adjuvante.

Trombectomia e o que a farmacologia não resolve

Vale registrar, ainda que o procedimento não seja farmacológico, que a trombectomia mecânica mudou o cenário das oclusões de grande vaso e que a sua relação com a trombólise é de complementaridade, e não de substituição. A lógica é de tamanho: um trombo grande, ocluindo a carótida interna terminal ou o segmento proximal da cerebral média, oferece pouca superfície de contato para a plasmina em relação ao seu volume, e a taxa de recanalização apenas com fármaco é baixa. Já um trombo distal, pequeno, é bom alvo para lise química e mau alvo para cateter. A consequência prática é que a avaliação vascular por angiotomografia deixou de

ser um exame complementar e passou a ser parte do atendimento inicial, porque é ela que separa os dois caminhos.

Merece nota também a expansão da janela por imagem de perfusão. Em vez de perguntar quantas horas se passaram, pergunta-se quanto tecido ainda é salvável, comparando o volume do núcleo já infartado com o volume de tecido hipoperfundido mas viável. Quando existe uma desproporção favorável entre os dois, o benefício da reperfusão se mantém muito além das janelas clássicas. Trata-se de uma ampliação da decisão baseada no tempo por critérios clínicos e de imagem; o tempo ainda é determinante e não deve ser abandonado.

Avanço de 2023–2026: ensaios como SELECT2 demonstraram benefício de trombectomia em alguns pacientes com núcleo isquêmico maior, contrariando a exclusão automática desse grupo. A diretriz de 2026 também ampliou a recomendação para oclusão basilar em pacientes selecionados. Portanto, nem todo candidato precisa apresentar a antiga desproporção perfusional clássica, e a seleção combina imagem, tempo, território, gravidade e risco (SARRAJ et al., 2023; PRABHAKARAN et al., 2026).

Prevenção secundária: antiagregantes

Para a prevenção secundária, a escolha entre antiagregante e anticoagulante depende diretamente da causa identificada — mais um motivo pelo qual entender a origem cardioembólica discutida no capítulo 2 importa tanto na prática.

Em acidentes vasculares não cardioembólicos, tipicamente por doença aterosclerótica de grandes vasos ou por doença de pequenos vasos, usamos antiagregantes. O ácido acetilsalicílico acetila de forma irreversível um resíduo de serina da ciclo-oxigenase 1 plaquetária, reduzindo a produção de tromboxano A2 e, com ela, a agregação. A irreversibilidade tem uma consequência elegante: como a plaqueta é anucleada e não sintetiza nova enzima, o efeito dura toda a vida da plaqueta, de sete a dez dias, e a recuperação da função depende da renovação do pool plaquetário, cerca de dez por cento ao dia. É também a razão farmacológica das doses baixas: elas inibem a ciclo-oxigenase plaquetária na circulação porta antes do metabolismo hepático de primeira passagem, poupando relativamente a ciclo-oxigenase 2 endotelial, que produz prostaciclina antiagregante — e é por isso que aumentar a dose não aumenta o efeito antitrombótico e aumenta o risco gastrointestinal.

O clopidogrel bloqueia de forma igualmente irreversível o receptor P2Y12, impedindo a ativação plaquetária mediada por difosfato de adenosina. Ele é um pró-fármaco e depende de biotransformação hepática em duas etapas, majoritariamente pela isoenzima CYP2C19 — o que abre duas consequências práticas. A primeira é genética: portadores de alelos de perda de função dessa isoenzima têm resposta reduzida, um fenômeno relevante em populações do leste asiático e uma das primeiras aplicações reais da farmacogenética à neurologia. A segunda é de interação: inibidores potentes dessa isoenzima, com o omeprazol à frente, reduzem a conversão, e por isso se prefere o pantoprazol quando a proteção gástrica é necessária.

Em acidentes vasculares isquêmicos menores ou em ataques isquêmicos transitórios de alto risco, as duas classes costumam ser combinadas por um período curto, a chamada dupla antiagregação. A lógica é mecanística: a plaqueta tem múltiplas vias de ativação convergentes, e bloquear apenas o tromboxano deixa a via do difosfato de adenosina livre para promover agregação, e vice-versa. Cobrir as duas simultaneamente reduz o risco de recorrência precoce

justamente na janela em que ele é maior, os primeiros dias a semanas. E o prazo curto não é timidez: o benefício antitrombótico se concentra nas primeiras semanas, enquanto o risco hemorrágico permanece constante ao longo do tempo, de modo que as duas curvas se cruzam e prolongar a combinação passa a causar mais dano do que benefício.

Prevenção secundária: anticoagulantes

Quando a origem é cardioembólica, como na fibrilação atrial, antiagregantes são insuficientes, e o motivo é histológico. O trombo arterial que se forma sobre uma placa rota é rico em plaquetas, o chamado trombo branco, e responde ao bloqueio plaquetário. O trombo que se forma no apêndice atrial esquerdo por estase de fluxo é rico em fibrina e hemácias, o chamado trombo vermelho, e depende da cascata de coagulação — por isso a resposta correta é anticoagulação plena.

A varfarina inibe a enzima que regenera a vitamina K reduzida, o que impede a carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico dos fatores II, VII, IX e X e das proteínas C e S. Sem essa carboxilação, os fatores não conseguem se ligar ao cálcio e às superfícies fosfolipídicas, e ficam funcionalmente inertes. Três consequências práticas decorrem diretamente disso. A primeira é o início lento do efeito, porque os fatores já circulantes precisam ser eliminados, e o efeito pleno só aparece quando o fator II, de meia-vida longa, cai. A segunda é o estado paradoxalmente pró-trombótico dos primeiros dias, porque a proteína C, anticoagulante natural de meia-vida curta, cai antes dos fatores pró-coagulantes — fenômeno responsável pela rara necrose cutânea induzida por varfarina. E a terceira é a instabilidade crônica do efeito, sensível a dieta rica em vitamina K, a função hepática, a álcool e a uma lista imensa de interações medicamentosas, o que obriga à monitorização periódica da razão normalizada internacional.

Os anticoagulantes orais diretos contornam quase todos esses problemas ao agirem sobre um único alvo já ativo: a dabigatrana inibe diretamente a trombina, enquanto a rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana inibem o fator Xa. Eles têm início rápido, efeito previsível, dispensam monitorização de rotina e têm muito menos interações alimentares. Em contrapartida, dependem de função renal — a dabigatrana de forma marcante, por eliminação renal predominante —, exigem adesão rigorosa por causa da meia-vida curta, que não perdoa doses esquecidas, e não são indicados em prótese valvar mecânica nem em estenose mitral reumática moderada a grave, situações em que a varfarina segue insubstituível.

Duas perguntas práticas fecham o tema. A primeira é quando iniciar a anticoagulação após um acidente vascular cardioembólico: o dilema é entre o risco de recorrência embólica precoce e o risco de transformação hemorrágica do infarto recente, e a resposta usual é escalonar pelo tamanho do infarto, começando mais cedo nos pequenos e mais tarde nos extensos. A segunda é o que fazer no paciente que sofre um evento apesar da anticoagulação adequada: aumentar a dose não é a resposta, e a conduta é reinvestigar a causa, porque muitas vezes existe um mecanismo adicional, como aterosclerose carotídea, doença de pequenos vasos ou neoplasia oculta.

Estatinas e controle de fatores de risco

As estatinas entram na prevenção secundária por um motivo que vai além da redução do colesterol de baixa densidade. Elas inibem a enzima limitante da síntese hepática de colesterol, o que aumenta a expressão de receptores de LDL nos hepatócitos e reduz o colesterol circulante;

mas, além disso, estabilizam a placa aterosclerótica existente, reduzindo o seu conteúdo lipídico e o infiltrado inflamatório, e espessando a capa fibrosa que a recobre. O efeito adicional, chamado pleiotrópico, decorre em boa parte da redução de intermediários da via do mevalonato usados na prenilação de pequenas proteínas G, e se traduz em melhora da função endotelial, aumento da disponibilidade de óxido nítrico e redução de metaloproteinases. Uma placa com capa fibrosa espessa e núcleo lipídico pequeno é uma placa que não rompe, e não romper é o que evita o próximo evento.

Vale registrar duas ressalvas. A primeira é a miopatia, que vai da mialgia sem alteração laboratorial até a rabdomiólise, com risco maior em associações que compartilham metabolismo pela isoenzima CYP3A4 — antifúngicos azólicos, macrolídeos, alguns antirretrovirais e, classicamente, a associação com fibratos. A segunda é a discussão sobre risco hemorrágico em pacientes com hemorragia intracraniana prévia, especialmente por angiopatia amiloide, situação em que a decisão é individualizada.

O manejo pressórico: dois algoritmos espelhados

Por fim, o manejo da pressão arterial na fase aguda, que é um dos pontos mais contraintuitivos de toda a farmacologia vascular. No acidente vascular isquêmico agudo, tolera-se uma pressão mais elevada que o habitual, o que se chama de hipertensão permissiva. O motivo é que, dentro da zona de penumbra, a autorregulação cerebral local está perdida: o fluxo passa a depender quase linearmente da pressão arterial sistêmica, e reduzir a pressão de forma agressiva nesse momento reduz ainda mais a perfusão da penumbra e converte em infarto definitivo tecido que ainda poderia ser salvo. Só se trata a pressão acima de limiares altos, ou quando existe uma indicação concomitante — dissecção de aorta, edema agudo de pulmão, isquemia miocárdica — ou quando se pretende trombolisar, situação em que os limiares caem por causa do risco hemorrágico.

Tudo isso vale para o isquêmico. O hemorrágico exige uma lógica quase espelhada, e entender o contraste vale mais que memorizar cada número. Aqui não existe penumbra a proteger no mesmo sentido: existe um sangramento ativo dentro de um espaço fisicamente limitado. O objetivo deixa de ser manter pressão para perfundir tecido em risco e passa a ser reduzir pressão para limitar a expansão do hematoma, que é o principal determinante modificável do desfecho e que ocorre majoritariamente nas primeiras horas. Por isso o manejo pressórico na hemorragia intracraniana aguda é controle intensivo e precoce, e não permissividade — com a ressalva de que a redução deve ser controlada e sustentada, e não abrupta e oscilante, porque a variabilidade pressórica também se associa a pior desfecho.

Reversão de anticoagulação e o sangramento intracraniano

Quando o sangramento ocorre em paciente anticoagulado, a farmacologia se volta para a reversão rápida, e cada mecanismo tem o seu antídoto lógico.

Na varfarina, usa-se vitamina K, que repõe o substrato cuja regeneração o fármaco bloqueia, associada ao complexo protrombínico, que repõe diretamente os fatores já ativos. A associação é obrigatória e a razão é temporal: a vitamina K depende de nova síntese hepática e leva horas a fazer efeito, enquanto o complexo protrombínico corrige a coagulação em minutos; usar só o complexo produz correção que se desfaz quando ele é consumido, e usar só a vitamina K deixa o paciente sangrando enquanto se espera.

Nos inibidores diretos da trombina, como a dabigatrana, existe antídoto específico: o idarucizumabe, um fragmento de anticorpo que se liga à dabigatrana com afinidade muito maior do que a da própria trombina, sequestrando o fármaco e neutralizando o efeito quase instantaneamente. Vale acrescentar que a dabigatrana, por ter baixa ligação a proteínas plasmáticas, é também o único dos anticoagulantes orais diretos removível por hemodiálise, alternativa útil quando o antídoto não está disponível.

Nos inibidores do fator Xa, existe o andexanet alfa, uma proteína modificada que imita o fator Xa e funciona como chamariz, absorvendo o inibidor e liberando o fator Xa endógeno para retomar a cascata. Na sua ausência, usa-se complexo protrombínico como alternativa. E quando o sangramento subaracnóideo é de origem aneurismática, ligando de volta ao capítulo 2, a nimodipina é usada rotineiramente para prevenir o vasoespasmo tardio que costuma surgir dias depois do sangramento inicial. Aqui cabe um esclarecimento importante e frequentemente mal compreendido: a evidência mostra que a nimodipina melhora o desfecho neurológico, mas o efeito parece decorrer mais de neuroproteção contra a isquemia cerebral tardia do que de reversão do estreitamento angiográfico propriamente dito — outros bloqueadores de canal de cálcio reduzem o espasmo visível sem melhorar o desfecho. É um bom exemplo de que o alvo aparente nem sempre é o alvo real.

CONEXÃO *O mesmo sistema, manipulado nos dois sentidos*

Vale parar um momento sobre uma simetria que atravessa este subcapítulo inteiro e que reaparece no subcapítulo do trauma.

O sistema fibrinolítico endógeno é um só: o plasminogênio, convertido em plasmina, degrada fibrina. A medicina o manipula nas duas direções conforme o que o paciente precisa.

Quando o coágulo é indesejado e obstrui um vaso, empurramos o sistema para frente: a alteplase e a tenecteplase aceleram a conversão em plasmina e dissolvem o trombo.

Quando o coágulo é desejado e está contendo um sangramento, puxamos o sistema para trás: o ácido tranexâmico bloqueia os sítios de ligação da lisina no plasminogênio e impede a sua conversão, preservando o coágulo.

A mesma dualidade aparece na coagulação propriamente dita. A varfarina e os anticoagulantes diretos freiam a cascata; o complexo protrombínico e o plasma a alimentam. E aparece na hemostasia plaquetária: o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel a inibem; a desmopressina, que libera fator de von Willebrand dos corpúsculos de Weibel-Palade, a estimula em situações de disfunção plaquetária, como na uremia.

Reter esse padrão vale mais do que decorar cada fármaco separadamente, porque ele se repete: quase todo alvo farmacológico relevante tem um agonista e um antagonista, e a pergunta clínica raramente é qual é o fármaco certo, e sim em qual direção este paciente, agora, precisa que o sistema seja empurrado.

10.2 No tratamento oncológico

A farmacologia oncológica em neurologia se divide em três frentes que convém não misturar: o controle do edema e dos sintomas, que dá alívio em horas; o tratamento antitumoral propriamente dito, que atua em semanas a meses; e o manejo da neurotoxicidade dos próprios

tratamentos, que é hoje um capítulo em si, porque a oncologia moderna produz síndromes neurológicas que não existiam há vinte anos.

Corticosteroides: o alívio que vem em horas

A dexametasona é provavelmente o fármaco mais usado no manejo sintomático imediato de tumores encefálicos, e o seu mecanismo se conecta diretamente ao que discutimos no capítulo 4 a respeito da barreira hematoencefálica e dos pericitos. Tumores encefálicos produzem fator de crescimento endotelial vascular em excesso, tornando os vasos ao redor do tumor anormalmente permeáveis e gerando edema vasogênico significativo no tecido adjacente. Os corticosteroides reduzem essa permeabilidade, restaurando parcialmente a integridade das junções oclusivas entre as células endoteliais e diminuindo a transcrição do próprio fator de crescimento endotelial vascular, e o alívio sintomático que se vê em horas reflete diretamente essa redução de edema — não qualquer efeito sobre o tumor em si.

Vale explicar por que justamente a dexametasona, e não outro corticosteroide. Três propriedades a selecionaram. A primeira é a atividade mineralocorticoide praticamente nula, o que evita retenção de sódio e água num paciente em que reter água é exatamente o que não se quer. A segunda é a meia-vida biológica longa, que permite poucas tomadas diárias. E a terceira é a baixa ligação a proteínas plasmáticas em comparação com outros glicocorticoides, o que aumenta a fração livre disponível.

A contrapartida é uma lista de efeitos adversos que aparece rápido e que o estudante precisa saber antecipar, porque em oncologia neurológica boa parte das queixas do paciente vem do corticoide, e não do tumor. Hiperglicemia, muitas vezes exigindo insulina mesmo em não diabéticos. Miopatia proximal, que se instala em semanas e produz dificuldade para levantar da cadeira e subir escadas — um achado que costuma ser confundido com progressão tumoral e que se distingue por ser simétrico, proximal, sem alteração de reflexo e sem sinal de neurônio motor superior. Insônia e alterações do humor, da euforia à psicose franca. Gastrite e sangramento digestivo, especialmente em associação com anti-inflamatórios. Imunossupressão, com risco de pneumocistose quando o uso é prolongado, o que justifica profilaxia específica. Fácies cushingoide, fragilidade capilar, estrias, retardo de cicatrização — que é motivo real de conflito quando há cirurgia programada. E supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que torna a retirada abrupta perigosa e obriga ao desmame gradual, tema já discutido no capítulo 7.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Corticoide no tumor encefálico: quando começar, quanto usar, quando parar*

Três erros se repetem na prática, e os três são evitáveis.

O primeiro erro é dar corticoide a todo paciente com tumor. A indicação é sintoma decorrente de edema — cefaleia, déficit focal progressivo, rebaixamento —, e não a simples presença de edema na imagem. Paciente assintomático com edema perilesional não precisa de corticoide.

O segundo erro é dar corticoide antes da biópsia quando a hipótese é linfoma primário do sistema nervoso central. O linfoma é extremamente sensível ao corticoide, e as lesões podem desaparecer da imagem em dias, tornando a biópsia não diagnóstica e atrasando o tratamento correto por semanas ou meses. A regra é clara: diante de lesão sugestiva de linfoma em paciente

estável, segure o corticoide até a biópsia. A exceção é o paciente com risco iminente de herniação, situação em que salvar a vida vem antes do diagnóstico histológico.

O terceiro erro é manter a dose inicial indefinidamente. A dose deve ser a menor que controla o sintoma, e a redução deve começar assim que o tratamento definitivo — cirurgia, radioterapia — comece a agir. Reduções de cerca de metade a cada poucos dias são bem toleradas em uso curto; após semanas de uso, a redução precisa ser mais lenta pela supressão do eixo.

Duas medidas de acompanhamento que valem a rotina: glicemia capilar periódica em todo paciente em corticoide, e avaliação da força proximal a cada consulta, porque a miopatia esteroide é a causa mais comum de piora funcional em quem está com o tumor controlado.

E, em quadros de efeito de massa mais agudo e grave, a mesma terapia osmótica com manitol ou salina hipertônica detalhada no capítulo 8 tem lugar aqui: o mecanismo de gradiente osmótico puxando água do parênquima edemaciado não muda conforme a causa do edema seja trauma ou tumor. A diferença é que, no tumor, o corticoide age sobre a causa da permeabilidade e o osmótico apenas sobre a consequência — o primeiro é tratamento, o segundo é ponte.

Quimioterapia: temozolomida e o problema do reparo

A temozolomida, um agente alquilante usado principalmente no glioblastoma, atua metilando o DNA tumoral, principalmente na posição O6 da guanina. Ela tem duas propriedades que a tornaram o pilar do tratamento: é administrada por via oral e atravessa bem a barreira hematoencefálica, porque é uma molécula pequena e lipofílica que, além disso, não depende de ativação enzimática — ela se converte espontaneamente no seu metabólito ativo em pH fisiológico.

A lesão que ela produz, se não reparada, leva a erros de pareamento durante a replicação e desencadeia morte celular programada. Vale conhecer o efeito adverso que decide conduta: a linfopenia, sobretudo de linfócitos T CD4, que se acumula ao longo dos ciclos e que justifica profilaxia contra pneumocistose durante o tratamento combinado com radioterapia. Mielossupressão com plaquetopenia, náusea e fadiga completam o quadro.

APROFUNDANDO *MGMT: por que dois glioblastomas idênticos respondem de forma oposta*

Aqui está um dos exemplos mais bem estabelecidos de biomarcador preditivo em toda a oncologia, e ele é fácil de entender quando se olha o mecanismo passo a passo.

A temozolomida adiciona um grupo metil ao oxigênio da posição seis da guanina. Essa guanina metilada passa a parear erradamente com timina em vez de citosina. O sistema de reparo de mau pareamento reconhece o erro, remove a timina recém-inserida na fita nova — e não a guanina metilada, que continua lá, na fita molde. Na replicação seguinte, o mesmo erro se repete. O sistema tenta de novo. E de novo. Esse ciclo fútil de reparo produz quebras de fita dupla persistentes, que acabam por disparar a morte celular programada.

Repare na consequência lógica desse mecanismo: a temozolomida só mata se a lesão persistir. E existe uma enzima cuja única função é retirar exatamente esse grupo metil, a metilguanina-metiltransferase, conhecida pela sigla MGMT. Ela é uma enzima suicida, no sentido de que transfere o grupo metil para um resíduo de cisteína de si mesma e se inativa no processo, consumindo uma molécula de enzima por lesão reparada.

Daí decorre tudo. Se o promotor do gene da MGMT está metilado — ou seja, silenciado epigeneticamente — o tumor não produz a enzima, não repara a lesão, e responde bem à temozolomida. Se o promotor não está metilado, o tumor produz a enzima, desfaz a lesão e resiste. Note a ironia semântica que confunde muitos estudantes: metilação do promotor é boa notícia, porque significa gene desligado.

Há duas camadas adicionais que valem o registro. A primeira é que o sistema de reparo de mau pareamento precisa estar íntegro para que o ciclo fútil aconteça: tumores que perdem esse sistema tornam-se resistentes por outra via, e essa perda é um dos mecanismos de recidiva após tratamento prolongado. A segunda é o esquema metronômico dose-dense, que já foi tentado justamente para esgotar o estoque de MGMT pelo consumo enzima a enzima — a lógica é impecável e o resultado clínico foi decepcionante, mais um lembrete de que mecanismo plausível não é sinônimo de benefício comprovado.

Antiangiogênicos e terapias-alvo

O bevacizumabe, um anticorpo monoclonal anti-fator de crescimento endotelial vascular, bloqueia diretamente o mesmo sinal que a dexametasona combate indiretamente, reduzindo a angiogênese tumoral desregulada e, ao menos temporariamente, normalizando a arquitetura vascular ao redor do tumor, o que também reduz o edema. O impacto real sobre a sobrevida global segue debatido, e há um fenômeno importante a conhecer: a pseudorresposta, em que a lesão deixa de captar contraste na ressonância porque a permeabilidade vascular foi corrigida, e não porque o tumor regrediu. Confundir as duas coisas leva a decisões erradas, e é por isso que os critérios modernos de resposta em neuro-oncologia incorporam também a sequência sem contraste.

Os efeitos adversos derivam logicamente do mecanismo: como o fator bloqueado é o mesmo que mantém a homeostase endotelial e a cicatrização, aparecem hipertensão, proteinúria, retardo de cicatrização — o que obriga a respeitar um intervalo em relação a qualquer cirurgia —, eventos tromboembólicos e, mais raramente, hemorragia e perfuração intestinal.

Vale ainda registrar um deslocamento importante no tratamento das metástases encefálicas, que são muito mais frequentes que os tumores primários. Durante décadas, a resposta às metástases era exclusivamente local, com radioterapia e cirurgia, porque se assumia que nenhum fármaco sistêmico atravessava a barreira. Hoje, várias terapias-alvo de nova geração foram deliberadamente desenhadas para penetrar o sistema nervoso central — inibidores de tirosina-quinase para tumores de pulmão com mutações específicas, inibidores dirigidos a alterações do receptor HER2 em câncer de mama, inibidores de vias de sinalização em melanoma —, e alcançam taxas de resposta intracraniana relevantes. É um caso em que a farmacologia mudou o algoritmo clínico, e não o contrário.

O metotrexato em dose alta por via endovenosa merece menção à parte porque é o pilar do tratamento do linfoma primário do sistema nervoso central: em dose convencional ele não atravessa a barreira, mas em dose alta a difusão passiva se torna suficiente. Ele exige resgate com ácido folínico em horário rigoroso, hidratação e alcalinização da urina para evitar precipitação tubular, e monitorização do nível sérico. E tem neurotoxicidade própria, tanto aguda, com uma síndrome tipo acidente vascular que aparece dias após a infusão e costuma ser reversível, quanto

crônica, com leucoencefalopatia — risco que aumenta muito quando se associa radioterapia, sobretudo em idosos.

Náusea, crises e cuidados de suporte

Dois pontos de suporte valem detalhamento porque são cotidianos. O primeiro é o antiemético. A ondansetrona, antagonista do receptor de serotonina do subtipo 5-HT3, age em dois sítios com um detalhe anatômico bonito: perifericamente, bloqueando as aferências vagais do trato gastrointestinal, cujas células enterocromafins liberam serotonina quando lesadas pelo quimioterápico; e centralmente, na área postrema, uma das poucas regiões do sistema nervoso central deliberadamente fora da barreira hematoencefálica, justamente para funcionar como sensor de toxinas circulantes. Vale conhecer os companheiros de esquema, porque a náusea da quimioterapia altamente emetogênica tem duas fases: a aguda, mediada por serotonina, e a tardia, mediada por substância P — daí a associação de um antagonista do receptor NK1, como o aprepitanto, à ondansetrona e à dexametasona. E vale a ressalva eletrocardiográfica: a ondansetrona prolonga o intervalo QT, o que importa em paciente com distúrbio eletrolítico ou em uso de outros fármacos que fazem o mesmo.

O segundo é a escolha de anticonvulsivante. Prefere-se o levetiracetam justamente pelo mecanismo já visto no capítulo 8: ele não depende do citocromo P450, evitando interações imprevisíveis com quimioterápicos que dependem fortemente dessa via. Usar fenitoína ou carbamazepina em paciente oncológico significa acelerar o metabolismo do próprio quimioterápico e reduzir a sua eficácia, além de aumentar o risco de reações cutâneas graves quando associadas à radioterapia craniana. E vale a regra que muitos ignoram: não se faz profilaxia anticonvulsivante em paciente com tumor encefálico que nunca convulsionou, porque o benefício não foi demonstrado e o risco de efeito adverso é real. Trata-se quem teve crise.

A neurotoxicidade das imunoterapias

A imunoterapia moderna criou um capítulo novo. Os inibidores de checkpoint imunológico, ao remover artificialmente os freios da resposta imune, podem deflagrar autoimunidade contra praticamente qualquer tecido, incluindo o neural. O espectro é amplo e vale conhecê-lo porque o diagnóstico depende de suspeitar: hipofisite, que se manifesta como fadiga, cefaleia e hipopituitarismo e que é frequentemente confundida com progressão da doença; miosite, com dor e fraqueza proximal e elevação de creatinoquinase; miastenia gravis, às vezes fulminante e com sobreposição de miosite e miocardite, uma tríade de alta letalidade; neuropatias periféricas, incluindo quadros semelhantes à síndrome de Guillain-Barré; e encefalite autoimune. O mecanismo é o mesmo que discutimos ao falar de encefalite pós-infecciosa, só que aqui deflagrado pela remoção dos freios, e não pela exposição de antígenos por uma infecção prévia. O tratamento é corticoide em dose imunossupressora, suspensão do agente e, nos casos graves, imunoglobulina, plasmaférese ou imunossupressores de segunda linha.

A terapia com linfócitos T de receptor quimérico, por sua vez, produz uma síndrome neurológica própria e bem caracterizada, com confusão, disgrafia — que é um dos primeiros sinais e que se pesquisa pedindo ao paciente que escreva uma frase todo dia —, afasia, rebaixamento e, nos casos graves, crises e edema cerebral. Ela costuma seguir a síndrome de liberação de citocinas e decorre de ativação endotelial e ruptura da barreira hematoencefálica por citocinas inflamatórias. O tratamento envolve corticoide, com a particularidade de que o

antagonista do receptor de interleucina 6 usado na síndrome de liberação de citocinas atravessa mal a barreira e por isso não é o pilar do componente neurológico.

Fecha-se o subcapítulo com dois lembretes. O primeiro é a neuropatia periférica induzida por quimioterápicos, detalhada adiante em 10.7, que é o efeito neurológico crônico mais prevalente de todos e o que mais limita dose. O segundo é o comprometimento cognitivo associado ao tratamento oncológico, popularmente chamado de névoa quimioterápica, com queixa de lentificação, dificuldade de atenção e de memória de trabalho; é real, mensurável e multifatorial — quimioterápicos, corticoide, anemia, distúrbio do sono, dor, ansiedade e a própria doença — , e o valor de reconhecê-lo está em validar a queixa do paciente e tratar as parcelas reversíveis, em vez de atribuí-la sumariamente ao emocional.

10.3 No tratamento de demências

Este é um subcapítulo em que a honestidade farmacológica importa mais do que a lista de fármacos, porque nenhuma das opções disponíveis reverte a doença, e a maior parte do benefício que o paciente e a família percebem vem de três frentes que costumam receber menos atenção do que a receita: o manejo não farmacológico, a retirada de medicamentos que estão piorando a cognição, e o tratamento das comorbidades que ampliam o déficit.

Inibidores da acetilcolinesterase

Os inibidores da acetilcolinesterase partem de uma observação fisiopatológica central da doença de Alzheimer: a degeneração precoce e proeminente dos neurônios colinérgicos do núcleo basal de Meynert, uma das principais fontes de acetilcolina para o córtex cerebral e para o hipocampo. Ao inibir a enzima que degrada a acetilcolina na fenda sináptica, esses fármacos prolongam a disponibilidade do pouco neurotransmissor que ainda está sendo produzido, compensando parcialmente o déficit colinérgico sem, no entanto, deter a degeneração de base.

Vale diferenciar os três disponíveis, porque as diferenças são reais ainda que modestas. A donepezila é seletiva para a acetilcolinesterase, tem meia-vida longa que permite dose única diária e é reversível. A rivastigmina inibe tanto a acetilcolinesterase quanto a butirilcolinesterase, uma segunda enzima que também degrada acetilcolina e cuja atividade relativa tende a aumentar conforme a doença progride, o que na teoria lhe daria espectro um pouco mais amplo em fases avançadas; ela é chamada de pseudoirreversível porque se liga por horas antes de se dissociar, é metabolizada no próprio sítio de ação e não pelo citocromo P450 — o que reduz interações — e existe em apresentação transdérmica, que suaviza os efeitos gastrointestinais ao evitar picos de concentração. A galantamina, além de inibir a enzima, é moduladora alostérica positiva de receptores nicotínicos pré-sinápticos, aumentando a liberação de acetilcolina e de outros neurotransmissores.

Os efeitos adversos decorrem todos, sem exceção, do excesso colinérgico, e antecipá-los é o que garante a adesão. Do lado gastrointestinal, náusea, vômito, diarreia, cólica e perda de peso, que é uma das principais razões de suspensão e que exige pesagem em toda consulta. Do lado cardiovascular, bradicardia, bloqueio atrioventricular e síncope — motivo pelo qual a bradicardia sintomática e o bloqueio de alto grau são contraindicações, e pelo qual convém perguntar por quedas e desmaios a cada retorno. Do lado urinário, urgência e incontinência. Do lado do sono,

insônia, pesadelos vívidos e sonhos intensos, que melhoram passando a dose para a manhã. E, mais raramente, câimbras e exacerbação de broncoespasmo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A cascata de prescrição: como um bom fármaco gera três ruins*

Este é um dos fenômenos mais importantes da geriatria e o inibidor de colinesterase é o seu exemplo didático perfeito. Vale seguir a sequência inteira, porque ela acontece exatamente assim na vida real.

Passo um. O paciente com doença de Alzheimer inicia donepezila. Semanas depois, apresenta urgência e incontinência urinária, efeito colinérgico previsível.

Passo dois. A incontinência é interpretada como um problema novo, e não como efeito adverso, e se prescreve oxibutinina, um anticolinérgico.

Passo três. A oxibutinina antagoniza exatamente o mecanismo pelo qual o primeiro fármaco agiria, anulando o benefício cognitivo, e ainda produz confusão, boca seca, constipação e retenção urinária no homem.

Passo quatro. A confusão é interpretada como progressão da demência, e se prescreve um antipsicótico. O antipsicótico produz parkinsonismo e sedação.

Passo cinco. O parkinsonismo produz quedas. A queda produz fratura. E a fratura produz o desfecho que ninguém queria.

Como interromper a cascata. Diante de qualquer sintoma novo em paciente idoso, a primeira hipótese é sempre efeito adverso de medicamento, e não doença nova. Faça a pergunta na ordem inversa: o que começou antes, o sintoma ou o remédio? Some a carga anticolinérgica total de toda a lista, porque ela é aditiva e frequentemente vem de fármacos que ninguém classifica como anticolinérgicos: anti-histamínicos de primeira geração, antiespasmódicos, antidepressivos tricíclicos, alguns antivertiginosos e antieméticos. E lembre-se de que a intervenção mais eficaz na cognição do idoso polimedicado costuma ser retirar, e não acrescentar.

Uma lista curta do que evitar em demência, que vale afixar mentalmente: anticolinérgicos de qualquer natureza; benzodiazepínicos, que pioram cognição, aumentam quedas e podem produzir agitação paradoxal; hipnóticos não benzodiazepínicos, pelos mesmos motivos; anti-histamínicos de primeira geração; e antipsicóticos, salvo indicação estrita e por tempo limitado.

Memantina

A memantina segue uma lógica completamente diferente: ela é antagonista do receptor NMDA, mas de um tipo específico, de baixa afinidade, dependente de voltagem e com cinética rápida de dissociação. Na prática, isso significa que ela bloqueia preferencialmente a ativação tônica e patológica desse receptor por glutamato cronicamente elevado — um mecanismo excitotóxico de baixo grau que contribui para a progressão — sem bloquear de forma relevante a ativação fásica e fisiológica do mesmo receptor durante a formação normal de memórias, que depende justamente de sinalização NMDA íntegra. É um equilíbrio farmacológico elegante: proteger contra o excesso crônico sem eliminar o sinal fisiológico necessário.

APROFUNDANDO *Por que a memantina não deixa o paciente dissociado, e a cetamina deixa*

Os dois fármacos bloqueiam o mesmo receptor, no mesmo sítio, dentro do poro do canal. Um é dado continuamente a idosos com demência sem produzir alteração perceptual; o outro produz anestesia dissociativa. A diferença inteira está em duas propriedades cinéticas, e entendê-las ensina mais sobre farmacologia de receptor do que qualquer tabela.

Primeiro, é preciso lembrar como o receptor NMDA funciona. Ele é duplamente controlado: precisa de glutamato e de coagonista, a glicina ou a D-serina, e precisa que a membrana esteja despolarizada, porque em repouso um íon magnésio fica alojado dentro do poro e o obstrui. O magnésio é expulso pela despolarização. Ou seja, o receptor só conduz quando há sinal químico e sinal elétrico ao mesmo tempo — é um detector de coincidência, e é essa propriedade que o torna a base molecular da potenciação de longa duração e do aprendizado.

A memantina se comporta quase como o magnésio. Ela entra no poro aberto, é dependente de voltagem, tem baixa afinidade e sai rapidamente. Diante de um estímulo sináptico fisiológico — forte, breve e com despolarização robusta — ela é expulsa a tempo de o sinal passar. Diante de uma ativação tônica de baixo grau, com despolarização fraca e sustentada, ela permanece no poro e bloqueia. O resultado é um filtro que remove o ruído e preserva o sinal.

A cetamina faz o oposto em duas dimensões: tem afinidade maior e cinética de saída muito mais lenta. Uma vez dentro do poro, ela fica, e bloqueia tanto o ruído quanto o sinal. Some-se a isso que ela atinge preferencialmente os receptores mais ativos, que nos circuitos corticais são os dos interneurônios inibitórios de disparo rápido; ao silenciá-los, ela desinibe a rede e produz um estado de liberação glutamatérgica cortical — a base tanto do efeito dissociativo quanto, acredita-se, do efeito antidepressivo rápido.

A lição geral: em farmacologia de canal, afinidade e velocidade de dissociação importam tanto quanto o sítio de ligação. Dois fármacos no mesmo lugar podem produzir efeitos opostos apenas por ficarem lá por tempos diferentes.

Anticorpos anti-amiloide

Mais recentemente, anticorpos monoclonais dirigidos contra o peptídeo beta-amiloide entraram no arsenal, atuando na remoção das placas e das formas solúveis agregadas. Eles são o primeiro grupo de fármacos que age sobre um mecanismo patogênico proposto, e não apenas sobre o sintoma, e por isso a discussão em torno deles é intensa. O benefício clínico observado é estatisticamente demonstrável e de magnitude modesta, o que abre a pergunta legítima sobre relevância prática; o custo é alto; a administração é endovenosa periódica; e o uso exige documentação prévia de amiloide por exame de imagem molecular ou por marcador liquórico, além de ressonâncias de acompanhamento em calendário definido.

O efeito adverso característico merece detalhamento porque decorre logicamente do mecanismo: as anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide, conhecidas pela sigla ARIA. Elas se dividem em duas formas. A forma edematosa corresponde a edema vasogênico e derrames sulcais, e aparece como hipersinal em sequências específicas de ressonância. A forma hemorrágica corresponde a micro-hemorragias e siderose superficial. Ambas decorrem do mesmo fenômeno: boa parte do amiloide não está apenas no parênquima, mas depositado na parede dos vasos leptomeníngeos e corticais, configurando a angiopatia amiloide; ao remover esse amiloide, o anticorpo desestabiliza transitoriamente a parede vascular e aumenta a sua

permeabilidade. A maioria dos episódios é assintomática e detectada apenas na ressonância de rotina, mas há casos graves e mortes descritas. O risco é significativamente maior em portadores de duas cópias do alelo APOE4, o que tornou a genotipagem parte da avaliação pré-tratamento, e a associação com anticoagulantes é uma preocupação real. É um lembrete valioso: mesmo o tratamento dirigido ao mecanismo exato da doença carrega riscos que derivam desse mesmo mecanismo.

Interpretação da evidência: os anticorpos antiamiloide estudados em doença de Alzheimer sintomática inicial demonstraram desaceleração modesta do declínio em populações selecionadas, com risco de ARIA e necessidade de ressonâncias seriadas. O estudo com donanemabe (2023) não deve ser extrapolado a demência avançada ou a pacientes sem confirmação de patologia amiloide. Aprovação regulatória, disponibilidade e incorporação ao SUS são questões distintas (SIMS et al., 2023; BRASIL, 2025).

O que muda conforme o tipo de demência

Prescrever bem em demência exige saber qual demência, porque a resposta muda e, em alguns casos, se inverte.

Na doença de Alzheimer, inibidor de colinesterase nas fases leve e moderada, memantina na moderada e grave, e a associação das duas classes em fase moderada a grave é razoável, já que os mecanismos são independentes. Na demência com corpos de Lewy e na demência associada à doença de Parkinson, o déficit colinérgico é ainda mais acentuado do que no Alzheimer, e a resposta aos inibidores de colinesterase costuma ser melhor, inclusive sobre as alucinações visuais e a flutuação da atenção — a rivastigmina é a mais estudada nesse contexto. Na demência vascular, o pilar é o controle rigoroso dos fatores de risco, e o benefício dos inibidores de colinesterase é marginal. E na demência frontotemporal, a regra é a inversa: os inibidores de colinesterase não ajudam e podem piorar a agitação, porque o déficit predominante ali é serotoninérgico e não colinérgico, e por isso os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são a escolha para os sintomas comportamentais.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Hipersensibilidade a antipsicóticos na demência com corpos de Lewy*

Este é um alerta que salva vidas e que aparece com frequência em prova, mas cuja importância real é de enfermaria.

Pacientes com demência com corpos de Lewy têm hipersensibilidade marcante a antipsicóticos, especialmente os típicos e os de alta potência antidopaminérgica. Como a própria patologia já reduz de forma significativa a transmissão dopaminérgica nigroestriatal, sobrepor um bloqueio farmacológico adicional de receptores D2 pode precipitar um quadro grave, às vezes irreversível, de rigidez extrema, disfunção autonômica e rebaixamento de consciência, muito semelhante à síndrome neuroléptica maligna vista no capítulo 6 — só que aqui deflagrada em dose terapêutica habitual, e não em superdose.

O cenário típico é doloroso de tão comum: idoso levado ao pronto-socorro por alucinações visuais e agitação, recebe haloperidol, e horas depois está rígido, febril, hipotenso e em coma. As alucinações visuais bem formadas, o parkinsonismo, a flutuação cognitiva e o transtorno comportamental do sono REM eram o diagnóstico, e não a indicação do antipsicótico.

A conduta correta diante de sintomas psicóticos nessa população, na ordem: primeiro, procurar e tratar o gatilho — infecção urinária, pneumonia, constipação, retenção urinária, dor não verbalizada, distúrbio eletrolítico, desidratação, privação de sono, mudança de ambiente; segundo, revisar a lista de medicamentos e retirar anticolinérgicos, opioides desnecessários e agonistas dopaminérgicos, nessa ordem, quando houver parkinsonismo em tratamento; terceiro, medidas ambientais e de comunicação, com iluminação adequada, rotina previsível, presença de familiar, óculos e aparelho auditivo em uso; quarto, se ainda assim houver risco à segurança, otimizar o inibidor de colinesterase, que reduz alucinações nesse grupo; e só então, se indispensável, usar um antipsicótico de menor afinidade D2, na menor dose e pelo menor tempo possíveis, com consentimento informado explícito.

Vale reforçar que o alerta formal de aumento de mortalidade e de risco cerebrovascular com antipsicóticos se aplica a toda a população idosa com demência, e não apenas à demência com corpos de Lewy. Sedar o comportamento nunca é a primeira escolha nesse grupo.

10.4 No tratamento de intoxicações

Já dedicamos boa parte dos subcapítulos 6.2 e 6.4 a detalhar a farmacologia dos antídotos específicos para cada toxina, de modo que aqui vale menos repetir e mais consolidar a lógica geral, acrescentando as categorias que ainda não tínhamos formalizado. O objetivo deste subcapítulo é que, diante de uma intoxicação que você nunca estudou especificamente, você consiga prever que tipo de intervenção provavelmente vai funcionar.

A ordem das prioridades

Antes de qualquer antídoto, existe uma ordem que não muda e que responde por mais vidas salvas do que todos os antídotos somados. Primeiro, a estabilização: via aérea, ventilação, circulação, glicemia capilar imediata e correção de temperatura. Segundo, o reconhecimento da síndrome tóxica pelo exame físico, o que orienta o tratamento antes de qualquer resultado laboratorial. Terceiro, a descontaminação, quando ainda faz sentido. Quarto, o antídoto, quando existe. E quinto, a eliminação aumentada, quando o fármaco permite.

Sobre a descontaminação, três correções de conceito valem ser feitas, porque o ensino tradicional envelheceu. A lavagem gástrica caiu quase inteiramente em desuso, restringindo-se a ingestões muito recentes de substâncias de altíssima letalidade, porque o benefício é pequeno e o risco de aspiração é grande. O carvão ativado é a medida mais útil, e o seu rendimento depende essencialmente do tempo, sendo maior na primeira hora; ele adsorve a maior parte das moléculas orgânicas e é inútil para as pequenas, iônicas ou inorgânicas — a regra prática é lembrar do que ele não adsorve: álcoois, lítio, ferro, potássio, ácidos e bases fortes, e hidrocarbonetos. Está contraindicado quando a via aérea não está protegida, quando há íleo ou obstrução, e quando a substância é corrosiva, porque o carvão impede a visualização endoscópica. E a irrigação intestinal completa com solução de polietilenoglicol tem lugar restrito: pacotes de drogas ingeridos, comprimidos de liberação prolongada e metais que o carvão não adsorve.

As cinco categorias de antídoto

Praticamente todo antídoto se encaixa em uma de cinco categorias, e reconhecer a categoria é o que permite prever o comportamento clínico do tratamento.

A primeira é a reversão por competição direta no receptor. É o caso do flumazenil no sítio benzodiazepínico do receptor GABA-A e da naloxona nos receptores opioides. O comportamento clínico típico dessa categoria é o efeito imediato e a duração curta, porque a competição depende de concentração relativa: quando o antídoto é eliminado antes do agente, o quadro retorna. É exatamente por isso que a naloxona, com meia-vida bem mais curta que a da maioria dos opioides e muito mais curta que a da metadona, frequentemente exige repetição ou infusão contínua, e por isso o paciente que respondeu não pode ser liberado logo em seguida. E é por isso também que se titula a naloxona pelo objetivo respiratório, e não pelo despertar completo: reverter demais precipita abstinência aguda com agitação, vômito, hipertensão e, no dependente, um edema pulmonar não cardiogênico bem descrito.

Nessa categoria cabe um alerta importante sobre o flumazenil, que é o antídoto que mais se usa quando não se deveria. Ele pode precipitar crises convulsivas em duas situações comuns: no usuário crônico de benzodiazepínico, por abstinência abrupta em nível de receptor; e na intoxicação mista com um agente pró-convulsivante, tipicamente um antidepressivo tricíclico, em que o benzodiazepínico estava, na prática, protegendo o paciente. Retirar essa proteção converte um paciente sonolento em um paciente em estado de mal, agora sem a classe farmacológica que o trataria. A regra prática é que o flumazenil se reserva à reversão de sedação iatrogênica conhecida, e não à intoxicação de causa indeterminada.

A segunda categoria é a reativação de uma enzima bloqueada, como a pralidoxima na acetilcolinesterase inibida por organofosforados. A terceira é a reposição de um substrato consumido antes que o dano estrutural se instale, como a N-acetilcisteína repondo glutationa na intoxicação por paracetamol, a piridoxina repondo o cofator sequestrado pela isoniazida, e o fomepizol competindo pela álcool desidrogenase para impedir a formação dos metabólitos tóxicos do metanol e do etilenoglicol.

A quarta é a neutralização molecular direta: o antídoto não age sobre um receptor nem sobre uma enzima do organismo, ele se liga fisicamente à molécula tóxica e a torna inerte. O exemplo clássico é o fragmento de anticorpo antidigoxina, usado na intoxicação digitálica grave: esses fragmentos se ligam à digoxina livre no plasma com afinidade maior do que a da própria bomba de sódio e potássio que ela bloqueia, criando um gradiente de concentração que puxa a digoxina de volta dos tecidos para o sangue, de onde o complexo, agora inerte, é eliminado pelos rins. A hidroxocobalamina no cianeto pertence à mesma família: ela troca o seu grupo hidroxila pelo íon cianeto, formando cianocobalamina, atóxica e excretada na urina — o que explica o inconfundível efeito colateral de urina e pele avermelhadas. E a emulsão lipídica intravenosa, usada na toxicidade sistêmica por anestésicos locais, opera por um princípio parecido, ainda que físico: cria no plasma um compartimento lipídico que sequestra a molécula lipofílica e a retira do tecido onde ela está agindo.

A quinta categoria, que não é antídoto no sentido estrito mas resolve casos em que nenhum antídoto existe, é a eliminação aumentada. Ela tem duas ferramentas principais. A alcalinização da urina com bicarbonato de sódio aproveita o princípio do aprisionamento iônico: elevando o pH urinário, ácidos fracos como o salicilato e o fenobarbital se ionizam no túbulo, deixam de ser reabsorvidos e são excretados. E a hemodiálise, cujos critérios são farmacocinéticos e previsíveis: só dialisa bem o que tem peso molecular baixo, volume de distribuição pequeno, baixa ligação a proteínas plasmáticas e boa hidrossolubilidade. É por isso que lítio, metanol, etilenoglicol, salicilatos, valproato em dose maciça, metformina com acidose láctica e teofilina são dialisáveis,

e é por isso que antidepressivos tricíclicos e digoxina, com volumes de distribuição enormes, não são.

APROFUNDANDO *O envelhecimento da acetilcolinesterase, ou por que a hora importa mais que a dose*

Este é um dos melhores exemplos de que, em toxicologia, a química explica o protocolo — e de que atrasar o antídoto pode torná-lo permanentemente inútil.

O organofosforado inibe a acetilcolinesterase fosforilando o resíduo de serina do sítio ativo. Enquanto essa ligação fosforilada mantém os seus grupos alquila, ela é quimicamente reversível: a pralidoxima, que é uma oxima com afinidade alta pelo fósforo, ataca o átomo de fósforo, arranca o grupo fosforil da serina e libera a enzima, que volta a funcionar.

Só que a ligação sofre, com o tempo, uma reação de desalquilação espontânea: perde um dos grupos alquila e passa a ter carga negativa. Essa forma aniônica é resistente ao ataque da oxima, e a inibição se torna irreversível. É o que se chama de envelhecimento da ligação. A partir daí, a única recuperação possível é a síntese de enzima nova, o que leva semanas.

A velocidade desse envelhecimento depende do composto. Alguns organofosforados agrícolas envelhecem em muitas horas, o que dá tempo; outros, incluindo agentes de guerra química, envelhecem em minutos, o que praticamente inviabiliza a oxima se ela não for administrada de imediato.

Três consequências práticas que se seguem diretamente. Primeira: a pralidoxima é urgente, e cada hora perdida reduz a fração de enzima recuperável. Segunda: a atropina não tem esse problema, porque ela não age sobre a enzima, e sim bloqueia o receptor muscarínico a jusante — por isso ela é o pilar do tratamento, é titulada por objetivo clínico, que é secar as secreções brônquicas e não a frequência cardíaca, e pode exigir doses cumulativas altíssimas. Terceira, e frequentemente esquecida: a atropina não trata a fraqueza muscular nem a paralisia diafragmática, porque a junção neuromuscular tem receptor nicotínico, e não muscarínico — só a oxima e o ventilador resolvem esse componente.

Vale ainda o registro da síndrome intermediária, que aparece entre um e quatro dias após a crise colinérgica inicial já resolvida, com fraqueza de musculatura proximal, cervical e respiratória por disfunção pós-sináptica persistente na junção neuromuscular. Ela pega equipes desprevenidas justamente porque surge quando o paciente parecia estar melhorando, e a sua principal consequência é a necessidade de manter vigilância respiratória mesmo após a melhora aparente.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As síndromes tóxicas à beira do leito*

Antes de qualquer exame, o exame físico separa os grandes grupos. Cinco parâmetros bastam: pupilas, pele, temperatura, ruídos hidroaéreos e estado mental.

Colinérgica. Miose, sudorese profusa, salivação, lacrimejamento, broncorreia, bradicardia, vômitos, diarreia, incontinência, fasciculações e fraqueza. Pele molhada, ruídos aumentados. Antídoto: atropina em dose titulada mais oxima.

Anticolinérgica. Midríase, pele seca e quente, rubor, febre, taquicardia, retenção urinária, íleo, delirium agitado com alucinações e murmúrio incoerente. Pele seca, ruídos ausentes. O contraste com a anterior é quase perfeito e se resume à pele.

Simpaticomimética. Midríase, sudorese, taquicardia, hipertensão, hipertermia, agitação. Distingue-se da anticolinérgica pela pele: aqui há suor.

Opioide. Miose puntiforme, depressão respiratória com frequência baixa, rebaixamento de consciência, hipotermia, ruídos hidroaéreos diminuídos. A tríade de miose, coma e bradipneia é praticamente diagnóstica.

Sedativo-hipnótica. Rebaixamento com sinais vitais relativamente preservados e pupilas pouco alteradas, o que a distingue da opioide.

Serotoninérgica. Agitação, hiperreflexia, clônus predominante em membros inferiores, tremor, midríase, diaforese, diarreia e hipertermia, com instalação em horas após a introdução ou o aumento de um agente serotoninérgico. Distingue-se da síndrome neuroléptica maligna, que tem rigidez em cano de chumbo, instalação em dias e hiporreflexia.

No manejo da síndrome anticolinérgica central, vale o exemplo farmacocinético que já mencionamos e que merece ser repetido porque ilustra o princípio da barreira: usa-se fisostigmina, e não neostigmina, mesmo sendo as duas inibidoras da acetilcolinesterase. A fisostigmina é amina terciária, lipossolúvel o suficiente para atravessar a barreira hematoencefálica e reverter o delirium; a neostigmina é amina quaternária, carregada e hidrossolúvel, restrita ao compartimento periférico, útil para os efeitos periféricos e inútil para o componente central, que é justamente o mais perigoso. E a ressalva de segurança: a fisostigmina é evitada quando há suspeita de intoxicação por tricíclicos, pelo risco de assistolia e de crises — nesse caso o tratamento é bicarbonato de sódio.

Dois antídotos que agem pelo canal, e não pelo receptor

Vale acrescentar uma sexta lógica, mais discreta, que aparece em duas intoxicações comuns e que não se encaixa perfeitamente nas categorias anteriores: modificar o meio para restaurar a função de um canal iônico.

Na intoxicação por antidepressivos tricíclicos, o problema dominante não é o efeito anticolinérgico e sim o bloqueio de canais de sódio cardíacos, que alarga o complexo QRS e produz arritmias ventriculares e choque. O tratamento é bicarbonato de sódio em bólus, e ele age por dois mecanismos somados: a carga de sódio aumenta o gradiente e desloca o fármaco do canal por competição de massa, e a alcalinização aumenta a fração não ionizada do tricíclico, favorecendo a sua saída do sítio de ligação. O parâmetro de resposta é eletrocardiográfico, o estreitamento do QRS, e não o pH isolado.

Na metemoglobinemia, causada por nitritos, dapsona, anestésicos locais tópicos e outros oxidantes, o ferro da hemoglobina é oxidado ao estado férrico e perde a capacidade de transportar oxigênio, produzindo cianose que não responde a oxigênio e uma saturação de pulso que fica presa em torno de oitenta e cinco por cento independentemente da oferta. O azul de metileno atua como transportador de elétrons, sendo reduzido pela enzima dependente de NADPH e reduzindo, por sua vez, o ferro de volta ao estado ferroso. Duas ressalvas: ele é ineficaz e potencialmente hemolítico na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, justamente porque depende do NADPH que essa via produz; e é um inibidor da monoaminoxidase, podendo precipitar síndrome serotoninérgica em quem usa antidepressivos serotoninérgicos.

10.5 No paciente do trauma

A farmacologia do trauma cranioencefálico é, em essência, a farmacologia de uma equação: a pressão de perfusão cerebral é a pressão arterial média menos a pressão intracraniana. Quase tudo o que se prescreve nesse cenário existe para atuar em um dos dois termos, e organizar o subcapítulo em torno disso evita que ele vire uma lista de nomes.

Terapia osmótica

A terapia osmótica com manitol e com salina hipertônica já foi detalhada no capítulo 8, e o mecanismo se mantém: criar um gradiente osmótico entre o plasma e o parênquima encefálico, puxando água do tecido para o compartimento vascular através de uma barreira que, onde está íntegra, é impermeável ao soluto e permeável à água.

Vale, porém, comparar os dois agentes, porque a escolha entre eles não é arbitrária. O manitol tem, além do efeito osmótico, um efeito reológico precoce: ele reduz a viscosidade sanguínea e o hematócrito, o que melhora o fluxo microcirculatório e, por autorregulação, provoca vasoconstrição reflexa com redução do volume sanguíneo cerebral — parte da queda da pressão intracraniana nos primeiros minutos vem daí, e não da desidratação tecidual. Em contrapartida, ele é um diurético osmótico potente: arrasta água e eletrólitos para a urina, podendo produzir hipovolemia e hipotensão, o que é péssimo, porque derruba o outro termo da equação. Acumula-se em uso repetido, com risco de lesão renal aguda, e por isso a osmolalidade sérica e o hiato osmolar são monitorados. E tem o fenômeno de rebote: com a barreira rota, o manitol se acumula no interstício lesado e passa a puxar água para dentro do tecido quando a concentração plasmática cai.

A salina hipertônica, por sua vez, expande o volume intravascular em vez de reduzi-lo, o que a torna preferível no politraumatizado hipotenso ou hipovolêmico — uma situação frequente. Ela permite fixar uma meta de sódio sérico, mantém melhor a pressão arterial média e tem coeficiente de reflexão mais alto, ou seja, escapa menos para o tecido. As suas armadilhas são outras: hipernatremia excessiva, acidose metabólica hiperclorêmica quando se usa apenas cloreto de sódio, sobrecarga volêmica em cardiopata, flebite se administrada em veia periférica em concentrações altas, e a necessidade de reduzir o sódio lentamente ao final do tratamento, sob pena de edema cerebral de rebote.

APROFUNDANDO *O coeficiente de reflexão, ou por que a ureia não serve e o manitol serve*

Existe um número que decide se uma substância funciona como agente osmótico no encéfalo, e ele se chama coeficiente de reflexão. Entendê-lo resolve de uma vez várias perguntas que parecem separadas.

O coeficiente de reflexão varia de zero a um e mede quanto de um soluto é barrado por uma membrana. Um significa barreira total: o soluto fica de um lado e exerce toda a pressão osmótica teórica. Zero significa livre passagem: o soluto se equilibra dos dois lados e não exerce pressão osmótica alguma, por mais concentrado que esteja.

Na barreira hematoencefálica íntegra, o sódio tem coeficiente próximo de um e o manitol também é alto. A ureia, ao contrário, atravessa devagar mas atravessa, e o seu coeficiente é bem menor — por isso ela foi abandonada como agente osmótico, apesar de historicamente ter sido

usada: ela se equilibra com o tecido e, ao ser retirada, produz rebote pronunciado. A glicose é ainda pior nesse aspecto, e é por isso que soro glicosado é formalmente contraindicado no paciente com hipertensão intracraniana: a glicose entra, é metabolizada, e o que sobra é água livre — na prática, administrar soro glicosado a esse paciente equivale a administrar água destilada no encéfalo.

Três desdobramentos que este conceito explica.

Primeiro, por que a osmolalidade plasmática total importa menos do que a osmolalidade efetiva, também chamada tonicidade: só contam os solutos com coeficiente alto. Um paciente urêmico pode ter osmolalidade medida elevadíssima e tonicidade normal.

Segundo, por que a terapia osmótica funciona mal exatamente onde a lesão é maior: no tecido em que a barreira está rota, o coeficiente de reflexão local despenca, o gradiente não se estabelece, e a água sai preferencialmente do tecido sadio. A consequência é contraintuitiva e importante — a terapia osmótica age sobretudo desidratando o encéfalo normal para abrir espaço, e não desidratando a área lesada.

Terceiro, por que existe o hiato osmolar como parâmetro de segurança: ele é a diferença entre a osmolalidade medida e a calculada a partir de sódio, ureia e glicose, e estima quanto manitol ainda está circulando. Um hiato alto antes da próxima dose significa que o manitol anterior não foi eliminado, e insistir aumenta o risco renal sem aumentar o efeito.

Profilaxia de crises

A profilaxia anticonvulsivante no traumatismo cranioencefálico grave usa fenitoína ou levetiracetam nos primeiros sete dias, período de maior risco de crises precoces por irritação cortical direta pelo sangue e pelo tecido lesado. A fenitoína bloqueia canais de sódio dependentes de voltagem de forma uso-dependente, o que significa que ela se liga preferencialmente ao canal em estado inativado — estado que predomina justamente em neurônios que estão disparando em alta frequência —, estabilizando membranas hiperexcitadas sem suprimir tanto a atividade neuronal normal. É um mecanismo elegante de seletividade funcional, e não anatômica.

As desvantagens da fenitoína, porém, são muitas e explicam a migração para o levetiracetam: cinética de saturação, em que pequenos aumentos de dose produzem grandes aumentos de nível sérico; ligação alta a proteínas, o que torna o nível total enganoso na hipoalbuminemia; indução enzimática potente, com interações em cascata; necessidade de infusão lenta pelo risco de hipotensão e arritmia, ligado ao veículo propilenoglicol; risco de lesão tecidual grave por extravasamento; e efeitos adversos neurológicos que imitam a própria doença que se está monitorando — nistagmo, ataxia, sonolência. O levetiracetam, ao ligar-se à proteína SV2A das vesículas sinápticas e modular a liberação de neurotransmissores, tem eficácia comparável nesse contexto com muito menos interação e sem necessidade de monitorização de nível sérico; o seu efeito adverso característico é comportamental, com irritabilidade e agitação.

Vale reforçar o ponto conceitual: essa profilaxia reduz o risco de crises precoces e não reduz o risco de epilepsia tardia, que segue um mecanismo distinto, mais relacionado à cicatrização gliótica crônica, ao depósito de ferro e à reorganização sináptica aberrante do que à irritação aguda inicial. Manter a profilaxia além dos sete dias não previne epilepsia, e apenas adiciona efeito adverso.

Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico que bloqueia os sítios de ligação da lisina no plasminogênio, impedindo a sua conversão em plasmina e, por consequência, a degradação prematura dos coágulos que o próprio organismo está formando para conter o sangramento. Repare que esse mecanismo é o espelho exato do que a alteplase faz no acidente vascular isquêmico: lá queremos degradar um trombo indesejado ativando a plasmina, aqui queremos preservar um coágulo desejado inibindo a mesma via.

Dois pontos práticos definem o seu uso. O primeiro é o tempo: o benefício se concentra na administração precoce, dentro das primeiras horas do trauma, e desaparece — chegando a ser prejudicial — quando administrado tardiamente, porque a fibrinólise deixa de ser o problema. O segundo é a seleção: o benefício no traumatismo cranioencefálico é observado sobretudo em quadros leves a moderados, e não naqueles em que a lesão já é devastadora, situação em que nenhuma preservação de coágulo muda o desfecho.

Sedação, analgesia e controle metabólico

Para sedação em paciente com hipertensão intracraniana, o propofol é amplamente usado por potencializar a transmissão GABAérgica, o que reduz a taxa metabólica cerebral de consumo de oxigênio; como o fluxo sanguíneo cerebral acompanha a demanda metabólica pelo acoplamento neurovascular, o resultado indireto é redução do volume sanguíneo cerebral e, portanto, da pressão intracraniana. Some-se a meia-vida contexto-sensível curta, que permite interromper a infusão e examinar o paciente em minutos — uma vantagem enorme quando o exame neurológico é o principal monitor disponível.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Escolher o sedativo pelo problema, e vigiar o que cada um cobra*

Nenhum sedativo é o melhor em todas as situações, e a escolha se faz por problema dominante.

Propofol. Vantagem: despertar rápido, redução do metabolismo cerebral, propriedade anticonvulsivante. Custo: hipotensão dose-dependente, que é grave quando a pressão de perfusão já está no limite; e a síndrome da infusão de propofol, rara e potencialmente fatal, com acidose metabólica, rabdomiólise, hipercalemia, insuficiência renal, hipertrigliceridemia, bradiarritmia e falência cardíaca, associada a doses altas por períodos prolongados, sobretudo em jovens e em uso concomitante de vasopressor e corticoide. Os marcadores a vigiar são lactato, creatinoquinase e triglicerídeos, e a conduta é suspender de imediato. Vale lembrar ainda que o propofol é veiculado em emulsão lipídica e conta como aporte calórico na prescrição nutricional.

Opioides, tipicamente fentanil. Vantagem: analgesia, que é indispensável, porque dor e tosse elevam a pressão intracraniana. Custo: acúmulo em infusão prolongada, íleo, e uma elevação transitória da pressão intracraniana quando administrados em bólus rápido, mediada por queda abrupta da pressão arterial com vasodilatação reflexa.

Dexmedetomidina. Vantagem: sedação com o paciente despertável, sem depressão respiratória, com menos delirium. Custo: bradicardia e hipotensão, e profundidade de sedação insuficiente para o controle de hipertensão intracraniana grave.

Cetamina. Historicamente evitada por preocupação teórica de elevação da pressão intracraniana; evidências mais recentes questionaram a magnitude real desse risco no paciente

ventilado e sedado, e ela tem a vantagem de preservar a pressão arterial. É um bom exemplo de como o entendimento farmacológico de um mesmo fármaco evolui com o tempo.

Bloqueio neuromuscular. Reduz pressão intracraniana ao abolir tosse, assincronia e tremores, mas cega o exame neurológico e exige monitorização eletroencefalográfica para não mascarar estado de mal não convulsivo. Nunca deve ser usado sem sedação e analgesia adequadas.

Coma barbitúrico com tiopental ou pentobarbital. Recurso de exceção para hipertensão refratária, com supressão metabólica ainda mais profunda que a do propofol, guiada por eletroencefalograma até o padrão de surto-supressão. Custo alto: hipotensão importante, imunossupressão com risco infeccioso, íleo, acúmulo prolongado que atrasa por dias a avaliação neurológica e a determinação de prognóstico.

E uma nota que fecha a equação: quando a pressão arterial média cai, entra a noradrenalina, cujo papel aqui não é neurológico direto, e sim garantir pressão de perfusão cerebral dentro da meta. Vasopressor e sedativo são, nesse contexto, dois lados da mesma prescrição.

O que não fazer, e o que vem depois

Duas condutas historicamente arraigadas foram abandonadas por evidência de dano, e conhecê-las é tão formativo quanto conhecer as que funcionam. A primeira é o corticosteroide no traumatismo cranioencefálico: ao contrário do que ocorre no edema vasogênico do tumor, aqui o edema é predominantemente citotóxico, e o grande ensaio que testou a conduta foi interrompido por aumento de mortalidade. A segunda é a hiperventilação profilática sustentada: reduzir a pressão parcial de gás carbônico produz vasoconstrição e queda rápida da pressão intracraniana, mas ao custo de reduzir o fluxo em tecido que já está isquêmico; ela permanece como medida de resgate por poucos minutos diante de sinais de herniação, e não como rotina.

Passada a fase aguda, a farmacologia muda de objetivo e passa a lidar com sequelas, e três merecem menção. A hiperatividade simpática paroxística, também chamada de disautonomia pós-traumática, aparece em lesões graves com episódios de taquicardia, hipertensão, taquipneia, hipertermia, sudorese profusa e postura distônica, frequentemente desencadeados por estímulos banais como aspiração ou mobilização; ela é confundida com sepse e com dor, e o tratamento combina remoção de gatilhos com propranolol, que é o mais eficaz por atravessar a barreira, clonidina ou dexmedetomidina, gabapentina, e opioide ou benzodiazepínico para abortar o episódio. A agitação pós-traumática pede evitar antipsicóticos de alta potência, que parecem retardar a recuperação cognitiva em modelos experimentais, preferindo-se medidas ambientais, propranolol e, quando necessário, um antipsicótico atípico por tempo curto. E, nos distúrbios prolongados de consciência, a amantadina é o único fármaco com evidência de aceleração da recuperação funcional, provavelmente por ação dopaminérgica combinada com antagonismo NMDA fraco.

10.6 De uso contínuo

Este é o subcapítulo do dia a dia, o dos fármacos que o paciente vai tomar por anos, e nele a farmacologia muda de natureza. Na urgência, o que importa é o efeito. No uso contínuo, o que decide o sucesso é a soma de eficácia, tolerabilidade, interações, teratogenicidade, custo e número de tomadas diárias — e um fármaco excelente que o paciente não toma tem eficácia zero.

Epilepsia: os mecanismos e as escolhas

No tratamento de manutenção da epilepsia, os principais fármacos se organizam em torno de quatro mecanismos, e conhecer o mecanismo prevê o perfil de efeito adverso.

O primeiro é a estabilização de membrana por bloqueio de canal de sódio dependente de voltagem, compartilhado pela carbamazepina, pela oxcarbazepina, pela fenitoína, pela lamotrigina e pela lacosamida. Todos se ligam preferencialmente ao canal em estado inativado, o que confere seletividade para neurônios que disparam em alta frequência. A lamotrigina tem, além disso, um efeito de redução da liberação pré-sináptica de glutamato; e a lacosamida se distingue por atuar sobre a inativação lenta do canal, e não a rápida, o que lhe dá um perfil próprio.

O segundo é a potencialização GABAérgica, exercida pelos benzodiazepínicos, que aumentam a frequência de abertura do canal de cloreto, pelos barbitúricos, que aumentam o tempo de abertura, e pelo valproato, que eleva a disponibilidade de GABA por múltiplos mecanismos, incluindo a inibição da enzima que o degrada. A distinção entre frequência e duração de abertura tem consequência clínica direta: aumentar a duração não tem teto natural, e é por isso que os barbitúricos causam depressão respiratória fatal com muito mais facilidade que os benzodiazepínicos.

O terceiro é o bloqueio de canais de cálcio do tipo T no tálamo, mecanismo da etossuximida e parte do efeito do valproato, e é ele que explica a eficácia específica nas crises de ausência — porque são justamente esses canais que sustentam a oscilação rítmica do circuito tálamo-cortical responsável pelo padrão de ponta-onda a três hertz.

E o quarto reúne os alvos mais modernos: a proteína SV2A das vesículas sinápticas, alvo do levetiracetam e do brivaracetam; a subunidade alfa-2-delta do canal de cálcio; o receptor AMPA, alvo do perampanel; e a inibição da anidrase carbônica, um dos vários mecanismos do topiramato e da zonisamida.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Escolher o anticonvulsivante: o que decide, e os erros que custam caro*

A escolha se faz por quatro perguntas, nesta ordem.

Primeira: qual é o tipo de crise e a síndrome epiléptica? Em crises focais, praticamente todos funcionam, e a escolha se faz por perfil de efeito adverso. Em epilepsia generalizada idiopática, a lista útil encurta muito: valproato, lamotrigina, levetiracetam e topiramato. Em ausência, etossuximida e valproato. Em crises mioclônicas, valproato e levetiracetam.

Segunda, e é a que mais gera erro: existe risco de piorar? Alguns fármacos agravam crises generalizadas, sobretudo ausências e mioclonias. Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, gabapentina e pregabalina estão nessa lista. A cena clássica é o adolescente com epilepsia mioclônica juvenil, cujas mioclonias matinais ninguém perguntou, que recebe carbamazepina por causa de uma crise tônico-clônica e piora dramaticamente. Perguntar por abalos matinais ao acordar, por queda de objetos no café da manhã e por fotossensibilidade custa trinta segundos e evita esse erro.

Terceira: quem é o paciente? Mulher em idade fértil muda tudo, porque o valproato tem o maior risco teratogênico e de comprometimento do neurodesenvolvimento entre os anticonvulsivantes, e por isso não é primeira escolha nesse grupo, ainda que seja o mais eficaz

nas generalizadas — o assunto retorna no capítulo 14. Idoso pede fármaco sem interação e com pouca sedação. Paciente com transtorno de humor pode se beneficiar de valproato, carbamazepina ou lamotrigina. Paciente com enxaqueca associada, de topiramato ou valproato. Paciente com sobrepeso evita valproato e pode se beneficiar de topiramato. Paciente com transtorno psiquiátrico prévio tem risco maior de irritabilidade com levetiracetam.

Quarta: quais são as interações? Indutores enzimáticos — carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona — reduzem a eficácia de contraceptivos hormonais, anticoagulantes, imunossupressores, antirretrovirais e quimioterápicos. Levetiracetam, lacosamida, brivaracetam e gabapentinoides são os mais neutros.

Cinco regras práticas que atravessam todas as escolhas. Começar com um único fármaco e titular até a dose eficaz antes de trocar ou associar. Titular lentamente para reduzir efeito adverso, com atenção especial à lamotrigina, cuja titulação rápida ou associada ao valproato aumenta o risco de exantema grave. Nunca suspender abruptamente. Reconhecer que a maioria dos pacientes controla com o primeiro ou o segundo fármaco, e que falhar com dois fármacos adequados define epilepsia farmacorresistente e indica avaliação cirúrgica, e não um terceiro fármaco atrás do outro. E, diante de piora inexplicada, perguntar sempre se a causa não é o próprio tratamento.

E os efeitos adversos idiossincrásicos que precisam ser reconhecidos de imediato: exantema com febre, acometimento de mucosas ou eosinofilia, que exige suspensão imediata; hiponatremia por carbamazepina e oxcarbazepina, sobretudo no idoso; hepatotoxicidade e hiperamonemia por valproato; anemia aplásica e agranulocitose, raras; nefrolitíase e glaucoma agudo por topiramato; e, na população de ascendência asiática, o alelo HLA-B*1502 associado a reações cutâneas graves com carbamazepina, hoje motivo de triagem genética antes da prescrição.

Doença de Parkinson: a levodopa e a sua constelação

A levodopa continua sendo o pilar terapêutico: ela é o precursor direto da dopamina e, diferentemente da dopamina, consegue atravessar a barreira hematoencefálica — não por difusão, e sim por transporte ativo pelo carreador de aminoácidos neutros grandes, um detalhe que tem consequência prática imediata, já que proteínas da dieta competem pelo mesmo transportador e podem reduzir a absorção da dose.

Ela é sempre associada a um inibidor periférico da descarboxilase de aminoácidos aromáticos — a carbidopa ou a benserazida —, justamente para evitar que a conversão em dopamina aconteça na periferia, o que desperdiçaria o fármaco e geraria efeitos sistêmicos indesejados, sobretudo náusea por estímulo da área postrema, hipotensão ortostática e arritmias. O inibidor não atravessa a barreira, e é isso que garante que ele bloqueie a conversão fora e não dentro do sistema nervoso central, maximizando a fração que chega ao encéfalo. Vale registrar que a náusea inicial, muito comum, se maneja aumentando a proporção de carbidopa ou usando domperidona, que bloqueia receptores D2 periféricos sem atravessar a barreira — e nunca metoclopramida, que atravessa e piora o parkinsonismo.

APROFUNDANDO *A janela que encolhe: por que a levodopa funciona menos bem depois de anos*

Esta é uma das perguntas mais frequentes do paciente e uma das mais mal respondidas. A resposta não é que o fármaco parou de funcionar, e sim que o tecido que o processa desapareceu.

Nos primeiros anos, os neurônios dopaminérgicos remanescentes ainda fazem três coisas: captam a levodopa, convertem-na em dopamina e a armazenam em vesículas, liberando-a de forma regulada. Esse armazenamento funciona como um amortecedor: a concentração plasmática sobe e desce a cada dose, mas a concentração sináptica permanece razoavelmente estável. É a chamada lua de mel terapêutica, em que a resposta é boa o dia inteiro e o horário da dose quase não importa.

Conforme a degeneração avança, esse amortecedor se perde. Sem terminais para armazenar, a concentração sináptica de dopamina passa a acompanhar diretamente a concentração plasmática de levodopa — que tem meia-vida curta, da ordem de uma hora e meia. O paciente passa então a sentir a farmacocinética: melhora quando a dose sobe, piora quando ela cai. É o fenômeno de deterioração de fim de dose, o wearing off.

A segunda consequência é a discinesia. A estimulação pulsátil e não fisiológica dos receptores dopaminérgicos, alternando picos e vales, induz plasticidade mal-adaptativa na via estriatal, com alterações de receptores e de sinalização intracelular pós-sináptica. O resultado são movimentos involuntários coreiformes, tipicamente no pico de concentração. O paciente passa a viver entre dois extremos indesejados: rígido quando a dose acaba, discinético quando ela age.

Daí decorre logicamente toda a estratégia terapêutica moderna, que é uma só ideia aplicada de várias formas: tornar a estimulação dopaminérgica o mais contínua possível. Fracionar a levodopa em mais tomadas menores; associar inibidores da COMT e da MAO-B para prolongar a meia-vida efetiva; usar agonistas dopaminérgicos, que têm meia-vida longa; usar formulações de liberação prolongada; usar a infusão intestinal contínua de gel de levodopa nos casos avançados; e, no extremo, a estimulação cerebral profunda, que substitui a modulação farmacológica por modulação elétrica contínua.

Vale ainda o registro de dois fenômenos que confundem: o atraso de início do efeito e a falha de dose, ambos frequentemente explicados por esvaziamento gástrico lento — comum na própria doença — e por competição proteica na absorção, e ambos manejáveis tomando a dose longe das refeições. E a hipótese, hoje considerada improcedente, de que a levodopa aceleraria a degeneração: adiar o tratamento por esse temor apenas priva o paciente de anos de boa função.

Ao redor desse pilar gira uma constelação de outras classes, cada uma explorando um ponto diferente da mesma via.

Os agonistas dopaminérgicos diretos, como o pramipexol, o ropinirol e a rotigotina transdérmica, ativam os receptores D2 e D3 diretamente, sem depender de conversão enzimática prévia — o que é vantajoso justamente porque a maquinaria de conversão se perde conforme os neurônios degeneram. Têm meia-vida mais longa, produzem menos discinesia a longo prazo e são por isso preferidos em pacientes jovens, nos quais o horizonte de tratamento é de décadas. Em contrapartida, são menos potentes que a levodopa e têm efeitos adversos próprios e importantes: sonolência excessiva com episódios de sono súbito, que tem implicação direta na direção de veículos; alucinações e confusão, sobretudo no idoso; edema de membros inferiores; hipotensão ortostática; e os transtornos do controle de impulsos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Os transtornos do controle de impulsos: o efeito adverso que ninguém relata espontaneamente*

Este é o efeito adverso mais devastador da terapia dopaminérgica, e o mais subdiagnosticado — porque o paciente não o associa ao remédio, e porque ele envolve comportamentos que ninguém traz à consulta sem ser perguntado.

O quadro compreende jogo patológico, compras compulsivas, hipersexualidade, compulsão alimentar e uma forma peculiar de comportamento repetitivo sem finalidade, chamada punding, em que o paciente passa horas desmontando e remontando objetos, organizando gavetas ou classificando itens. Há ainda a síndrome de desregulação dopaminérgica, em que o próprio paciente passa a usar doses crescentes de levodopa muito além do necessário para o controle motor.

O mecanismo é coerente com a neuroanatomia: a estimulação de receptores D3, abundantes na via mesolímbica e no núcleo accumbens, ativa o circuito de recompensa. Os agonistas dopaminérgicos, que têm afinidade relativamente maior por D3 do que a dopamina derivada da levodopa, são os principais responsáveis. Fatores de risco incluem idade mais jovem, história pessoal ou familiar de dependência, tabagismo e traços de impulsividade.

As consequências são reais e frequentemente catastróficas antes de alguém perceber: falência financeira, dívidas ocultas, separação conjugal, perda de emprego, exposição a situações de risco. E é comum a família atribuir a mudança à doença, ou ao caráter, e não ao tratamento.

A conduta é simples e depende inteiramente de perguntar. Pergunte diretamente, em toda consulta, ao paciente e ao acompanhante separadamente, sobre jogo, compras, internet, alimentação e comportamentos repetitivos. Advirta explicitamente no momento da prescrição, porque o paciente avisado reconhece o problema cedo. E, diante do diagnóstico, reduza ou retire o agonista, compensando com levodopa — com a ressalva de que a retirada abrupta pode produzir uma síndrome de abstinência de agonista dopaminérgico, com ansiedade, disforia, dor e sudorese, que exige desmame gradual.

Os inibidores da monoaminoxidase do tipo B, como a selegilina, a rasagilina e a safinamida, reduzem o catabolismo tanto da dopamina endógena remanescente quanto da gerada a partir da levodopa, prolongando a disponibilidade sináptica. São úteis em monoterapia no início da doença e como adjuvantes na deterioração de fim de dose. A seletividade pela isoforma B é o que permite o uso sem as restrições dietéticas dos inibidores não seletivos, mas ela é relativa e se perde em doses altas — e permanece a preocupação com a associação a fármacos serotoninérgicos, pelo risco de síndrome serotoninérgica. A selegilina tem ainda a particularidade de gerar metabólitos anfetamínicos, o que explica a insônia quando administrada à tarde.

Os inibidores da catecol-O-metiltransferase, como a entacapona e a opicapona, bloqueiam a via periférica alternativa de degradação da própria levodopa antes que ela atravesse a barreira, prolongando a sua meia-vida efetiva e suavizando as flutuações motoras. A entacapona é tomada junto de cada dose de levodopa, por ter ação curta; a opicapona é de dose única diária. A tolcapona é mais potente e atravessa a barreira, mas exige monitorização hepática rigorosa por hepatotoxicidade grave, o que restringiu o seu uso. Um efeito adverso previsível e inofensivo, mas que assusta se não for avisado, é a urina alaranjada.

A amantadina ocupa um lugar próprio: originalmente antiviral, ela combina liberação de dopamina, inibição da recaptação e antagonismo NMDA, e é o único fármaco oral com efeito consistente sobre a discinesia induzida por levodopa — provavelmente pelo componente

glutamatérgico. Os seus efeitos adversos característicos são o livedo reticular nos membros inferiores, o edema, e alucinações e confusão no idoso.

Por fim, os anticolinérgicos, como o triexifenidil e o biperideno, atacam o problema por um ângulo indireto: no estriado existe um equilíbrio entre a atividade dopaminérgica e a atividade colinérgica dos interneurônios locais, e quando a dopamina cai esse equilíbrio se desloca para um relativo excesso colinérgico que contribui especificamente para o tremor. Bloquear receptores muscarínicos estriatais ajuda a restaurar parcialmente esse equilíbrio. São hoje fármacos de nicho, reservados a pacientes jovens com tremor predominante, e evitados no idoso pelo risco de comprometimento cognitivo, delirium, retenção urinária e constipação — exatamente a carga anticolinérgica discutida no subcapítulo anterior.

Três lembretes de segurança fecham o tema. Primeiro, a retirada abrupta de levodopa ou de agonista pode precipitar uma síndrome semelhante à neuroléptica maligna, com rigidez, febre, disautonomia e elevação de creatinoquinase — motivo pelo qual o paciente internado, em jejum ou no pós-operatório, precisa manter a medicação por sonda ou por via transdérmica. Segundo, existe uma lista de fármacos a evitar por bloqueio D2: haloperidol e demais antipsicóticos típicos, risperidona em dose maior, metoclopramida, bromoprida, flunarizina e cinarizina — estas duas últimas, muito prescritas para vertigem e enxaqueca, são causa frequente de parkinsonismo iatrogênico no Brasil. E terceiro, boa parte da incapacidade na doença avançada vem dos sintomas não motores — constipação, hipotensão ortostática, transtorno comportamental do sono REM, depressão, dor e disfunção urinária —, que respondem a tratamentos próprios e que costumam receber menos atenção do que merecem.

Dor neuropática

No manejo da dor neuropática crônica, a gabapentina e a pregabalina merecem uma ressalva que o próprio nome torna necessária: apesar de remeterem ao GABA, elas não atuam sobre receptores GABAérgicos. O mecanismo real é a ligação à subunidade alfa-2-delta de canais de cálcio dependentes de voltagem, reduzindo o tráfego dessas subunidades até a membrana e, com isso, o influxo de cálcio nos terminais pré-sinápticos de neurônios sensibilizados — o que reduz a liberação de glutamato, de substância P e de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina na medula. A consequência conceitual é bonita: elas agem preferencialmente onde há sensibilização, ou seja, onde a expressão dessa subunidade está aumentada, o que explica por que funcionam na dor neuropática e não na dor nociceptiva comum.

As duas diferem em farmacocinética de um modo que importa. A gabapentina depende de um transportador saturável no intestino, o que torna a sua absorção não linear: dobrar a dose não dobra a concentração, e por isso ela precisa ser fracionada em várias tomadas. A pregabalina tem absorção linear e previsível, com biodisponibilidade alta, o que permite duas tomadas diárias e titulação mais simples. Ambas são eliminadas por via renal sem metabolismo hepático — o que significa nenhuma interação relevante pelo citocromo P450 e obrigação de ajustar a dose pela função renal, item esquecido com frequência no idoso. Os efeitos adversos são previsíveis: tontura, sonolência, edema periférico, ganho de peso e, em uso prolongado, dependência e sintomas de retirada, motivo pelo qual essa classe passou a ser vista com mais cautela do que há uma década.

O segundo grupo importante são os antidepressivos, e aqui a distinção de dose e de mecanismo evita mal-entendidos com o paciente. Os tricíclicos, classicamente a amitriptilina e a

nortriptilina, são usados em doses bem menores que as antidepressivas e não pelo efeito sobre o humor, e sim pelo bloqueio da recaptação de serotonina e de noradrenalina na fenda sináptica medular, reforçando as vias descendentes inibitórias de dor que partem do tronco encefálico em direção ao corno posterior — some-se a isso um bloqueio de canais de sódio e de receptores NMDA que contribui para o efeito. O problema é a promiscuidade de receptores: bloqueio muscarínico, que produz boca seca, constipação, retenção e confusão; bloqueio de histamina, que produz sedação e ganho de peso; e bloqueio alfa-1, que produz hipotensão ortostática e quedas. A nortriptilina é preferida no idoso por ter menor carga anticolinérgica, e a classe inteira é evitada em cardiopatas pelo risco de arritmia.

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, sobretudo a duloxetina, oferecem o mesmo mecanismo descendente sem a promiscuidade de receptores, com melhor tolerabilidade e com a vantagem adicional de tratar depressão concomitante, muito prevalente na dor crônica. Já os inibidores seletivos da recaptação de serotonina não funcionam bem na dor neuropática, e a razão é mecanística: o componente noradrenérgico parece ser o essencial na modulação descendente.

Vale registrar ainda três recursos. A carbamazepina e a oxcarbazepina são o tratamento de primeira linha específico da neuralgia do trigêmeo, com resposta tão característica que a ausência de resposta deve fazer questionar o diagnóstico. Os tópicos — lidocaína em adesivo e capsaicina em alta concentração — têm papel em dor localizada, com a vantagem de ausência quase completa de efeito sistêmico; a capsaicina age de forma contraintuitiva, por dessensibilização e retração das fibras nociceptivas após a ativação intensa do receptor TRPV1. E os opioides, que funcionam menos bem na dor neuropática do que na nociceptiva, exigem cautela redobrada no uso crônico não oncológico, com o tramadol carregando ainda o risco de crises e de síndrome serotoninérgica pelo seu componente de inibição de recaptação. Associar classes com mecanismos distintos — um gabapentinoide e um antidepressivo, por exemplo — é estratégia legítima e frequentemente mais eficaz do que aumentar a dose de um só.

Enxaqueca: a profilaxia e a revolução do CGRP

A profilaxia da enxaqueca reuniu, por décadas, fármacos de propósitos originalmente muito diferentes, reaproveitados por mecanismos convenientes. O topiramato atua por múltiplos mecanismos simultâneos — potencialização GABAérgica, bloqueio de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA e cainato, bloqueio de canais de sódio e inibição da anidrase carbônica —, uma combinação que reduz a excitabilidade cortical de forma ampla o suficiente para reduzir a frequência das crises; os seus efeitos adversos característicos são parestesias, perda de peso, lentificação cognitiva com dificuldade de encontrar palavras, nefrolitíase e teratogenicidade. O propranolol, betabloqueador não seletivo e lipofílico, é uma das opções mais usadas, com contraindicação em asma e cautela em bradicardia e depressão. A amitriptilina é útil sobretudo quando há insônia ou dor associada. E o valproato e o candesartana completam a lista clássica.

A mudança conceitual veio com os fármacos dirigidos ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, e ela vale ser contada porque é um dos melhores exemplos recentes de fármaco desenhado a partir do mecanismo. Esse peptídeo é liberado pelos terminais trigeminais durante a crise, produz vasodilatação meníngea e amplifica a transmissão nociceptiva; a sua concentração sobe durante a crise e cai com o tratamento, e a sua infusão em pessoas com enxaqueca

desencadeia crises. A partir daí surgiram anticorpos monoclonais dirigidos ao peptídeo ou ao seu receptor, de administração mensal ou trimestral e uso profilático, e os antagonistas de receptor de pequena molécula, os gepantes, úteis tanto na crise quanto na profilaxia. A vantagem sobre os triptanos é decisiva em um grupo específico: como não produzem vasoconstrição, podem ser usados em pacientes com doença coronariana ou cerebrovascular, nos quais os triptanos são contraindicados.

Vale registrar dois pontos que o estudante costuma confundir. O primeiro é a diferença entre tratamento da crise e profilaxia: triptanos, anti-inflamatórios e gepantes de crise tratam o episódio; a profilaxia se indica pela frequência, pela intensidade e pelo prejuízo funcional, e o seu sucesso se mede pela redução do número de dias de dor por mês, e não pela abolição completa das crises. O segundo é a cefaleia por uso excessivo de medicação, que se instala quando analgésicos são usados acima de um limiar de dias por mês e que transforma enxaqueca episódica em crônica; ela é uma das causas mais comuns de falha aparente da profilaxia, e o seu tratamento é a retirada do agente, o que piora antes de melhorar.

Esclerose múltipla e miastenia gravis, em resumo

Duas doenças imunomediadas merecem um resumo farmacológico, porque nelas a lógica é diferente de tudo o que vimos até aqui: não se corrige um neurotransmissor, se modula o sistema imune.

Na esclerose múltipla, os fármacos modificadores de doença se escalonam por eficácia e por risco. As opções de eficácia moderada e perfil de segurança mais confortável incluem os interferons beta, o acetato de glatirâmer, a teriflunomida e o dimetilfumarato. As de alta eficácia incluem os moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato, que retêm os linfócitos dentro dos linfonodos e impedem a sua saída para a circulação; o natalizumabe, anticorpo contra a integrina alfa-4 que impede a adesão dos linfócitos ao endotélio e a sua entrada no sistema nervoso central; os anticorpos anti-CD20, que depletam linfócitos B; e o alentuzumabe e a cladribina, que produzem depleção profunda e prolongada. A regra que atravessa a classe inteira é que eficácia e risco caminham juntos: o natalizumabe, por exemplo, ao suprimir a vigilância imunológica dentro do sistema nervoso central, cria condições para a reativação do vírus JC e para a leucoencefalopatia multifocal progressiva, risco estratificado pela sorologia, pelo tempo de uso e pela exposição prévia a imunossupressores. E a crise aguda, o surto, é tratada com corticoide em pulso, que acelera a recuperação sem alterar o desfecho a longo prazo, reservando-se a plasmaférese aos casos graves e refratários.

Na miastenia gravis, o tratamento tem três camadas. A sintomática é a piridostigmina, inibidora de acetilcolinesterase que aumenta a disponibilidade de acetilcolina na junção neuromuscular; ela não modifica a doença e tem efeitos adversos colinérgicos previsíveis, com a advertência de que o excesso produz uma crise colinérgica que imita a crise miastênica e que se distingue pela presença de miose, sudorese, cólicas e fasciculações. A imunossupressora combina corticoide — iniciado com cautela, porque doses altas de início podem produzir piora transitória —, azatioprina, micofenolato e, mais recentemente, rituximabe, sobretudo na forma associada a anticorpos anti-MuSK. E a de terceira geração, dirigida ao mecanismo exato, reúne os inibidores do complemento, úteis na forma com anticorpos contra o receptor de acetilcolina, cujo dano é mediado por complemento, e os bloqueadores do receptor Fc neonatal, que aceleram a degradação de imunoglobulina G circulante e derrubam o título de autoanticorpos. Fecham o

quadro as terapias de resgate na crise, imunoglobulina e plasmaférese, e uma lista de fármacos a evitar que vale memorizar: aminoglicosídeos, macrolídeos, fluoroquinolonas, betabloqueadores, magnésio parenteral e bloqueadores neuromusculares, todos capazes de desencadear crise.

Síndrome das pernas inquietas e espasticidade

A síndrome das pernas inquietas fecha a lista dos tratamentos contínuos com uma lição farmacológica valiosa. Durante anos, os agonistas dopaminérgicos foram a primeira escolha, e o resultado inicial é excelente. O problema aparece meses depois, e chama-se agravamento por tratamento: os sintomas começam mais cedo no dia, tornam-se mais intensos, espalham-se para os braços, e o paciente e o médico interpretam isso como progressão da doença, aumentando a dose — o que piora ainda mais, num ciclo que pode levar anos até ser reconhecido. Por isso a primeira linha migrou para os gabapentinoides. E, antes de qualquer fármaco, vem a investigação e a correção da deficiência de ferro, que é o achado fisiopatológico central da síndrome e cuja correção resolve boa parte dos casos — com a observação de que a ferritina alvo aqui é bem mais alta do que a considerada normal na população geral, porque o que importa é o ferro cerebral, e não o ferro sistêmico.

No manejo da espasticidade, os fármacos orais atuam em pontos distintos do arco reflexo: o baclofeno é agonista do receptor GABA-B e reduz a liberação de neurotransmissor excitatório nas aferências primárias, com a advertência importante de que a sua retirada abrupta, sobretudo da forma intratecal, produz uma síndrome grave com febre, rigidez e rebaixamento; a tizanidina é agonista alfa-2 e reduz a liberação de aminoácidos excitatórios, com sedação e hipotensão como custos; o dantroleno é o único que age no próprio músculo, bloqueando a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, o que o torna também o fármaco da hipertermia maligna; e os benzodiazepínicos ajudam à custa de sedação e tolerância.

CONEXÃO *Duas toxinas, o mesmo maquinário, direções opostas*

A toxina botulínica, usada em enxaqueca crônica, em espasticidade, em distonias e em várias outras indicações, merece um fechamento especial para este capítulo, porque o seu mecanismo é literalmente o oposto do que vimos com a alfa-latrotoxina da viúva-negra, no capítulo 6.

A alfa-latrotoxina força a fusão descontrolada de vesículas sinápticas, tanto por formar poros permeáveis ao cálcio na membrana pré-sináptica quanto por interagir diretamente com a maquinaria de fusão. O resultado é liberação maciça de acetilcolina, seguida de esgotamento do estoque vesicular: primeiro cãibra e rigidez, depois fraqueza.

A toxina botulínica faz o contrário. Ela é internalizada no terminal e a sua cadeia leve é uma protease que cliva proteínas SNARE — a SNAP-25, no caso dos sorotipos mais usados clinicamente —, as mesmas proteínas que permitem o encaixe e a fusão da vesícula com a membrana. Sem SNARE íntegra, não há fusão, e não há liberação de acetilcolina.

Duas toxinas, dois extremos opostos do mesmo maquinário de liberação vesicular: uma forçando a liberação até o esgotamento, outra bloqueando-a por completo.

Vale acrescentar o que esse mecanismo explica na clínica. O efeito da toxina botulínica demora dias para aparecer, porque depende da degradação das proteínas SNARE já existentes. Dura meses, e não para sempre, porque o terminal se recupera brotando novas terminações e, depois, restaurando a função da terminação original. É estritamente local, porque a toxina é injetada e captada pelos terminais próximos, o que permite tratar um músculo e poupar o vizinho —

embora a difusão local explique efeitos adversos como ptose, disfagia e fraqueza de músculos adjacentes. E a formação de anticorpos neutralizantes, favorecida por doses altas e intervalos curtos, é a razão de se respeitar um intervalo mínimo entre aplicações.

Note ainda a simetria terapêutica completa: no botulismo, a doença é o bloqueio da liberação e o tratamento é a antitoxina; na miastenia, o problema é o receptor e o tratamento aumenta a acetilcolina disponível; na espasticidade, o problema é o excesso de contração e o tratamento é bloquear a liberação. O mesmo ponto da sinapse, manipulado em três direções conforme a necessidade — e é exatamente esse tipo de simetria mecanística que espero que você continue enxergando no restante do livro.

10.7 Outros fármacos que afetam o sistema nervoso

Fechando o capítulo, vale reunir os fármacos cujo efeito neurológico não é o objetivo terapêutico, mas um efeito adverso relevante, mecanisticamente interessante e frequentemente cobrado — diferente da lista de fármacos em superdose já detalhada no subcapítulo 6.2. O valor prático deste tópico é enorme e frequentemente subestimado: uma parcela expressiva das consultas neurológicas tem como causa um medicamento que o paciente está tomando, e a intervenção que resolve o caso é uma revisão de prescrição, e não um exame de alta complexidade.

Neuropatias periféricas induzidas por fármacos

A vincristina, amplamente usada em diversos protocolos oncológicos, causa neuropatia periférica dose-dependente por um mecanismo direto: ela inibe a polimerização de microtúbulos, estruturas essenciais para o transporte axoplasmático ao longo do axônio — o mesmo tipo de dano estrutural discutido ao falar de metais pesados, só que aqui a causa é farmacológica e previsível. O quadro é uma polineuropatia sensitivo-motora com predomínio distal, com perda precoce do reflexo aquileu, parestesias em bota e luva, e, em casos mais avançados, fraqueza distal com pé caído; a constipação e o íleo, por acometimento autonômico, são comuns e às vezes o primeiro sinal. A regra prática que dela deriva é dura: a vincristina é fatal se administrada por via intratecal, um erro de administração que motivou protocolos rígidos de rotulagem e de preparo em todo o mundo.

A cisplatina chega a um desfecho clínico parecido — neuropatia sensitiva distal — por rota completamente diferente: ela forma adutos diretamente no DNA das células dos gânglios da raiz dorsal, e esses gânglios, ao contrário da maior parte do sistema nervoso central, não são protegidos por uma barreira equivalente à hematoencefálica, ficando diretamente expostos a qualquer molécula tóxica circulante. Duas particularidades merecem nota. A primeira é a neuropatia puramente sensitiva com ataxia sensitiva e sinal de Romberg, decorrente da perda seletiva de neurônios de grande calibre, com preservação da força. A segunda é o fenômeno de coasting: a neuropatia pode continuar progredindo por semanas a meses após a última dose, porque o dano genotóxico já foi feito e a morte neuronal se desenrola depois. Some-se a ototoxicidade, com perda auditiva em altas frequências e zumbido, que exige audiometria seriada.

Completam o grupo a oxaliplatina, cuja neurotoxicidade aguda é peculiar e inconfundível — parestesias desencadeadas ou agravadas pelo frio, com disestesia faringolaríngea que assusta o

paciente e a equipe, decorrente de alteração transitória na cinética de canais de sódio, e não de dano estrutural —, os taxanos, que também atuam sobre microtúbulos, e o bortezomibe, que produz neuropatia dolorosa de fibras finas e que motivou a mudança para administração subcutânea justamente por reduzir esse efeito.

APROFUNDANDO *Por que sempre começa pelos pés: a lógica do axônio longo*

Praticamente toda neuropatia tóxica e metabólica começa nos pés e sobe, em distribuição de bota e depois de luva, e essa regularidade não é coincidência. Ela decorre de quatro propriedades somadas do axônio longo, e entendê-las permite prever o padrão de qualquer agente novo.

Primeira, o problema logístico. O corpo celular de um neurônio sensitivo do gânglio da raiz dorsal lombar precisa sustentar um axônio que chega ao dedo do pé — em um adulto, algo em torno de um metro, o que, guardadas as proporções, equivale a uma cidade abastecer um bairro a milhares de quilômetros por uma única estrada. Toda proteína, toda mitocôndria e todo componente de membrana são sintetizados no corpo celular e transportados até lá. Qualquer interferência no transporte atinge primeiro o ponto mais distante da fonte.

Segunda, o custo energético. Manter o potencial de repouso ao longo de uma superfície de membrana muito maior consome mais trifosfato de adenosina, e a produção depende de mitocôndrias que também precisaram viajar até lá. Toxinas mitocondriais produzem, por isso, neuropatia de padrão idêntico ao das toxinas de microtúbulo, por uma via inteiramente diferente.

Terceira, a área de exposição. Um axônio mais longo tem mais superfície e mais volume expostos a qualquer agente circulante, o que aumenta a probabilidade estatística de dano em algum ponto.

Quarta, a margem de reparo. O brotamento colateral e a regeneração axonal progridem a poucos milímetros por dia; um axônio de um metro leva meses a anos para se regenerar, e frequentemente o dano se acumula mais rápido do que o reparo.

Daí decorrem três previsões clínicas que se confirmam na prática. A primeira é a ordem de acometimento: pés antes das mãos, e mãos quando a doença atinge o comprimento correspondente à altura dos joelhos, o que produz o padrão descrito como bota e luva. A segunda é a ordem dos achados no exame: o reflexo aquileu se perde primeiro, porque o seu arco reflexo é o mais longo. E a terceira é a exceção que confirma a regra: quando uma neuropatia começa nas mãos, ou é assimétrica, ou é proximal, ela provavelmente não é tóxica nem metabólica, e o diagnóstico diferencial muda inteiramente — pense em compressão, em vasculite, em processo inflamatório desmielinizante ou em radiculopatia.

Encefalopatias, crises e movimentos anormais de causa medicamentosa

Os inibidores de calcineurina, tacrolimo e ciclosporina, amplamente usados em transplantados, podem causar a síndrome da encefalopatia posterior reversível: um quadro de disfunção do endotélio vascular cerebral que compromete a autorregulação e favorece o edema vasogênico, predominantemente nas regiões occipital e parietal posterior, manifestando-se com cefaleia, alterações visuais e crises convulsivas, e geralmente reversível com a redução ou a suspensão do fármaco. Vale notar a coerência com o capítulo 3 e com o capítulo 7: o mesmo padrão de imagem aparece na eclâmpsia, na crise hipertensiva e em vários quimioterápicos, porque o mecanismo final é o mesmo — falência da autorregulação em um território de menor inervação simpática.

As fluoroquinolonas reduzem o limiar convulsivo ao antagonizar receptores GABA-A, mecanismo que ganha relevância em pacientes já predispostos, como epilépticos ou pacientes com insuficiência renal, que acumulam o fármaco. A classe carrega ainda um alerta formal por tendinopatia, por neuropatia periférica potencialmente irreversível e por efeitos sobre o sistema nervoso central que vão de insônia e agitação a confusão franca. Na mesma linha, os carbapenêmicos reduzem o limiar convulsivo — e o imipeném é o mais associado a isso —, e vale registrar a interação entre carbapenêmicos e valproato, que derruba de forma abrupta e acentuada o nível sérico do anticonvulsivante e pode precipitar crises em paciente antes controlado.

Três antimicrobianos completam o grupo por mecanismos característicos. A isoniazida sequestra a piridoxina, cofator essencial da síntese de GABA, e por isso produz neuropatia periférica em uso crônico — prevenida pela suplementação rotineira de piridoxina — e crises refratárias em superdose, cujo antídoto é justamente a piridoxina em dose alta. O metronidazol, em uso prolongado, produz uma encefalopatia com ataxia, disartria e alteração de imagem bastante característica nos núcleos denteados do cerebelo, além de neuropatia periférica. E a linezolida produz neuropatia óptica e periférica em uso prolongado, por toxicidade mitocondrial, além de ser um inibidor fraco da monoaminoxidase, o que a coloca na lista de fármacos capazes de precipitar síndrome serotoninérgica.

A amiodarona merece menção por uma razão pouco lembrada: extremamente lipofílica, ela se acumula progressivamente em tecidos ricos em lipídios, incluindo a bainha de mielina dos nervos periféricos, o que pode gerar neuropatia periférica e tremor de início insidioso após meses a anos de uso — um efeito cumulativo que reflete literalmente o fármaco se depositando onde não deveria. Some-se a neuropatia óptica e os depósitos corneanos, e o quadro fica completo.

Do lado dos movimentos anormais, a metoclopramida compartilha o mesmo mecanismo de bloqueio D2 já discutido para os antipsicóticos e, em doses altas ou uso prolongado, pode gerar discinesia tardia — movimentos involuntários repetitivos, geralmente orofaciais, que podem persistir mesmo após a suspensão. É um lembrete de que o mesmo receptor, bloqueado pelo mesmo tipo de molécula, gera o mesmo risco, esteja o fármaco rotulado como antipsicótico ou como antiemético. No Brasil, merecem destaque especial a flunarizina e a cinarizina, muito prescritas para vertigem e para profilaxia de enxaqueca, e que são causa frequente e frequentemente não reconhecida de parkinsonismo iatrogênico, de depressão e de discinesia tardia no idoso — a suspeita se levanta diante de todo parkinsonismo simétrico, de instalação subaguda, com tremor postural proeminente.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Diante deste sintoma, olhe a receita antes de pedir o exame*

Uma forma prática de guardar este subcapítulo é inverter a lógica: em vez de listar fármacos e seus efeitos, listar sintomas e os fármacos que os produzem. É assim que o problema chega ao consultório.

Neuropatia periférica distal. Quimioterápicos com microtúbulos e platinas; isoniazida; metronidazol; linezolida; amiodarona; nitrofurantoína; talidomida; excesso crônico de piridoxina — a mesma vitamina que previne a neuropatia da isoniazida causa neuropatia sensitiva quando usada em dose alta por tempo prolongado; e o óxido nitroso, que inativa

irreversivelmente a vitamina B12 por oxidação do seu cobalto e pode precipitar degeneração combinada subaguda em quem já tem estoque limítrofe.

Tremor. Valproato, lítio, betaagonistas inalatórios, amiodarona, corticoides, antidepressivos serotoninérgicos, cafeína e teofilina.

Parkinsonismo. Antipsicóticos típicos e atípicos, metoclopramida, bromoprida, flunarizina, cinarizina, lítio, valproato e, mais raramente, amiodarona.

Crises convulsivas ou queda de limiar. Fluoroquinolonas, carbapenêmicos, isoniazida em dose alta, bupropiona, tramadol, clozapina, teofilina, e a retirada abrupta de benzodiazepínico, de barbitúrico, de baclofeno e de álcool.

Confusão e delirium no idoso. Anticolinérgicos de qualquer natureza, benzodiazepínicos, opioides, corticoides, antiparkinsonianos dopaminérgicos, digoxina, lítio, e a soma de todos eles, que é o cenário real.

Hipertensão intracraniana idiopática. Tetraciclinas, sobretudo a doxiciclina e a minociclina; retinoides, incluindo a isotretinoína usada na acne grave; hormônio de crescimento; excesso de vitamina A; e a retirada de corticoide.

Meningite asséptica medicamentosa. Anti-inflamatórios não esteroidais, sulfametoxazol com trimetoprima, imunoglobulina endovenosa e alguns anticorpos monoclonais — diagnóstico de exclusão que só se faz depois de afastar causa infecciosa, mas que evita meses de investigação quando lembrado.

Miopatia. Estatinas, corticoides, colchicina, cloroquina e hidroxicloroquina, antirretrovirais mais antigos.

Perda visual. Etambutol e linezolida, por neuropatia óptica; hidroxicloroquina, por retinopatia dose e tempo-dependente; vigabatrina, por perda concêntrica e irreversível de campo visual, que é a razão pela qual o seu uso é restrito e exige campimetria seriada.

Fraqueza que piora com o esforço. Aminoglicosídeos, macrolídeos, fluoroquinolonas, betabloqueadores e magnésio parenteral podem desmascarar ou agravar miastenia; a penicilamina pode induzir uma miastenia autoimune verdadeira, que remite com a suspensão.

A regra que sintetiza o quadro inteiro: diante de sintoma neurológico novo, sobretudo no idoso e no polimedicado, a primeira lista a pedir é a lista de medicamentos, com datas de início — e ela é mais rentável do que a maioria dos exames.

Imunobiológicos e o preço da imunossupressão dirigida

Os imunobiológicos modernos criaram um padrão novo de neurotoxicidade, o da infecção oportunista previsível a partir do alvo. O natalizumabe, usado na esclerose múltipla, ao impedir a entrada de linfócitos no sistema nervoso central, suprime a vigilância imunológica local e cria condições para a reativação do vírus JC, normalmente latente, levando à leucoencefalopatia multifocal progressiva — infecção oportunista grave que será detalhada no capítulo 18. O risco é estratificável e monitorável, o que transformou a sorologia para o vírus JC em exame de rotina nesses pacientes, e a suspeita diagnóstica se levanta diante de déficit focal progressivo com lesão de substância branca que não capta contraste e que não respeita território vascular.

Na mesma lógica, os anticorpos anti-CD20 aumentam o risco de reativação de hepatite B e produzem hipogamaglobulinemia com infecções de repetição em uso prolongado; os inibidores do fator de necrose tumoral se associam à reativação de tuberculose e, curiosamente, a quadros

desmielinizantes de novo, o que os contraindica em pacientes com esclerose múltipla; e os inibidores do complemento aumentam de forma marcante o risco de doença meningocócica, o que torna a vacinação obrigatória antes do início. O princípio geral é bonito na sua simplicidade: cada bloqueio imunológico dirigido abre exatamente a porta que aquele braço do sistema imune guardava.

O fechamento: quatro categorias, um só raciocínio

Se você reparar bem no capítulo inteiro, agora com todos esses exemplos somados, praticamente todo fármaco que discutimos se encaixa em uma de quatro categorias. Ele repõe um sinal que está faltando — a levodopa, os inibidores de acetilcolinesterase, a vitamina K, a piridoxina. Ele bloqueia um sinal que está em excesso — a memantina, os anticonvulsivantes, os antiagregantes, a toxina botulínica, os antagonistas do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Ele corrige uma consequência estrutural de um processo já em curso — a terapia osmótica, os corticosteroides no edema tumoral, o ácido tranexâmico, a nimodipina. Ou ele neutraliza e sequestra diretamente uma molécula nociva — os fragmentos de anticorpo antidigoxina, o idarucizumabe, o andexanet alfa, a hidroxocobalamina.

É a mesma lógica de mecanismo que usamos capítulo após capítulo para entender a doença, agora aplicada de trás para frente, para entender o tratamento. E há um quinto movimento, que este subcapítulo inteiro tentou tornar visível e que talvez seja o mais importante na prática de quem está começando: às vezes o melhor ato farmacológico não é acrescentar nenhuma dessas quatro coisas, e sim retirar o fármaco que está causando o problema. É esse espelhamento entre fisiopatologia e farmacologia, mais do que qualquer bula decorada, que sustenta o raciocínio clínico de verdade.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

PRABHAKARAN, S. et al. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, v. 57, p. e316-e436, 2026. DOI: 10.1161/STR.0000000000000513.

SARRAJ, A. et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes (SELECT2). New England Journal of Medicine, v. 388, p. 1259-1271, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2214403.

SIMS, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.

ALBERS, G. W. et al. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 708-718, 2018.

ALLEN, R. P. et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria. Sleep Medicine, v. 15, p. 860-873, 2014.

ANDERSON, C. S. et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. New England Journal of Medicine, v. 368, p. 2355-2365, 2013.

ARGYRIOU, A. A. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 82, p. 51-77, 2012.

ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology, v. 17, p. 1113-1123, 2010.

BAGULEY, I. J. et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition. Journal of Neurotrauma, v. 31, p. 1515-1520, 2014.

BHATTACHARYYA, S.; DARBY, R. R.; BERKOWITZ, A. L. Antibiotic-associated encephalopathy. Neurology, v. 86, p. 963-971, 2016.

BLOOMGREN, G. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. New England Journal of Medicine, v. 366, p. 1870-1880, 2012.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 1573-1582, 2018.

CARNEY, N. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Neurosurgery, v. 80, p. 6-15, 2017.

CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA, v. 311, p. 1670-1683, 2014.

CONNOLLY, S. J. et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 1131-1141, 2016.

CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS. Effects of tranexamic acid on death, disability and vascular events in patients with acute traumatic brain injury. The Lancet, v. 394, p. 1713-1723, 2019.

DALMAU, J.; GRAUS, F. Antibody-mediated encephalitis. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 840-851, 2018.

DART, R. C. et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals. Annals of Emergency Medicine, v. 71, p. 314-325, 2018.

EDVINSSON, L. et al. CGRP as the target of new migraine therapies. Nature Reviews Neurology, v. 14, p. 338-350, 2018.

FINNERUP, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology, v. 14, p. 162-173, 2015.

FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. Epilepsia, v. 58, p. 522-530, 2017.

FUGATE, J. E.; RABINSTEIN, A. A. Posterior reversible encephalopathy syndrome. The Lancet Neurology, v. 14, p. 914-925, 2015.

GIACINO, J. T. et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. New England Journal of Medicine, v. 366, p. 819-826, 2012.

GILHUS, N. E. Myasthenia gravis. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 2570-2581, 2016.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

GRISOLD, W.; CAVALETTI, G.; WINDEBANK, A. J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents. Neuro-Oncology, v. 14, supl. 4, p. iv45-iv54, 2012.

GRISOLD, W.; SOFFIETTI, R. Neuro-oncology. Handbook of Clinical Neurology, v. 105. Amsterdam: Elsevier, 2012.

HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. Treatment of multiple sclerosis: a review. American Journal of Medicine, v. 133, p. 1380-1390, 2020.

KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. Farmacologia Básica e Clínica. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2023.

KLEINDORFER, D. O. et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke, v. 52, p. e364-e467, 2021.

KRAJCOVA, A. et al. Propofol infusion syndrome: a structured review. Critical Care, v. 19, p. 398, 2015.

LEE, D. W. et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity. Biology of Blood and Marrow Transplantation, v. 25, p. 625-638, 2019.

MCKEITH, I. G. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report. Neurology, v. 89, p. 88-100, 2017.

MCSHANE, R. et al. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 3, CD003154, 2019.

NEAL, J. M. et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Regional Anesthesia and Pain Medicine, v. 43, p. 113-123, 2018.

NELSON, L. S. et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2019.

OLANOW, C. W.; STOCCHI, F. Levodopa: a new look at an old friend. Movement Disorders, v. 33, p. 859-866, 2018.

OLSON, K. R. Poisoning and Drug Overdose. 7. ed. New York: McGraw-Hill, 2018.

PARDRIDGE, W. M. Drug transport across the blood-brain barrier. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, v. 32, p. 1959-1972, 2012.

POLLACK, C. V. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 431-441, 2017.

POSTOW, M. A.; SIDLOW, R.; HELLMANN, M. D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 158-168, 2018.

POWERS, W. J. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. Stroke, v. 50, p. e344-e418, 2019.

RANG, H. P. et al. Rang & Dale Farmacologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

ROPPER, A. H. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. New England Journal of Medicine, v. 367, p. 746-752, 2012.

ROTH, P.; HAPPOLD, C.; WELLER, M. Corticosteroid use in neuro-oncology: an update. Neuro-Oncology Practice, v. 2, p. 6-12, 2015.

SILBERSTEIN, S. D. Preventive migraine treatment. Continuum, v. 21, p. 973-989, 2015.

SPERLING, R. A. et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials. Alzheimer's & Dementia, v. 7, p. 367-385, 2011.

TOMSON, T. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs. The Lancet Neurology, v. 17, p. 530-538, 2018.

VAN DYCK, C. H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine, v. 388, p. 9-21, 2023.

WANG, Y. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. New England Journal of Medicine, v. 369, p. 11-19, 2013.

WEINTRAUB, D. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease. Archives of Neurology, v. 67, p. 589-595, 2010.

WEN, P. Y. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas. Journal of Clinical Oncology, v. 28, p. 1963-1972, 2010.

CAPÍTULO 11

Demências

NO CAPÍTULO SOBRE farmacologia já adiantamos boa parte do tratamento das demências antes mesmo de entendermos a fundo cada uma delas: os inibidores da acetilcolinesterase, a memantina, os anticorpos anti-amiloide, tudo isso já foi discutido mecanisticamente em 10.3. Este capítulo fecha o círculo pelo lado contrário. Agora vamos entender exatamente qual doença estamos tratando quando usamos cada um desses fármacos e, mais importante, vamos aprender a diferenciar uma demência da outra — porque é isso que decide qual fármaco faz sentido, e é esse raciocínio diferencial que mais aparece na prática e nas provas.

O QUE É, E O QUE NÃO É, UMA DEMÊNCIA

Antes de entrarmos em cada doença, vale estabelecer um conceito que vai nos acompanhar o capítulo inteiro: demência não é sinônimo de esquecimento, e não é sinônimo de confusão aguda. Demência é, por definição, um declínio cognitivo adquirido, progressivo e crônico, que compromete um ou mais domínios cognitivos o suficiente para interferir na funcionalidade do paciente, e que ocorre com o nível de consciência preservado.

Cada elemento dessa definição carrega peso. Adquirido exclui a deficiência intelectual, em que o desempenho nunca chegou a ser normal — a pergunta que resolve essa dúvida é sobre o funcionamento prévio, a escolaridade alcançada e o trabalho exercido. Progressivo exclui a lesão estática, como a sequela de um traumatismo ou de um único acidente vascular, cujo déficit é permanente mas não piora — que se chama, com mais precisão, comprometimento cognitivo pós-lesional. Múltiplos domínios distingue a demência dos déficits isolados, como uma afasia por lesão focal. Interferência na funcionalidade é o que separa a demência do comprometimento cognitivo leve, e é o item que se avalia perguntando ao acompanhante sobre finanças, medicamentos, transporte, cozinha e telefone, e não aplicando um teste. E nível de consciência preservado é o que a separa do delirium.

Essa última distinção merece detalhamento, porque confundi-la é o erro mais custoso da geriatria hospitalar. O delirium tem início agudo, de horas a dias, curso flutuante ao longo do próprio dia, com piora vespertina e noturna, e o seu déficit central é a atenção: o paciente não consegue sustentar o foco, se distrai com qualquer estímulo, perde o fio da conversa. Ele tem uma causa orgânica aguda subjacente — infecção, distúrbio metabólico, medicamento, dor, retenção urinária, abstinência — e é potencialmente reversível quando essa causa é tratada. A demência, ao contrário, se instala em meses a anos, tem curso estável ao longo do dia, e a atenção só se compromete tardiamente.

Mas as duas se relacionam de três maneiras que valem ser ditas com clareza. Primeira: a demência é o principal fator de risco para delirium, de modo que uma parcela enorme dos pacientes que delira já tinha demência não diagnosticada. Segunda: um episódio de delirium

acelera o declínio cognitivo subsequente e frequentemente marca o momento em que a família percebe uma demência que já existia. E terceira, na prática hospitalar: todo idoso que fica confuso ao internar deve ser investigado como delirium, e não rotulado como demente — mas deve, depois da alta e da recuperação, ser reavaliado cognitivamente, porque o delirium foi, muitas vezes, o primeiro sinal.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Delirium, demência e depressão: o triângulo que se confunde*

Três quadros produzem, no idoso, a mesma queixa inicial — "ele não está bem da cabeça" — e o diagnóstico se resolve com perguntas, não com exames.

Início e curso. Delirium: horas a dias, flutuante, pior à noite. Demência: meses a anos, estável ao longo do dia, progressivo ao longo dos meses. Depressão: semanas a meses, muitas vezes com data de início identificável pela família e associada a um evento.

Atenção. Delirium: gravemente comprometida, é o achado central. Demência: preservada até fases avançadas. Depressão: reduzida por desinteresse, mas recuperável com estímulo e insistência.

Consciência e alerta. Delirium: alterada, com formas hiperativa, hipoativa — que é a mais comum e a mais subdiagnosticada, porque o paciente quieto não incomoda ninguém — e mista. Demência e depressão: preservada.

Resposta às perguntas do teste cognitivo. Demência: o paciente tenta, erra, confabula, minimiza e frequentemente não tem consciência do déficit. Depressão: o paciente responde "não sei" com rapidez, desiste, enfatiza espontaneamente as suas falhas e sofre com elas.

Quem se queixa. Na demência, quem se queixa é a família, e o paciente costuma achar que está tudo bem. Na depressão e na queixa subjetiva de memória, quem se queixa é o próprio paciente. Essa inversão é uma das perguntas mais rentáveis de toda a consulta.

Sono e humor. Depressão: insônia terminal, anedonia, ideação de morte, perda de apetite, história prévia de episódios. Demência: alteração de ritmo circadiano, apatia sem tristeza subjetiva.

O erro mais comum e o mais grave: rotular como demência um idoso que tem delirium por infecção urinária, hiponatremia ou medicamento — o que resulta em alta com diagnóstico errado e sem o tratamento que resolveria o quadro. Diante de qualquer alteração cognitiva de instalação recente, a primeira pergunta é sempre: quando começou, e o que mais mudou naquele mês?

CORTICAL E SUBCORTICAL: A FERRAMENTA QUE ORGANIZA O CAPÍTULO

Uma segunda ferramenta conceitual vale ser estabelecida logo no início, porque ela organiza o raciocínio diante de cada doença: a distinção entre padrão cortical e padrão subcortical.

No padrão cortical, a lesão predomina no próprio córtex de associação, e os déficits são de conteúdo — o paciente perdeu a informação, e não o acesso a ela. Aparecem amnésia com falha de consolidação, em que a pista não ajuda porque o traço nunca foi gravado; afasia, com dificuldade de nomear e de compreender; apraxia, com dificuldade de executar um gesto aprendido apesar de força e coordenação normais; e agnosia, com dificuldade de reconhecer objetos ou rostos apesar de visão normal. A velocidade de processamento e a motricidade

permanecem relativamente preservadas até tarde. Os exemplos são a doença de Alzheimer e a demência frontotemporal.

No padrão subcortical, a lesão predomina na substância branca, nos núcleos da base e no tálamo, ou seja, nas conexões e não nos centros. Os déficits são de processamento: bradifrenia, ou seja, lentificação do pensamento; disfunção executiva, com dificuldade de planejar, sequenciar e alternar; falha de recuperação da memória, e não de consolidação, o que se demonstra com um achado muito útil à beira do leito — o paciente não lembra espontaneamente, mas lembra quando se oferece uma pista ou uma lista de alternativas; apatia; e alterações motoras precoces, com lentidão, alteração de marcha e parkinsonismo. Os exemplos são a demência vascular subcortical, a doença de Huntington, a demência associada ao HIV e a hidrocefalia de pressão normal.

ANALOGIA *A biblioteca e a rede elétrica*

A distinção entre cortical e subcortical fica intuitiva com uma imagem de dois tipos de falha em uma biblioteca.

Na falha cortical, os livros foram destruídos. A informação simplesmente não está mais lá. Você pode dar todas as pistas do mundo, oferecer o título, o autor, a capa: o livro não existe. É por isso que, no Alzheimer, a pista não ajuda — o paciente não esqueceu onde guardou a informação, ele nunca chegou a arquivá-la, porque o hipocampo, que é o setor de catalogação, parou de funcionar.

Na falha subcortical, os livros estão todos lá, intactos, mas a iluminação do prédio está fraca, o elevador está lento e o bibliotecário demora a atender. A informação existe e é recuperável — só que devagar, e com ajuda. É por isso que, na demência vascular subcortical, dar uma pista funciona: você acendeu a luz naquele corredor.

A analogia explica ainda três coisas. Explica por que o paciente subcortical parece "melhor" em conversa informal e pior sob pressão de tempo: o problema é velocidade, não conteúdo. Explica por que a apatia é tão central nos quadros subcorticais: os circuitos frontoestriatais que se lesam ali são os mesmos que geram iniciativa. E explica por que a lentidão motora e a lentidão mental caminham juntas nessas doenças — é a mesma fiação.

O limite da analogia, e ele é importante: as duas falhas coexistem na vida real. A maior parte das demências do idoso é mista, com patologia de Alzheimer somada a doença de pequenos vasos, e a pergunta clínica raramente é qual dos dois, e sim qual predomina.

O COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

O comprometimento cognitivo leve é definido por um declínio cognitivo mensurável, geralmente identificado por testes formais e percebido pelo paciente ou por quem convive com ele, mas que ainda não compromete a funcionalidade — o paciente continua administrando as próprias finanças, medicações e atividades, ainda que com mais esforço, mais listas e mais lentidão. Ele é o estágio intermediário entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência, e a sua importância é dupla: é o momento em que a intervenção sobre fatores modificáveis tem maior chance de mudar a trajetória, e é o grupo em que os tratamentos modificadores de doença foram testados.

Nem todo comprometimento cognitivo leve evolui para demência. Uma parcela relevante permanece estável por anos, e uma parcela menor reverte ao normal — o que quase sempre significa que a causa era outra: depressão, apneia obstrutiva do sono, medicamento, distúrbio tireoidiano, deficiência vitamínica, ou simplesmente um período de estresse e privação de sono. Os fatores que aumentam a probabilidade de progressão são o subtipo amnéstico, o comprometimento de múltiplos domínios, a presença de biomarcadores de amiloide e de tau, a atrofia de lobo temporal medial na ressonância e o alelo APOE4.

Vale registrar aqui a lista de fatores de risco modificáveis para demência, porque ela é hoje uma das informações mais úteis que um médico pode oferecer, e porque estimativas de grandes revisões sugerem que uma fração substancial dos casos seria evitável agindo sobre eles: baixa escolaridade na infância e na juventude; perda auditiva não corrigida, que é um dos fatores isolados de maior peso na meia-idade e cuja correção com aparelho é uma intervenção concreta; hipertensão arterial na meia-idade; obesidade; consumo excessivo de álcool; traumatismo cranioencefálico; tabagismo; depressão; isolamento social; sedentarismo; diabetes; poluição do ar; e, mais recentemente incluída, a perda visual não corrigida. Nenhum desses fatores é uma garantia em qualquer direção, mas o conjunto deles muda probabilidade — e é isso que se oferece ao paciente que pergunta o que pode fazer.

O EXAME COGNITIVO À BEIRA DO LEITO

Antes de percorrer as doenças, vale saber o que se pede ao paciente e o que cada pedido testa, porque aplicar um instrumento sem entender o que ele mede transforma o exame cognitivo em um ritual de pontuação.

A orientação temporal e espacial é o item mais sensível e o menos específico: erra quem tem demência, quem tem delirium, quem está internado há três semanas sem janela e quem tem baixa escolaridade. A memória episódica se testa com registro de palavras, evocação após alguns minutos e — este é o passo que mais gente esquece e o que mais informa — evocação com pista semântica ou reconhecimento em lista. A diferença entre não lembrar espontaneamente e não lembrar nem com pista é exatamente a diferença entre falha de recuperação, de padrão subcortical, e falha de consolidação, de padrão hipocampal.

A linguagem se avalia pela nomeação de objetos, começando pelos de alta frequência e indo aos de baixa frequência, pela fluência do discurso espontâneo, pela compreensão de comandos de complexidade crescente e pela repetição — e vale lembrar que a dissociação entre esses componentes localiza a lesão, como discutido no capítulo 1. A função executiva se avalia pela fluência verbal, pedindo o maior número possível de palavras de uma categoria ou iniciadas por uma letra em um minuto, pelo teste de trilhas alternando números e letras, e pelo desenho do relógio, que é provavelmente o teste isolado mais informativo por combinar planejamento, atenção, abstração e habilidade visuoespacial. A praxia se avalia pedindo gestos simbólicos e o uso simulado de objetos. E a percepção visuoespacial se avalia pela cópia de figuras que exijam relações entre partes.

Duas advertências fecham a seção. A primeira é que a escolaridade e o analfabetismo funcional afetam profundamente o desempenho, e no Brasil isso não é detalhe: usar pontos de corte importados sem ajuste produz sobrediagnóstico em idosos de baixa escolaridade e subdiagnóstico em idosos de alta escolaridade e alta reserva cognitiva, que caem muito em relação a si mesmos e ainda pontuam bem. A segunda é que déficit sensorial não corrigido invalida o

teste: examinar cognição em quem não está ouvindo a pergunta ou não está enxergando a figura produz um resultado que mede acuidade, e não cognição.

DOENÇA DE ALZHEIMER

É a causa mais comum de demência acima dos sessenta e cinco anos, respondendo por algo entre sessenta e setenta por cento dos casos, e a sua prevalência dobra aproximadamente a cada cinco anos de idade a partir dessa faixa — o que faz dela, em uma população que envelhece, um problema de saúde pública de escala crescente.

A cascata amiloide

Para entender a fisiopatologia, o ponto de partida é uma proteína de membrana chamada proteína precursora amiloide, presente normalmente na membrana de qualquer neurônio saudável, com funções que envolvem adesão celular, crescimento de neurito e plasticidade sináptica. Essa proteína pode ser clivada por duas vias enzimáticas concorrentes.

A via não amiloidogênica, considerada fisiológica, utiliza a alfa-secretase, que corta a proteína precursora exatamente no meio da região que formaria o peptídeo beta-amiloide, gerando fragmentos solúveis e inofensivos — ou seja, ela destrói o peptídeo tóxico antes que ele exista. A via amiloidogênica, patológica, utiliza duas outras enzimas em sequência, a beta-secretase e depois a gama-secretase, que cortam em pontos diferentes e preservam intacta a sequência do peptídeo beta-amiloide, especialmente a forma de quarenta e dois aminoácidos, que é a mais hidrofóbica e a mais propensa a se agregar.

Esse peptídeo começa então a se acumular no espaço extracelular, primeiro como oligômeros solúveis — que já são a forma mais tóxica para a sinapse, por interferirem diretamente na neurotransmissão glutamatérgica e na plasticidade — e depois como placas insolúveis, os agregados fibrilares que dão nome à doença desde a sua descrição original. Vale registrar um ponto que costuma confundir: a quantidade de placas visíveis não se correlaciona bem com a gravidade clínica, e há idosos com carga alta de placas e cognição normal. É um dos argumentos mais fortes a favor de que o dano é feito pelos oligômeros solúveis e pela cascata que eles disparam, e não pela placa madura em si — que talvez seja, em parte, um depósito de sequestro.

Paralelamente a esse processo extracelular, ocorre um segundo evento patológico, dessa vez dentro do próprio neurônio, envolvendo a proteína tau, normalmente responsável por estabilizar os microtúbulos do citoesqueleto axonal, funcionando como uma espécie de dormente que mantém os trilhos do transporte axonal alinhados e rígidos. Na doença, a tau sofre hiperfosforilação, perde a afinidade pelo microtúbulo e se solta dele; os microtúbulos perdem a estabilidade estrutural e o transporte axonal, que depende deles para levar organelas e proteínas do corpo celular até a sinapse, entra em colapso progressivo. A tau solta e hiperfosforilada ainda se agrega dentro do citoplasma formando os emaranhados neurofibrilares, o segundo marco histopatológico clássico.

Existe hoje um entendimento razoavelmente consistente de que o acúmulo de amiloide extracelular é o gatilho inicial da cascata, mas que é o acúmulo de tau intracelular que se correlaciona mais diretamente com a morte neuronal e com a gravidade clínica. Esse detalhe é relevante para entender por que terapias puramente anti-amiloide, como o lecanemabe já comentado em 10.3, têm benefício clínico ainda modesto: elas atacam o gatilho, e não

necessariamente o processo já em curso rio abaixo. É também o motivo pelo qual boa parte do desenvolvimento farmacológico atual migrou para alvos ligados à tau e à neuroinflamação.

APROFUNDANDO *A hipótese amiloide sob escrutínio: o que sustenta, o que a desafia*

Poucas hipóteses em medicina foram tão dominantes e tão contestadas, e conhecer os dois lados vale mais do que decorar a versão de manual.

O que sustenta a hipótese. Primeiro, e é o argumento mais forte, a genética das formas de início precoce: mutações em três genes causam doença de Alzheimer autossômica dominante — o da própria proteína precursora amiloide e os de duas presenilinas, que são o componente catalítico da gama-secretase. Todas as mutações conhecidas empurram na mesma direção, aumentando a produção total de beta-amiloide ou a proporção da forma de quarenta e dois aminoácidos. Segundo, a trissomia do cromossomo vinte e um: o gene da proteína precursora fica nesse cromossomo, e portadores de síndrome de Down desenvolvem patologia de Alzheimer praticamente universal a partir da quarta década — uma dose gênica a mais, décadas a menos de latência. Terceiro, existe uma mutação islandesa protetora, que reduz a clivagem pela beta-secretase e se associa a menor risco de demência e a melhor cognição na velhice. Quarto, a sequência temporal dos biomarcadores: o amiloide se altera primeiro, a tau depois, a atrofia depois, o sintoma por último, com décadas de intervalo.

O que a desafia. Primeiro, a dissociação entre carga de placa e clínica, já mencionada. Segundo, o cemitério de ensaios clínicos: inibidores de gama-secretase que pioraram os pacientes, inibidores de beta-secretase que falharam, e uma longa série de anticorpos sem efeito clínico — só recentemente com resultados positivos, e de magnitude modesta. Terceiro, o fato de que a esmagadora maioria dos casos é esporádica e tardia, e extrapolar dela a biologia das formas genéticas raras pode ser um erro de categoria. Quarto, a evidência crescente de que a doença esporádica é tanto um problema de depuração quanto de produção, envolvendo micróglia, astrócitos, sistema glinfático, drenagem perivascular e sono.

Como conciliar. A leitura mais aceita hoje é a de uma cascata com janela: o amiloide é necessário para iniciar, mas insuficiente para explicar a progressão, e uma vez que a taupatia se dissemina e a neuroinflamação se autossustenta, remover amiloide deixa de mudar o curso. Se essa leitura estiver certa, a implicação prática é decisiva e já orienta os ensaios em andamento — tratar antes do sintoma, na fase pré-clínica, em pessoas identificadas por biomarcador. É a mesma lógica de tratar hipertensão antes do acidente vascular, e não depois.

Genética e fatores de risco

Vale distinguir dois cenários genéticos completamente diferentes, porque a conversa com a família muda por completo. As formas autossômicas dominantes, causadas por mutações na proteína precursora amiloide ou nas presenilinas, respondem por uma fração muito pequena do total, têm início tipicamente antes dos sessenta e cinco anos, frequentemente na quarta ou quinta década, e uma história familiar marcante ao longo de gerações, com transmissão vertical. Nelas, o aconselhamento genético e o teste preditivo são discussões reais.

Já o alelo APOE4 é um fator de risco, e não um gene causal. O gene codifica uma apolipoproteína envolvida no transporte de colesterol e de lipídios no sistema nervoso central, e a isoforma quatro reduz a eficiência com que a micróglia e os astrócitos depuram o peptídeo beta-amiloide do espaço extracelular, além de se associar a maior deposição vascular de amiloide. Carregar uma cópia aumenta substancialmente o risco e antecipa a idade de início; carregar duas

aumenta mais. Mas o ponto que precisa ficar absolutamente claro é que muitas pessoas com o alelo nunca desenvolvem a doença e muitas pessoas sem ele desenvolvem — razão pela qual o teste não é recomendado como triagem populacional nem como diagnóstico. Ele entrou na prática por outra porta, já discutida em 10.3: a estratificação de risco de ARIA antes de iniciar anticorpo anti-amiloide.

Braak, e por que os sintomas aparecem nessa ordem

A progressão anatômica segue um padrão notavelmente previsível, conhecido como estadiamento de Braak, e é esse padrão espacial que explica a sequência clínica. As primeiras estruturas afetadas são o córtex entorrinal e o hipocampo, no lobo temporal medial — exatamente as estruturas discutidas no capítulo 1 como o portão de entrada para a formação de novas memórias episódicas.

Isso explica por que o primeiro sintoma do Alzheimer típico é quase sempre um déficit de memória anterógrada: o paciente lembra perfeitamente eventos antigos, consolidados há décadas em redes corticais distribuídas, mas não consegue formar e reter memórias novas. Ele repete a mesma pergunta minutos depois de já ter recebido a resposta, esquece compromissos recentes, perde objetos com frequência crescente. Note a assimetria fundamental: a memória remota está preservada porque ela não depende mais do hipocampo, tendo sido transferida ao longo dos anos para o neocórtex — é o processo de consolidação sistêmica. O paciente que conta em detalhes a própria infância e não lembra do almoço não está fingindo nem sendo seletivo; ele está exibindo, com precisão, a anatomia da sua doença.

Somente depois dessa fase inicial a patologia se espalha para estruturas límbicas adjacentes e, progressivamente, para o córtex de associação temporal, parietal e frontal — e é então que surgem os outros domínios: afasia, com dificuldade progressiva de encontrar palavras e de nomear; apraxia, com perda da capacidade de executar sequências motoras aprendidas mesmo com força e coordenação preservadas; e desorientação visuoespacial, com dificuldade em ambientes antes familiares. Apenas nas fases mais avançadas as áreas motoras e sensoriais primárias são comprometidas, o que explica por que um paciente com Alzheimer avançado ainda caminha e se movimenta razoavelmente bem por bastante tempo, mesmo já profundamente incapaz de reconhecer familiares ou de se comunicar.

Existe ainda o componente colinérgico já antecipado no capítulo 10: os neurônios colinérgicos do núcleo basal de Meynert, principal fonte de acetilcolina para o córtex e para o hipocampo, degeneram precocemente e de forma desproporcional, o que justifica tanto o uso terapêutico dos inibidores da acetilcolinesterase quanto a correlação razoável entre déficit colinérgico e gravidade dos sintomas.

Os três estágios funcionais

Estruturalmente, tudo isso se traduz em atrofia cortical progressiva, visível primeiro no hipocampo e no lobo temporal medial e depois de forma mais difusa, acompanhada de alargamento compensatório de ventrículos e sulcos. Clinicamente, é útil pensar em três estágios funcionais amplos — não porque exista um corte biológico abrupto, mas porque isso orienta as conversas com a família sobre prognóstico e cuidado.

No estágio leve, o paciente mantém boa parte da independência, mas já comete erros perceptíveis em tarefas complexas: esquece compromissos, tem dificuldade crescente em

administrar finanças ou medicações, repete perguntas, e a família costuma minimizar isso como esquecimento normal da idade por um bom tempo antes de procurar avaliação. É também a fase em que decisões importantes ainda podem ser tomadas pelo próprio paciente, e por isso a fase em que se deve conversar sobre diretivas, sobre finanças e sobre direção de veículo.

No estágio moderado, a independência para atividades instrumentais já está claramente perdida: o paciente precisa de supervisão para se vestir adequadamente, cozinhar com segurança ou sair sozinho, e surgem alterações comportamentais associadas, como irritabilidade, desconfiança, delírios de roubo, apatia e inversão do ritmo de sono. É a fase de maior sobrecarga do cuidador e a que mais frequentemente motiva institucionalização.

No estágio grave, mesmo as atividades básicas de autocuidado dependem de assistência integral, a comunicação verbal se reduz a poucas palavras ou desaparece, surgem rigidez, contraturas e disfagia. É nessa fase que complicações sistêmicas relacionadas à imobilidade e à disfagia — com a pneumonia aspirativa à frente — se tornam a causa mais comum de óbito, e não a doença neurológica em si. Vale registrar aqui, porque é uma decisão prática frequente e mal compreendida: a evidência disponível não mostra que a alimentação por sonda em demência avançada prolongue a vida, previna aspiração ou melhore a cicatrização de úlceras, e a alimentação cuidadosa por via oral é a alternativa recomendada — uma conversa difícil que se conduz melhor quando começou cedo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As apresentações atípicas: quando o Alzheimer não começa pela memória*

Uma parcela relevante dos casos, sobretudo os de início antes dos sessenta e cinco anos, não abre com déficit de memória — e é justamente nesses que o diagnóstico demora anos, porque o paciente passa antes por outros especialistas.

Atrofia cortical posterior. A patologia começa nas regiões occipitoparietais em vez do temporal medial. O paciente se queixa de visão, e vai ao oftalmologista, que encontra olhos normais. Ele não consegue ler uma linha inteira, não acha o objeto que está na sua frente, não consegue estacionar o carro nem descer escada com segurança, erra ao alcançar objetos. Ao exame aparecem os componentes da síndrome de Balint — simultanagnosia, ataxia óptica e apraxia do olhar — e da síndrome de Gerstmann: agrafia, acalculia, agnosia digital e confusão direita-esquerda. A memória está relativamente preservada no início, e é isso que despista.

Variante logopênica de afasia progressiva primária. A queixa é de linguagem: pausas frequentes para encontrar palavras, dificuldade de repetir frases longas, discurso lentificado e com erros fonológicos, mas com gramática e compreensão de palavras isoladas preservadas. Diferentemente das outras afasias progressivas, esta tem, na maioria dos casos, patologia de Alzheimer por trás.

Variante frontal ou disexecutiva. Predomínio de alteração de comportamento e de função executiva, imitando demência frontotemporal, com memória menos comprometida do que se esperaria.

Alzheimer de início precoce em geral. Antes dos sessenta e cinco anos, a apresentação é mais frequentemente atípica, a progressão tende a ser mais rápida, e o impacto social é maior porque o paciente está em plena vida laboral e financeira. É também o grupo em que faz sentido investigar história familiar de padrão dominante.

A lição prática que atravessa as quatro: diante de um adulto de meia-idade com queixa visual, de linguagem ou de comportamento sem explicação, e com exames estruturais iniciais pouco alterados, a doença de Alzheimer precisa estar na lista — e os biomarcadores resolvem a dúvida.

Biomarcadores e diagnóstico

Embora a confirmação histopatológica definitiva só exista post-mortem, hoje é possível inferir a presença da patologia em vida com elevada confiança em contextos apropriados, quando se utilizam biomarcadores validados, e a lógica dos biomarcadores é elegante porque cada um reflete diretamente um dos mecanismos descritos.

No líquor, o peptídeo beta-amiloide de quarenta e dois aminoácidos tende a cair conforme mais amiloide fica retido nas placas cerebrais e menos circula livremente — uma queda que é contraintuitiva à primeira vista e que faz todo sentido quando se entende que o líquor mede o que sobra, e não o que se depositou. A razão entre as formas de quarenta e dois e quarenta aminoácidos é mais robusta que o valor isolado, porque corrige variações individuais de produção total. Em paralelo, a tau total, marcador inespecífico de dano axonal, e a tau fosforilada, específica da doença, tendem a subir.

Na tomografia por emissão de pósitrons, marcadores que se ligam especificamente às placas amiloides ou aos emaranhados de tau permitem visualizar a distribuição espacial dessas proteínas ainda em vida. E, mais recentemente, marcadores plasmáticos — sobretudo formas específicas de tau fosforilada dosadas no sangue — podem ter elevada acurácia em populações e ensaios validados, mas seu uso exige limiares, contexto clínico e confirmação conforme o cenário; não são testes universais nem substituem automaticamente avaliação especializada e biomarcadores estabelecidos.

Critérios de 2024: a atualização do grupo de trabalho da Alzheimer's Association integra biomarcadores de amiloide, tau e alguns testes plasmáticos validados à definição biológica da doença; essa estrutura não equivale, por si, a um roteiro de rastreamento indiscriminado de pessoas assintomáticas. A interpretação deve considerar a probabilidade pré-teste, o desempenho do método e as implicações clínicas e éticas (JACK et al., 2024).

Esse conjunto deu origem a um modo novo de classificar a doença, em que se descreve separadamente a presença de amiloide, de tau e de neurodegeneração, com o quadro clínico registrado à parte. A vantagem conceitual é grande: separa a biologia da síndrome, e permite dizer com precisão que uma pessoa tem patologia de Alzheimer sem demência, ou demência sem patologia de Alzheimer. A ressalva prática também é grande, e merece ser dita a estudantes: biomarcador positivo em pessoa cognitivamente normal indica risco, e não doença clínica, e essa distinção precisa ser manejada com muito cuidado na conversa com o paciente.

DEMÊNCIA VASCULAR

É a segunda causa mais comum de demência e, conceitualmente, a mais direta de entender, porque não existe aqui uma proteína anômala se acumulando lentamente: existe tecido cerebral que morreu ou que está cronicamente mal perfundido, e função cognitiva que dependia desse tecido. Já construímos praticamente toda a base fisiopatológica necessária nos capítulos 2 e 10,

de modo que aqui vamos nos concentrar em como esses mesmos mecanismos, quando repetidos ou cronificados, geram um quadro demencial.

Demência por múltiplos infartos

No primeiro padrão, também chamado de demência multi-infarto, o paciente sofre uma sucessão de acidentes vasculares isquêmicos, muitas vezes pequenos e clinicamente silenciosos isoladamente, cada um destruindo uma porção específica de tecido cortical ou subcortical. O dano é cumulativo e, classicamente, apresenta progressão em degraus: um platô relativamente estável interrompido por uma queda funcional abrupta a cada novo evento — um padrão temporal que contrasta diretamente com o declínio lento e contínuo do Alzheimer.

Os déficits específicos dependem de qual território foi afetado a cada evento, o que explica por que essa forma costuma vir acompanhada de sinais neurológicos focais: um episódio de fraqueza em um membro, uma alteração de campo visual, um déficit de linguagem localizado, uma assimetria de reflexos, um sinal de Babinski unilateral. São achados que praticamente não existem no Alzheimer típico, ao menos nas fases iniciais, e por isso o exame neurológico completo — e não apenas o teste cognitivo — é parte obrigatória da avaliação de qualquer demência.

Demência vascular subcortical

O segundo padrão, talvez ainda mais relevante na prática geriátrica, é a demência vascular subcortical, conhecida como doença de Binswanger quando o comprometimento da substância branca é extenso e difuso. Aqui o mecanismo não é a oclusão de um grande vaso, e sim a doença crônica de pequenos vasos: arteríolas penetrantes profundas que sofrem lipo-hialinose, um espessamento progressivo e degenerativo da parede associado cronicamente à hipertensão arterial mal controlada e ao diabetes.

Essas arteríolas irrigam justamente a substância branca profunda e os núcleos da base, de modo que a sua disfunção crônica gera um padrão difuso de isquemia subclínica e desmielinização periventricular, visível na imagem como hipersinal extenso e simétrico. Clinicamente, o quadro se comporta exatamente como o padrão subcortical descrito na introdução: bradifrenia, disfunção executiva proeminente com relativa preservação da memória declarativa nas fases iniciais, apatia marcante, labilidade emocional — que em alguns casos chega ao afeto pseudobulbar, com choro ou riso desencadeados por estímulos banais e desproporcionais ao sentimento —, e um componente motor característico.

Esse componente motor é a marcha magnética: passos pequenos e arrastados, base alargada, dificuldade de iniciar a marcha e de girar, com os pés parecendo colados ao chão. Ela se assemelha à marcha parkinsoniana, mas sem tremor de repouso, e tem uma particularidade que merece nome — o parkinsonismo de metade inferior, em que o comprometimento é evidente nas pernas e discreto nos braços, que continuam balançando durante a marcha. Isso reflete a desconexão entre o córtex frontal e os circuitos motores subcorticais causada pela desmielinização difusa, e não a degeneração nigroestriatal; é justamente por isso que esses pacientes não respondem à levodopa. Some-se a urgência e a incontinência urinária precoces, e note-se o quanto essa tríade se aproxima da hidrocefalia de pressão normal — um diagnóstico diferencial que discutiremos adiante e que não é trivial.

Infarto estratégico

Existe ainda um terceiro padrão, menos comum mas didaticamente importante, chamado demência por infarto estratégico, no qual um único evento isquêmico, muitas vezes pequeno em volume, é suficiente para gerar um quadro demencial abrupto e completo — não pela quantidade de tecido perdido, mas pela função crítica da região atingida.

Os exemplos valem ser conhecidos porque cada um produz uma síndrome reconhecível. O infarto talâmico paramediano bilateral, decorrente da oclusão de uma artéria de Percheron, produz sonolência intensa, amnésia grave e alteração de comportamento, e é frequentemente confundido com intoxicação ou com quadro psiquiátrico. O infarto do giro angular no hemisfério dominante produz um quadro que imita Alzheimer, com afasia fluente, agrafia, acalculia e desorientação. O infarto do núcleo caudado produz apatia profunda ou, ao contrário, desinibição. E o infarto do território da artéria cerebral anterior bilateral produz mutismo acinético e abulia.

É um bom lembrete de que, em neurologia, o tamanho da lesão importa menos do que a posição dela dentro do circuito — princípio que atravessa o livro inteiro e que aqui aparece na sua forma mais pura.

APROFUNDANDO *A substância branca não é um espaço vazio: o que a doença de pequenos vasos realmente faz*

Hipersinal periventricular na ressonância é provavelmente o achado mais banalizado da neurorradiologia — descrito como alterações inespecíficas da idade e frequentemente ignorado. Vale entender o que está acontecendo ali, porque o significado clínico é real.

A parede arteriolar. A lipo-hialinose é o acúmulo de material hialino e lipídico na parede das arteríolas penetrantes, que perdem musculatura lisa e ganham rigidez. Duas consequências se somam: o lúmen estreita, reduzindo o fluxo basal; e a parede rígida perde a capacidade de dilatar, ou seja, perde autorregulação. O território passa a viver com pouca reserva e sem capacidade de compensar quedas de pressão.

A anatomia desfavorável. As arteríolas penetrantes são vasos terminais, longos e finos, sem anastomose relevante. A substância branca profunda periventricular é, portanto, uma zona limítrofe entre territórios de perfuração — a mesma vulnerabilidade que vimos no prematuro, no capítulo 9, agora por outra causa.

O que se perde. Não são neurônios, são axônios mielinizados e oligodendrócitos. E os axônios que atravessam a substância branca profunda são, em boa parte, os feixes longos de associação frontal e os feixes frontoestriatais — exatamente as conexões que sustentam função executiva, velocidade de processamento, marcha e controle esfincteriano.

Por que o sintoma é o que é. Uma doença que corta conexões produz uma síndrome de desconexão: o córtex está lá, os núcleos estão lá, mas eles não conversam com a velocidade e a densidade necessárias. Daí a lentificação, a apatia, a dificuldade de alternar tarefas, a marcha travada e a urgência urinária — todos sintomas frontais produzidos por lesão que não está no córtex frontal.

O que agrava, e onde intervir. Hipertensão, sobretudo a variabilidade e o descenso noturno ausente; diabetes; tabagismo; apneia obstrutiva do sono, que produz picos hipóxicos e hipertensivos noturnos; e a homocisteína elevada, seja por deficiência de folato ou de vitamina B12, seja por outras causas, que promove disfunção endotelial direta e estado pró-trombótico

crônico. O tratamento da demência vascular é, em essência, o tratamento desses fatores — e é a única demência em que a prevenção secundária tem impacto direto e demonstrável sobre a progressão.

E um registro final que vale para o raciocínio diferencial: quando a doença de pequenos vasos aparece em paciente jovem, sem fatores de risco, ou com micro-hemorragias em distribuição característica, é hora de pensar em causas genéticas, como o CADASIL, e em angiopatia amiloide — assunto que retomamos no capítulo 15.

DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

Se o Alzheimer nasce do acúmulo extracelular de amiloide e intracelular de tau, esta nasce do acúmulo intraneuronal de alfa-sinucleína, uma proteína pré-sináptica que, ao se agregar, forma as inclusões descritas por Lewy. A distribuição dessas inclusões é o que define a síndrome: quando predominam no tronco encefálico e na substância negra, o quadro é motor e chamamos de doença de Parkinson; quando se disseminam precocemente pelo córtex límbico e neocortical, o quadro é cognitivo e psiquiátrico desde o início.

Os quatro achados centrais

O que torna essa demência clinicamente distinta, e frequentemente mal diagnosticada, é a combinação de quatro achados que raramente aparecem juntos em outra doença.

O primeiro é a flutuação cognitiva, e ela é diferente da flutuação do delirium por ser espontânea, sem causa aguda identificável, e por se repetir ao longo de meses. O paciente tem horas ou dias de lucidez razoável alternando com períodos de confusão, olhar fixo, sonolência diurna excessiva e episódios em que parece desligado do ambiente. A família descreve isso melhor do que qualquer teste: "tem dias em que ele está o mesmo de sempre, e tem dias em que ele não está aqui".

O segundo são as alucinações visuais recorrentes e bem formadas, tipicamente de pessoas, crianças ou animais, muitas vezes vívidas e detalhadas, e frequentemente sem componente persecutório no início — o paciente as descreve com naturalidade e pode até ter crítica preservada. Elas surgem cedo no curso da doença, o que as diferencia das alucinações do Alzheimer, que aparecem tarde, e das alucinações induzidas por fármaco dopaminérgico na doença de Parkinson.

O terceiro é o parkinsonismo espontâneo, que costuma ser simétrico, com rigidez e bradicinesia mais proeminentes do que o tremor de repouso, e com instabilidade postural e quedas precoces.

E o quarto, que é o mais específico e o mais precocemente detectável, é o transtorno comportamental do sono REM: o paciente atua os sonhos, fala, grita, chuta, soca e às vezes se machuca ou machuca o parceiro de cama. O mecanismo é a perda da atonia fisiológica do sono REM, por degeneração dos núcleos do tronco encefálico responsáveis por essa inibição — e o achado é notável porque pode preceder a demência e o parkinsonismo em anos ou décadas, funcionando como um dos marcadores prodrômicos mais confiáveis das sinucleinopatias. Perguntar sobre isso, e perguntar ao parceiro de cama, é um dos gestos de maior rendimento de toda a anamnese.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Reconhecer corpos de Lewy é uma decisão de segurança, e não de nomenclatura*

Nomear corretamente esta demência não é exercício acadêmico: é o que impede uma iatrogenia grave e o que abre a porta para tratamentos que funcionam melhor aqui do que em qualquer outra demência.

O que muda para pior se o diagnóstico não é feito. A hipersensibilidade a antipsicóticos, detalhada em 10.3, pode produzir rigidez extrema, disautonomia e rebaixamento com dose terapêutica habitual. Anticolinérgicos, incluindo os prescritos para incontinência, pioram dramaticamente a cognição e as alucinações. E a interpretação errada das alucinações como quadro psiquiátrico primário leva justamente à prescrição que não se deve fazer.

O que muda para melhor. Os inibidores de acetilcolinesterase funcionam melhor aqui do que no Alzheimer, com efeito não só sobre a cognição, mas sobre as alucinações e sobre a flutuação — o déficit colinérgico nesta doença é ainda mais profundo. A levodopa pode ajudar o componente motor, em doses menores e com titulação cuidadosa, aceitando algum agravamento das alucinações como custo. O transtorno comportamental do sono REM responde a melatonina em dose alta e, se necessário, a clonazepam em dose baixa, com atenção ao risco de quedas — e, antes de qualquer fármaco, à segurança do quarto, retirando móveis com quina, colchão no chão e camas separadas quando necessário.

O que também merece atenção. A disautonomia é proeminente e frequentemente subtratada: hipotensão ortostática, que causa quedas e é agravada por todo o resto da prescrição; constipação, que costuma anteceder tudo em anos; disfunção urinária; e sialorreia. Medir a pressão deitado e em pé em toda consulta é obrigatório nesta doença.

A distinção com a demência da doença de Parkinson é, na prática, arbitrária e temporal: convenciona-se chamar de demência com corpos de Lewy quando a cognição se compromete antes ou até cerca de um ano após o início do parkinsonismo, e de demência da doença de Parkinson quando ela aparece anos depois de um parkinsonismo bem estabelecido. Ambas compartilham a mesma proteína e representam, na visão mais aceita, dois pontos de um mesmo espectro. A convenção existe por razões de pesquisa; à beira do leito, o manejo é praticamente o mesmo.

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

Diferentemente das três anteriores, a demência frontotemporal não é uma entidade única, e sim um grupo de doenças com patologias moleculares distintas — algumas com acúmulo de tau, outras de uma proteína chamada TDP-43, outras de FUS — que compartilham a topografia da degeneração: os lobos frontal e temporal anterior.

Dois pontos gerais valem ser reforçados antes das apresentações clínicas. O primeiro é a idade: esta é, entre as demências degenerativas, a de início mais precoce, com pico entre os quarenta e cinco e os sessenta e cinco anos, o que faz dela a principal causa de demência em pacientes com menos de sessenta e cinco anos, ao lado do Alzheimer de início precoce. O segundo é a carga genética: uma fração substancial dos casos tem história familiar, com mutações identificáveis em alguns genes bem estabelecidos, e um deles é o mesmo associado a formas familiares de esclerose lateral amiotrófica — o que não é coincidência, e sim expressão de um espectro contínuo entre as duas doenças.

A variante comportamental

Na variante comportamental, a degeneração predomina no córtex pré-frontal, sobretudo nas porções orbitofrontal e medial, e o quadro resultante é dramático e frequentemente confundido, por meses ou anos, com um transtorno psiquiátrico primário — depressão, mania, transtorno bipolar de início tardio ou crise existencial de meia-idade.

Os elementos que compõem o quadro são reconhecíveis quando se sabe procurá-los. Desinibição social, com comentários inapropriados, familiaridade excessiva com estranhos, perda de pudor, impulsividade e, por vezes, pequenos delitos e infrações de trânsito. Apatia e perda de iniciativa, que podem ser o achado dominante e que fazem o diagnóstico de depressão parecer óbvio — a diferença é que aqui não há tristeza subjetiva nem sofrimento com o próprio estado. Perda de empatia, com indiferença ao sofrimento alheio, frieza em situações que antes comoviam, e perda de interesse pelas pessoas próximas, que costuma ser o sintoma mais doloroso para a família. Comportamentos perseverativos, estereotipados e ritualísticos, com rotinas rígidas, colecionismo, repetição de frases e de gestos. Hiperoralidade e mudança alimentar, com preferência marcante por doces, aumento do consumo, ingestão de itens não alimentares e alcoolismo de início tardio. E perda precoce de crítica, com o paciente firmemente convencido de que nada mudou.

O ponto crucial para diferenciar do Alzheimer é que, nessa variante, a memória episódica e a orientação estão relativamente preservadas nas fases iniciais — o paciente sabe que dia é, sabe onde está, lembra do que aconteceu ontem, e mesmo assim está profundamente doente. A testagem cognitiva de rotina pode vir quase normal, e é por isso que confiar apenas no escore de um teste de rastreio faz perder o diagnóstico. O que falha são a função executiva e o comportamento social, e é a entrevista com o acompanhante que revela isso.

As afasias progressivas primárias

A segunda grande variante é a afasia progressiva primária, decorrente da degeneração predominante de regiões da linguagem, e ela se subdivide em três formas cuja distinção vale conhecer porque cada uma aponta para uma patologia diferente.

Na variante não fluente ou agramática, a degeneração predomina no giro frontal inferior esquerdo, ou seja, na região de Broca e adjacências. O discurso é laborioso, hesitante, com erros de produção de fonemas e com perda da gramática — o paciente omite artigos e preposições e produz frases telegráficas —, e a compreensão de palavras isoladas está preservada, enquanto a de frases sintaticamente complexas se compromete. Apraxia de fala frequentemente acompanha. A patologia subjacente costuma ser uma taupatia, e há sobreposição clínica com a paralisia supranuclear progressiva e com a degeneração corticobasal.

Na variante semântica, a degeneração predomina no polo temporal anterior, tipicamente à esquerda. O discurso é fluente, gramaticalmente correto e abundante, mas esvaziado de conteúdo: o paciente fala bastante e diz pouco, substituindo palavras específicas por genéricas — "aquela coisa", "aquilo lá". O déficit central é a perda do conhecimento conceitual, e não apenas do nome: perguntado o que é um garfo, ele não sabe; mostrado um garfo, não o reconhece. É um déficit amodal, e essa é a chave diagnóstica. Quando a atrofia é predominantemente à direita, o quadro se apresenta como prosopagnosia progressiva, com perda do reconhecimento de rostos familiares, e com alterações de comportamento e de empatia. A patologia subjacente costuma ser TDP-43.

E na variante logopênica, já mencionada na seção sobre Alzheimer, a degeneração predomina na junção temporoparietal esquerda, com pausas para encontrar palavras, erros fonológicos e dificuldade de repetir frases longas por comprometimento da memória de trabalho verbal, mantendo gramática e compreensão de palavras isoladas — e a patologia subjacente é, na maioria dos casos, doença de Alzheimer.

Em todas as variantes, assim como na comportamental, a memória episódica costuma se preservar relativamente por mais tempo. E vale registrar como conexão para os capítulos seguintes que uma parcela desses pacientes desenvolve, ao longo do curso, sinais de doença do neurônio motor — fasciculações, atrofia, disartria e disfagia —, configurando a sobreposição com a esclerose lateral amiotrófica, cuja presença piora substancialmente o prognóstico e que precisa ser procurada ativamente no exame de todo paciente com essa síndrome.

Do ponto de vista terapêutico, o que vale reter é o que não fazer: os inibidores de acetilcolinesterase não têm benefício demonstrado e podem piorar a agitação, porque o déficit predominante aqui não é colinérgico. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina ajudam nos sintomas comportamentais, sobretudo na desinibição, na compulsão alimentar e nos comportamentos ritualísticos. E boa parte do manejo é ambiental e orientado ao cuidador, com atenção precoce a questões práticas que essa doença impõe mais do que qualquer outra pela idade dos pacientes: capacidade civil, gestão financeira, direção de veículos e proteção patrimonial da família.

OS PARKINSONISMOS ATÍPICOS E A DEMÊNCIA

Existe um grupo de doenças degenerativas que combina parkinsonismo e demência e que costuma ser mal conhecido pelo estudante, apesar de ser causa frequente de erro diagnóstico: são pacientes rotulados por anos como portadores de doença de Parkinson que não respondem à levodopa, ou como portadores de Alzheimer que caem demais. Reconhecê-los importa porque o prognóstico, as complicações e as prioridades de cuidado são diferentes.

Paralisia supranuclear progressiva

É a mais comum dos parkinsonismos atípicos e a que tem os sinais mais reconhecíveis. A patologia é uma taupatia, com acúmulo de tau de quatro repetições em núcleos do tronco encefálico, nos núcleos da base e no córtex frontal.

Três achados definem o quadro. O primeiro é a instabilidade postural precoce, com quedas nos primeiros meses a um ano de doença — e são quedas características, para trás, sem tentativa de proteção, muitas vezes descritas pela família como se ele tivesse sido empurrado. Um paciente que cai muito no primeiro ano de um parkinsonismo praticamente não tem doença de Parkinson. O segundo é a paralisia supranuclear do olhar, inicialmente para baixo, que produz a queixa de tropeçar em degraus, derramar comida e não achar o que está no prato; ela é supranuclear, o que significa que o problema está acima dos núcleos oculomotores — e a prova disso, feita à beira do leito, é a manobra oculocefálica, que consegue mover os olhos na direção que o paciente não move voluntariamente. Antes da paralisia franca, aparecem lentificação das sacadas verticais e sacadas de onda quadrada, que são pequenas oscilações involuntárias durante a fixação. O terceiro é o padrão de rigidez axial predominante, com o pescoço em extensão, o chamado retrocolo, e com face de espanto pela retração palpebral, redução da frequência de piscar e sulcos frontais marcados.

Cognitivamente, o perfil é frontal e subcortical, com apatia intensa, lentificação, perda de fluência verbal desproporcional e sinais de liberação frontal, incluindo a impersistência motora e o sinal do aplauso, em que o paciente, instruído a bater palmas três vezes, continua batendo. A disartria e a disfagia são precoces e determinam o prognóstico. A resposta à levodopa é ausente ou mínima e transitória, e na imagem aparece a atrofia do mesencéfalo, com o achado descrito como sinal do beija-flor no corte sagital.

Degeneração corticobasal

Também uma taupatia, caracteriza-se por assimetria marcante e persistente. O paciente apresenta rigidez, distonia e mioclonias em um membro, tipicamente o braço, associadas a apraxia — a incapacidade de executar um gesto aprendido com força e sensibilidade preservadas — e a alterações sensitivas corticais, com falha na discriminação de dois pontos, na grafestesia e na estereognosia. O achado mais impressionante e mais lembrado é o fenômeno do membro alienígena, em que o braço executa movimentos que o paciente reconhece como não intencionais e por vezes tenta conter com a outra mão. Cognitivamente, aparecem afasia não fluente, disfunção executiva e apraxia bilateral. Vale registrar a lição conceitual: a mesma patologia molecular pode se apresentar como síndrome cortical, como afasia progressiva ou como parkinsonismo, e o rótulo clínico e o rótulo patológico não se correspondem um a um.

Atrofia de múltiplos sistemas

É uma sinucleinopatia, como a doença de Parkinson e a demência com corpos de Lewy, mas com a alfa-sinucleína acumulando-se preferencialmente dentro dos oligodendrócitos, e não dos neurônios — uma diferença celular que produz uma doença clinicamente distinta. Ela combina, em proporções variáveis, parkinsonismo pouco responsivo à levodopa, ataxia cerebelar e, sobretudo, disautonomia grave e precoce: hipotensão ortostática sintomática, com síncopes, e disfunção urogenital, com retenção, incontinência e disfunção erétil que frequentemente antecede tudo em anos. Estridor laríngeo noturno é um achado característico e potencialmente fatal, que exige avaliação específica. A demência franca é menos proeminente do que nas anteriores, e a sua presença marcante deve fazer questionar o diagnóstico.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Um parkinsonismo que não é doença de Parkinson: as bandeiras vermelhas*

Diante de um paciente com parkinsonismo, existe uma lista curta de achados que devem interromper o raciocínio automático e levantar a hipótese de parkinsonismo atípico ou secundário. Vale conhecê-la, porque a diferença entre os diagnósticos muda expectativa, tratamento e planejamento de cuidado.

Ausência de resposta à levodopa em dose adequada e por tempo suficiente. É a bandeira mais importante. A doença de Parkinson responde, e responde bem, ao menos nos primeiros anos.

Simetria desde o início. A doença de Parkinson começa assimétrica e permanece assimétrica por anos.

Quedas no primeiro ano. Sugere paralisia supranuclear progressiva.

Disautonomia grave e precoce. Sugere atrofia de múltiplos sistemas — ou demência com corpos de Lewy, se houver alucinações e flutuação.

Demência precoce, alucinações precoces e flutuação cognitiva. Sugerem corpos de Lewy.

Alteração precoce do olhar vertical. Sugere paralisia supranuclear progressiva.

Apraxia, alteração sensitiva cortical e membro alienígena. Sugerem degeneração corticobasal.

Sinais piramidais e cerebelares associados. Sugerem atrofia de múltiplos sistemas ou causas secundárias.

Progressão rápida, com perda da marcha em poucos anos. Aponta para todos os atípicos e contra a doença de Parkinson.

Parkinsonismo de metade inferior, com marcha travada e braços normais. Sugere origem vascular ou hidrocefalia de pressão normal.

E, antes de tudo, a causa mais comum de parkinsonismo atípico na prática brasileira, que não é degenerativa: o parkinsonismo induzido por fármaco. Simétrico, subagudo, frequentemente com tremor postural e de repouso, em paciente que usa antipsicótico, metoclopramida, bromoprida, flunarizina ou cinarizina. Ele melhora com a suspensão, mas a melhora pode levar meses — e a persistência além disso sugere que o fármaco desmascarou uma degeneração que já estava em curso.

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON

Vale uma seção própria, porque a demência é hoje reconhecida como um desfecho esperado, e não excepcional, na doença de Parkinson de longa duração: estudos de seguimento prolongado mostram que a maioria dos pacientes desenvolve comprometimento cognitivo significativo ao longo de duas décadas de doença.

O perfil cognitivo é predominantemente subcortical e frontal: lentificação, disfunção executiva, comprometimento da atenção e alteração visuoespacial proeminente, com a memória falhando mais na recuperação do que na consolidação. Fatores de risco identificados incluem idade avançada ao diagnóstico, gravidade do parkinsonismo, subtipo com instabilidade postural e alteração de marcha em vez de tremor dominante, presença de transtorno comportamental do sono REM, alucinações e comprometimento cognitivo leve já detectável no início.

O manejo repete, em boa medida, o da demência com corpos de Lewy: a rivastigmina é a opção com melhor evidência; a lista de fármacos a evitar é a mesma, com destaque para os anticolinérgicos e os antipsicóticos típicos; e a simplificação da terapia dopaminérgica é frequentemente necessária, retirando primeiro os anticolinérgicos, depois a amantadina, depois os agonistas dopaminérgicos e os inibidores enzimáticos, e mantendo por último a levodopa, que é a que oferece melhor relação entre benefício motor e risco psiquiátrico.

ANALOGIA *O príon como uma semente de cristal*

A doença priônica é difícil de imaginar porque não há micro-organismo, não há material genético e, ainda assim, há transmissão. A imagem que resolve isso é a de uma solução supersaturada.

Imagine um copo com água e muito açúcar dissolvido, acima do ponto de saturação. A solução é instável mas permanece líquida, porque falta um ponto de partida para a cristalização. Basta jogar dentro um único cristal de açúcar para que, em minutos, toda a solução cristalize ao redor dele: o cristal não trouxe açúcar novo, ele apenas ofereceu o molde.

A proteína priônica normal está em uma situação análoga. Ela é estável na conformação em hélice alfa, mas existe uma conformação alternativa, em folha beta pregueada, que é termodinamicamente mais favorável e à qual ela não chega sozinha com facilidade. A proteína mal dobrada funciona como a semente de cristal: ao encostar em uma molécula normal, ela oferece o molde para o redobramento, e a molécula recém-convertida passa a converter outras. O crescimento é exponencial, e os agregados se fragmentam gerando novas sementes — o que acelera ainda mais a reação.

A analogia explica três características que de outro modo parecem arbitrárias. Explica a longa latência seguida de curso fulminante: a fase inicial de acumulação é lenta porque há poucas sementes, e a fase final é rápida porque o número de sementes cresce geometricamente. Explica a transmissibilidade sem ácido nucleico: transmite-se conformação, e não informação genética. E explica a resistência à esterilização convencional: calor e desinfetantes destroem ácidos nucleicos e desnaturam proteínas solúveis, mas o agregado em folha beta é justamente a forma mais estável e menos desnaturável que a proteína pode assumir.

Vale ainda o registro de que esse mecanismo de propagação por molde deixou de ser exclusividade dos príons. Há evidência crescente de que a tau, a alfa-sinucleína e o próprio beta-amiloide se propagam de célula a célula por um mecanismo conceitualmente semelhante, o que ajuda a explicar a progressão anatômica ordenada dessas doenças — o estadiamento de Braak, no Alzheimer, é exatamente o mapa de uma propagação por contiguidade sináptica. A diferença é que essas proteínas não são transmissíveis entre pessoas em condições naturais, e é importante dizer isso com clareza para não gerar alarme onde não cabe.

DEMÊNCIA NO ADULTO JOVEM: UMA LISTA DIFERENTE

Quando o paciente tem menos de sessenta e cinco anos, a lista de causas muda de forma substancial, a proporção de causas tratáveis é maior, e o custo de errar é mais alto, porque se trata de alguém em plena vida produtiva e frequentemente com filhos dependentes. Vale, por isso, uma seção específica.

As causas degenerativas mais frequentes nessa faixa são a doença de Alzheimer de início precoce, com a alta proporção de apresentações atípicas já discutida, e a demência frontotemporal, que aqui disputa o primeiro lugar. Somam-se a doença de Huntington, os parkinsonismos atípicos e as formas familiares de doença priônica.

As causas genéticas não degenerativas clássicas merecem menção pelo padrão reconhecível. O CADASIL é uma arteriopatia hereditária de pequenos vasos, de transmissão autossômica dominante, que se apresenta com enxaqueca com aura desde a juventude, acidentes vasculares subcorticais de repetição, alterações de humor e demência subcortical progressiva, com um padrão de hipersinal na substância branca que caracteristicamente acomete os polos temporais anteriores e a cápsula externa. As leucodistrofias de início adulto, com destaque para a adrenoleucodistrofia ligada ao X em mulheres portadoras e em formas de apresentação tardia, e para a leucodistrofia metacromática, combinam demência com sinais piramidais, alterações psiquiátricas e neuropatia. As doenças mitocondriais produzem demência associada a surdez, baixa estatura, miopatia, episódios semelhantes a acidente vascular que não respeitam território arterial, e história materna sugestiva. E a doença de Wilson, que é o exemplo mais importante do grupo porque é tratável, combina alterações psiquiátricas e cognitivas com distonia, tremor,

disartria, parkinsonismo, hepatopatia e o anel de Kayser-Fleischer — e deve ser lembrada em todo distúrbio de movimento com alteração comportamental abaixo dos quarenta anos.

As causas adquiridas na faixa jovem repetem a lista das reversíveis, com pesos diferentes: encefalites autoimunes e paraneoplásicas, neurossífilis, HIV, deficiências vitamínicas, alcoolismo, exposição ocupacional a solventes e a metais, sequela de traumatismo, e causas endocrinológicas.

A conduta prática que decorre disso é simples de enunciar: em demência abaixo dos sessenta e cinco anos, a investigação é sempre ampla, sempre inclui ressonância, análise do líquor e triagem metabólica, e frequentemente inclui pesquisa genética — e o encaminhamento a um serviço especializado é a regra, e não a exceção.

O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO REVISITADO: O QUE ESPERAR, E O QUE DIZER

Já discutimos os mecanismos no capítulo 10, e não vale repeti-los. Vale, porém, tratar de algo que raramente aparece nos livros: como falar sobre esses tratamentos com quem está do outro lado da mesa, porque expectativa mal calibrada é a principal causa de abandono do seguimento.

O que dizer sobre os inibidores de colinesterase. Eles não param a doença e não recuperam o que foi perdido. O efeito esperado é modesto e se manifesta mais como uma estabilização temporária do que como melhora perceptível, e a melhor forma de explicar isso é dizer que se espera que o paciente esteja, daqui a alguns meses, melhor do que estaria sem o tratamento — e não melhor do que está hoje. Vale antecipar os efeitos adversos, marcar retorno próximo, e combinar que se pesará o paciente em toda consulta. E vale explicar que a decisão de manter ou retirar em fases muito avançadas é individual, e que a retirada, quando feita, deve ser observada de perto, porque uma parcela dos pacientes piora e se beneficia da reintrodução.

O que dizer sobre a memantina. É bem tolerada, tem efeito mais perceptível sobre o comportamento e a funcionalidade do que sobre a memória, e faz sentido em fases moderada e grave, isolada ou associada.

O que dizer sobre os anticorpos anti-amiloide. Aqui a honestidade é obrigatória e o entusiasmo é inimigo: eles se aplicam apenas a pacientes em fase inicial com amiloide confirmado, o benefício demonstrado é estatisticamente real e clinicamente modesto, o tratamento é endovenoso e periódico, exige ressonâncias de acompanhamento, tem risco de efeito adverso relevante e disponibilidade e custo limitantes. Apresentá-los como cura é fazer um desserviço que se paga meses depois.

Atualização terapêutica e contexto brasileiro: ensaios como TRAILBLAZER-ALZ 2 (2023) sustentam benefício em fases iniciais específicas, com riscos que exigem seleção e vigilância; a indicação clínica deve ser separada da aprovação e do acesso em cada sistema de saúde. No Brasil, consulte a versão de 2025 do PCDT da Doença de Alzheimer para decisões vinculadas ao SUS, sem presumir que resultados de estudos internacionais impliquem incorporação automática (SIMS et al., 2023; BRASIL, 2025).

E o que dizer sobre o que não é medicamento, que costuma ser esquecido justamente por não ter bula: exercício físico regular tem, para cognição e comportamento em demência leve e moderada, evidência comparável à dos fármacos disponíveis; a reabilitação cognitiva orientada a tarefas do cotidiano é útil; a correção da audição muda a comunicação e o isolamento; e o tratamento da apneia do sono, da depressão e da dor melhora cognição de forma frequentemente

subestimada. Uma consulta que sai apenas com uma receita perdeu a maior parte do que tinha a oferecer.

ANALOGIA *A tau e os dormentes da ferrovia*

Vale uma imagem para a segunda proteína do Alzheimer, porque ela é menos intuitiva que a placa amiloide e é ela que se correlaciona com a morte neuronal.

Imagine o axônio como uma ferrovia que liga o corpo celular, onde tudo é fabricado, ao terminal sináptico, onde tudo é consumido, a uma distância que pode ser de milhares de vezes o diâmetro da célula. Os trilhos são os microtúbulos. Os trens são as proteínas motoras que carregam mitocôndrias, vesículas e enzimas nos dois sentidos. E os dormentes, que mantêm os trilhos alinhados, espaçados e estáveis, são as moléculas de tau.

A fosforilação da tau é o mecanismo normal de soltar e prender dormentes: uma ferrovia precisa de manutenção, e o citoesqueleto precisa ser remodelado quando o neurônio muda de forma ou cresce um novo prolongamento. O problema aparece quando a fosforilação deixa de ser regulada e se torna maciça — a hiperfosforilação. Os dormentes se soltam todos ao mesmo tempo.

A partir daí, dois danos acontecem em paralelo, e é importante entender que são dois. O primeiro é a perda de função: sem dormentes, os trilhos se desestabilizam e o transporte axonal colapsa. O terminal sináptico, que fica no fim da linha, deixa de receber mitocôndrias novas e vesículas, e é ele que morre primeiro — a sinapse se perde antes do neurônio, o que explica por que o déficit clínico começa antes de haver atrofia visível. O segundo é o ganho de função tóxica: a tau solta se agrega em filamentos que se acumulam no corpo celular, formando os emaranhados neurofibrilares, que ocupam espaço, interferem no tráfego intracelular e sobrevivem à morte do neurônio, permanecendo no tecido como emaranhados fantasmas.

A analogia rende ainda uma previsão que se confirma: se o problema é logístico e depende da distância, os neurônios com axônios mais longos e mais ramificados devem sofrer primeiro. É exatamente o que se observa, e é o mesmo princípio que discutimos no capítulo 10 para as neuropatias tóxicas — o axônio longo é sempre o elo frágil.

AS CAUSAS POTENCIALMENTE REVERSÍVEIS

Antes de percorrer as causas menos frequentes, vale dedicar uma seção às reversíveis, porque elas são a razão pela qual todo paciente com queixa cognitiva merece uma investigação mínima, mesmo quando o quadro parece obviamente degenerativo. Elas respondem por uma minoria dos casos, e a reversão completa é ainda mais rara do que se imaginava décadas atrás — mas a reversão parcial é frequente, e uma parcela da incapacidade de muitos pacientes com demência degenerativa vem justamente de uma dessas causas somada por cima.

A deficiência de vitamina B12 é a primeira da lista, e o seu mecanismo já foi construído no capítulo 5: ela compromete a metilação e a síntese de mielina, produzindo desde alteração cognitiva e alteração de humor até a degeneração combinada subaguda, com comprometimento de cordões posteriores e de trato corticoespinhal. O detalhe que importa é que as manifestações neurológicas podem preceder e existir sem anemia e sem macrocitose, de modo que hemograma normal não afasta o diagnóstico — e, na dúvida com valores limítrofes, a dosagem de ácido metilmalônico e de homocisteína resolve. Vale registrar as causas mais frequentes no idoso:

gastrite atrófica com hipocloridria, uso crônico de inibidor de bomba de prótons, uso crônico de metformina, cirurgia bariátrica e dieta restritiva.

O hipotireoidismo produz lentificação, apatia, sonolência, depressão e comprometimento de memória, além dos achados sistêmicos — pele seca, queda de cabelo e de sobrancelhas, macroglossia, constipação, bradicardia, ganho de peso e o clássico reflexo aquileu com relaxamento lentificado. Tratado, melhora, ainda que a recuperação cognitiva completa possa levar meses.

A neurossífilis merece atenção especial pela ressurgência epidemiológica da doença e por ser dramaticamente tratável. A forma parenquimatosa tardia produz a paralisia geral progressiva, com demência, alteração de personalidade, delírios de grandeza, disartria e tremor, e a pupila de Argyll Robertson, que acomoda mas não reage à luz. Em toda demência de início relativamente rápido, em paciente jovem, ou com achados psiquiátricos exuberantes, a sorologia é obrigatória.

As encefalites autoimunes entraram definitivamente no diagnóstico diferencial e mudaram a prática. Elas produzem quadros de instalação subaguda, em semanas a poucos meses, com alteração cognitiva e comportamental, crises convulsivas, movimentos anormais e sintomas psiquiátricos proeminentes. Duas merecem menção pela apresentação característica: a encefalite anti-NMDA, mais comum em mulheres jovens, com pródromo semelhante a virose, psicose, discinesias orofaciais, disautonomia e associação com teratoma ovariano; e a encefalite anti-LGI1, mais comum em homens de meia-idade e idosos, com amnésia grave, hiponatremia e as crises distônicas faciobraquiais, contrações breves e frequentíssimas de hemiface e braço homolaterais que precedem a demência e que são praticamente patognomônicas. Reconhecer isso importa porque o tratamento imunológico precoce muda o desfecho de forma radical.

Completam a lista: o hematoma subdural crônico, que no idoso pode ocorrer sem trauma lembrado e cujo quadro é flutuante e insidioso; os tumores de crescimento lento, sobretudo meningiomas frontais, que produzem apatia e alteração de personalidade com poucos sinais focais; a apneia obstrutiva do sono, extremamente prevalente e sistematicamente subdiagnosticada; a depressão, que produz a chamada pseudodemência, discutida na primeira caixa deste capítulo; o alcoolismo crônico e a síndrome de Wernicke-Korsakoff, tema do capítulo 12; e, mais uma vez, os medicamentos, que devem ser revisados em todo paciente com a lista completa e as datas de início em mãos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A investigação mínima de toda demência*

Existe um conjunto de exames que se pede em todo paciente com declínio cognitivo, e existe um conjunto que se pede em situações específicas. Separar os dois evita tanto a investigação insuficiente quanto a peregrinação por exames caros e desnecessários.

Em todos. Hemograma; glicemia e hemoglobina glicada; função renal e eletrólitos, com atenção ao sódio e ao cálcio; função hepática; hormônio tireoestimulante; vitamina B12, com ácido metilmalônico ou homocisteína se o valor for limítrofe; sorologias para sífilis e, conforme risco e epidemiologia, para HIV; e um exame de imagem estrutural do encéfalo, preferencialmente ressonância, que serve tanto para excluir causa estrutural quanto para caracterizar o padrão de atrofia e a carga vascular.

Em situações específicas. Eletroencefalograma, quando há flutuação inexplicada, suspeita de crises não convulsivas ou de doença priônica. Análise do líquor, quando a evolução é rápida, o

paciente é jovem, há sinais inflamatórios, ou quando se buscam biomarcadores. Pesquisa de anticorpos antineuronais no soro e no líquor, diante de suspeita de encefalite autoimune. Polissonografia, diante de sonolência diurna, roncos e apneias presenciadas. Tomografia por emissão de pósitrons com marcador de metabolismo, quando a distinção entre Alzheimer e demência frontotemporal permanece incerta após todo o resto. E avaliação neuropsicológica formal, que é o exame mais útil e o mais subutilizado, indicado sempre que houver dúvida entre queixa subjetiva, comprometimento cognitivo leve e demência, ou quando for necessário caracterizar com precisão o perfil de domínios afetados.

Quatro sinais de alarme que obrigam a acelerar e ampliar a investigação: progressão em semanas a poucos meses; idade abaixo dos sessenta anos; crises convulsivas, mioclonias ou movimentos anormais; e sinais neurológicos focais ou sistêmicos associados. Diante de qualquer um deles, a hipótese de demência degenerativa comum passa a ser a menos provável, e não a mais.

HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

Merece destaque porque é, entre as causas de demência, uma das poucas potencialmente reversíveis com tratamento cirúrgico. O mecanismo envolve absorção deficiente de líquor, gerando acúmulo crônico e lentamente progressivo nos ventrículos sem a elevação sustentada de pressão intracraniana que veríamos em uma hidrocefalia aguda — daí o nome, já que a pressão medida pontualmente costuma estar dentro ou próxima da faixa normal, mesmo com ventrículos visivelmente dilatados. A leitura mais moderna do mecanismo acrescenta duas peças: a complacência do sistema está reduzida, de modo que as ondas de pulso liquórico transmitidas a cada sístole passam a ter amplitude anormal; e há evidência de comprometimento da drenagem perivascular e do sistema glinfático, o que ajuda a explicar por que uma parcela dos pacientes tem patologia de Alzheimer concomitante.

A dilatação ventricular crônica estira e comprime as fibras da coroa radiada adjacentes aos ventrículos, especialmente as que descem para os membros inferiores e que passam próximas à parede ventricular antes de convergirem na cápsula interna. Isso explica a tríade clássica, resumida em inglês como o paciente molhado, cambaleante e confuso: incontinência urinária, por comprometimento das fibras que exercem a inibição cortical sobre a bexiga; distúrbio de marcha, tipicamente de base alargada, com passos curtos e dificuldade de iniciar o movimento, quase magnética ao chão; e declínio cognitivo predominantemente subcortical, com bradifrenia e disfunção executiva.

A ordem de aparecimento mais comum é justamente essa — primeiro a marcha, depois a cognição, e só depois a incontinência —, e reconhecer o padrão precocemente importa, porque a derivação ventriculoperitoneal pode reverter parcial ou totalmente o quadro, especialmente quando o distúrbio de marcha ainda é o sintoma predominante. Quando a demência já domina o quadro, a resposta é ruim, e esse é o argumento clínico mais forte a favor do diagnóstico precoce.

Dois pontos práticos fecham o tema. O primeiro é o diagnóstico diferencial com a demência vascular subcortical, que produz uma tríade quase idêntica; a imagem ajuda, ao mostrar ventriculomegalia desproporcional ao grau de atrofia cortical, com sulcos comprimidos na convexidade alta e alargados na região silviana — um padrão descrito como desproporção entre os espaços subaracnóideos. O segundo é a seleção cirúrgica: como nem todo paciente responde,

usa-se o teste de retirada de grande volume de líquor por punção lombar, com avaliação da marcha filmada antes e algumas horas depois, ou a drenagem lombar externa por alguns dias, que tem valor preditivo maior. Uma resposta clara ao teste é o melhor preditor de resposta à derivação.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

É a mais rara e a mais rapidamente progressiva das demências, causada não por infecção convencional, mas por uma proteína priônica: uma proteína normalmente presente na membrana neuronal que sofre alteração de dobramento e que tem a propriedade única de induzir essa mesma alteração em outras moléculas da mesma proteína ao entrar em contato com elas, criando uma reação em cadeia autopropagável que se espalha de neurônio a neurônio sem depender de replicação genética alguma. A mudança conformacional é de hélice alfa para folha beta pregueada, o que torna a proteína insolúvel e resistente à degradação — inclusive resistente aos métodos convencionais de esterilização, o que tem consequência prática direta em instrumental cirúrgico e em procedimentos neurocirúrgicos.

O resultado histopatológico é a degeneração espongiforme: o tecido adquire aspecto de esponja ao microscópio, repleto de pequenos vacúolos, com intensa perda neuronal e gliose reativa e ausência notável de infiltrado inflamatório — o que faz sentido, já que não há agente estranho a ser reconhecido pelo sistema imune, apenas uma proteína própria mal dobrada.

Clinicamente, o que mais chama atenção é a velocidade: um quadro demencial que evolui de forma perceptível em semanas, com sobrevida mediana de poucos meses. Acompanham mioclonias, frequentemente desencadeadas por estímulo sonoro ou tátil, sinais cerebelares com ataxia, sinais visuais que vão de distorção perceptual a cegueira cortical, e sinais piramidais e extrapiramidais. Mutismo acinético marca a fase final.

Do ponto de vista de exames, o eletroencefalograma classicamente mostra complexos periódicos de ondas agudas, embora esse achado possa faltar ou aparecer tarde; a ressonância com difusão mostra restrição cortical em faixa, o chamado sinal da fita cortical, e restrição no estriado, sendo hoje o exame de maior sensibilidade; e o líquor mostra elevação da proteína 14-3-3 e da tau total, marcadores de destruição neuronal rápida e, portanto, sensíveis mas pouco específicos. O exame que mudou o cenário diagnóstico é a técnica de amplificação de dobramento anômalo aplicada ao líquor, que detecta a própria proteína priônica patológica com alta sensibilidade e especificidade.

Vale distinguir as formas: a esporádica, responsável pela grande maioria dos casos, sem causa identificável; a genética, por mutações no gene da proteína priônica; a iatrogênica, historicamente associada a hormônio de crescimento derivado de hipófise humana, enxertos de dura-máter e instrumental contaminado; e a variante, associada à exposição alimentar ao agente da encefalopatia espongiforme bovina, com apresentação mais jovem, início psiquiátrico e sensitivo e curso mais prolongado.

DOENÇA DE HUNTINGTON

É uma causa de demência subcortical associada a um distúrbio de movimento hipercinético, a coreia: movimentos involuntários, súbitos, irregulares e sem propósito, que parecem fluir de uma parte do corpo para outra e que o paciente frequentemente incorpora a gestos

aparentemente intencionais, num fenômeno chamado paracinesia. O mecanismo envolve degeneração seletiva e precoce dos neurônios espinhosos médios do núcleo caudado e do putâmen — e, dentro deles, preferencialmente os que compõem a via indireta, cuja perda desinibe o tálamo motor e libera o movimento involuntário, exatamente o oposto do que ocorre na doença de Parkinson.

Cognitivamente, o padrão é subcortical clássico: bradifrenia, disfunção executiva, dificuldade de alternar e de organizar, e apatia. Psiquiatricamente, o quadro é proeminente e frequentemente precede o distúrbio motor em anos — depressão, irritabilidade, impulsividade, comportamento obsessivo e um risco de suicídio significativamente aumentado, que precisa ser abordado explicitamente. É uma doença hereditária de transmissão autossômica dominante, com penetrância completa, causada por expansão de repetições de trinucleotídeos e exibindo o fenômeno de antecipação, com início mais precoce e curso mais grave a cada geração, sobretudo na transmissão paterna — a genética será detalhada no capítulo 15.

Duas observações práticas. A primeira é que o teste genético preditivo em pessoa assintomática é uma decisão de enorme peso, que exige aconselhamento estruturado antes e depois, porque não existe tratamento modificador e o resultado tem consequências psicológicas, familiares e profissionais irreversíveis. A segunda é que o tratamento é sintomático: inibidores do transportador vesicular de monoaminas para a coreia incapacitante, com atenção ao risco de depressão que eles carregam; antipsicóticos quando há também sintoma psiquiátrico a tratar; e inibidores seletivos da recaptação de serotonina para o humor. Vale lembrar que a coreia leve muitas vezes incomoda mais a família do que o paciente, e nem sempre precisa ser tratada.

DEMÊNCIA ASSOCIADA AO HIV E OUTRAS CAUSAS INFECCIOSAS

A demência associada ao HIV decorre não da infecção direta dos neurônios pelo vírus, que não os infecta de forma produtiva, mas da neuroinflamação crônica gerada por macrófagos e micróglia infectados que atravessam a barreira hematoencefálica e liberam citocinas e proteínas virais neurotóxicas continuamente no parênquima. É um mecanismo indireto, conceitualmente próximo da neuroinflamação mediada por citocinas discutida no capítulo 5.

O padrão clínico é predominantemente subcortical, com bradifrenia, apatia e disfunção executiva, frequentemente com lentificação motora e tremor. A sua incidência na forma grave caiu drasticamente desde a introdução da terapia antirretroviral combinada, mas as formas leves e moderadas persistem, hoje reunidas sob a designação de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV, e permanecem relevantes em pacientes com diagnóstico tardio, má adesão ou coinfecções. Vale reforçar que, em paciente com HIV e declínio cognitivo, o diagnóstico é de exclusão: é obrigatório afastar antes as infecções oportunistas e as neoplasias que produzem quadros semelhantes — toxoplasmose, criptococose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, linfoma primário e neurossífilis —, além da própria neurotoxicidade de alguns antirretrovirais.

ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA

Vale um registro breve sobre a encefalopatia traumática crônica, associada à exposição repetida a impactos cranianos — em esportes de contato, em algumas atividades profissionais e em contextos de violência doméstica. A patologia é uma taupatia com distribuição característica, com depósito perivascular e no fundo dos sulcos corticais, e o quadro clínico descrito combina

alterações de comportamento e de humor, com impulsividade, agressividade e depressão, com declínio cognitivo executivo e de memória, aparecendo anos a décadas após a exposição.

Duas ressalvas de honestidade científica são obrigatórias aqui, porque este é um tema em que a divulgação correu mais rápido que a evidência. A primeira é que o diagnóstico definitivo permanece histopatológico, e não há ainda biomarcador validado em vida. A segunda é que a relação entre carga de exposição, achado patológico e sintoma clínico ainda não está bem estabelecida, e boa parte das séries publicadas vem de amostras selecionadas por sintomas. O que já é sólido, e suficiente para orientar conduta, é que traumatismo cranioencefálico é fator de risco para demência, e que a prevenção de impactos repetidos é uma recomendação razoável independentemente do desfecho desse debate.

OS QUATRO FILTROS DO RACIOCÍNIO DIFERENCIAL

Na prática, ninguém chega com o diagnóstico escrito na testa. O que chega é um paciente com queixa cognitiva, e cabe a nós reconstruir o raciocínio. Quatro filtros, aplicados nesta ordem, resolvem a maioria dos casos.

O primeiro filtro é excluir causas potencialmente reversíveis antes de assumir uma demência neurodegenerativa — a seção anterior e a caixa de investigação mínima cobrem esse passo.

O segundo filtro é temporal. Uma demência que progride em semanas a poucos meses aponta fortemente para uma causa não degenerativa: doença priônica, encefalite autoimune, neoplasia, infecção, causa tóxica ou metabólica. Uma que progride em anos aponta para as degenerativas. E uma que progride em degraus, com quedas abruptas e platôs, aponta para a vascular.

O terceiro filtro é qual domínio falha primeiro. Memória episódica anterógrada, com falha de consolidação que não melhora com pista, aponta para Alzheimer típico. Comportamento e personalidade, com memória preservada, apontam para a variante comportamental da demência frontotemporal. Linguagem isolada e progressiva aponta para afasia progressiva primária. Função visuoespacial e percepção visual complexa apontam para atrofia cortical posterior. Função executiva com lentificação e apatia, com memória recuperável por pista, aponta para o grupo subcortical: vascular, hidrocefalia de pressão normal, Huntington, HIV.

O quarto filtro são os achados motores e comportamentais associados. Parkinsonismo com flutuação, alucinações visuais precoces e transtorno comportamental do sono REM aponta para corpos de Lewy. Parkinsonismo simétrico com marcha de base alargada e incontinência aponta para vascular subcortical ou hidrocefalia. Coreia aponta para Huntington. Mioclonias com progressão rápida apontam para doença priônica ou encefalite autoimune. Sinais de neurônio motor apontam para o espectro frontotemporal com esclerose lateral amiotrófica. Ataxia aponta para causas cerebelares, priônicas ou paraneoplásicas. Oftalmoparesia supranuclear vertical com quedas para trás aponta para paralisia supranuclear progressiva.

Vale a advertência que atravessa o capítulo inteiro: na vida real, sobretudo acima dos oitenta anos, a patologia mista é a regra e não a exceção, e a maioria dos cérebros examinados mostra mais de uma patologia simultânea. Isso não invalida o raciocínio — apenas exige que a conclusão seja formulada como predomínio, e não como exclusividade.

CONEXÃO *O que cada demência mostra na imagem*

Vale reunir em um só lugar os padrões de imagem, porque é assim que eles são lidos na prática, em comparação e não isoladamente.

Alzheimer. Atrofia predominante do hipocampo e do lobo temporal medial, com alargamento do corno temporal do ventrículo lateral, evoluindo para atrofia parietotemporal difusa. A perda de volume hipocampal é o marcador estrutural mais estudado. Na tomografia por emissão de pósitrons com marcador de metabolismo, hipometabolismo temporoparietal e no cíngulo posterior e precúneo.

Demência frontotemporal. Atrofia frontal e temporal anterior, frequentemente assimétrica, com afinamento em faca dos giros temporais anteriores na variante semântica. Hipometabolismo frontal e temporal anterior. A assimetria marcante é um dos achados mais úteis para distinguir do Alzheimer.

Demência vascular. Em vez de atrofia localizada, os próprios infartos, únicos ou múltiplos, corticais ou lacunares, somados a hipersinal extenso e confluente da substância branca periventricular e profunda, micro-hemorragias e espaços perivasculares dilatados.

Demência com corpos de Lewy. Volume hipocampal relativamente preservado em comparação ao Alzheimer de gravidade equivalente — um achado negativo que é, ele próprio, informativo. Em exames funcionais, hipometabolismo occipital, e redução da captação de transportador de dopamina no estriado, que é o exame de maior utilidade diagnóstica nesta doença.

Hidrocefalia de pressão normal. Dilatação ventricular desproporcional ao grau de atrofia cortical, com sulcos comprimidos na convexidade alta, ângulo caloso reduzido e fluxo liquórico acentuado no aqueduto.

Doença priônica. Restrição à difusão em faixa cortical e no estriado, com pouca ou nenhuma atrofia nas fases iniciais — a discrepância entre a gravidade clínica e a normalidade das sequências convencionais é, ela mesma, uma pista.

Huntington. Atrofia do núcleo caudado, com perda da convexidade normal da sua cabeça e consequente alargamento em caixa dos cornos frontais dos ventrículos laterais.

E a regra geral que organiza tudo: a imagem não faz o diagnóstico de demência, que é clínico. Ela serve para excluir causa estrutural, para caracterizar padrão e carga vascular, e para aumentar ou reduzir a probabilidade da hipótese que a clínica já levantou.

O QUE SE FAZ DEPOIS DO DIAGNÓSTICO

Fecho o capítulo com a parte que os livros costumam tratar em poucas linhas e que ocupa a maior parte do tempo real de quem cuida desses pacientes.

O primeiro ponto é a comunicação do diagnóstico. Ela deve ser feita, com o paciente presente sempre que ele tiver condições de compreender, porque o direito de saber e de decidir sobre a própria vida não desaparece com o diagnóstico — e porque é justamente a fase inicial a janela em que ele pode manifestar preferências, organizar finanças, redigir diretivas antecipadas de vontade e escolher quem decidirá por ele. Adiar essa conversa por proteção costuma retirar do paciente exatamente a autonomia que se pretendia preservar.

O segundo é o manejo não farmacológico, que tem, para os sintomas comportamentais, evidência ao menos tão boa quanto a dos fármacos e um perfil de risco incomparavelmente melhor. Exercício físico regular, atividade cognitiva e social estruturada, rotina previsível, higiene do sono com exposição à luz natural pela manhã, correção de déficits sensoriais com óculos e

aparelho auditivo, ambiente simplificado e sinalizado, e treinamento do cuidador em técnicas de comunicação — falar frases curtas, uma instrução por vez, não confrontar nem corrigir memórias falsas, redirecionar em vez de discutir.

O terceiro é o manejo dos sintomas comportamentais e psicológicos, que são a principal causa de sofrimento, de sobrecarga do cuidador e de institucionalização. A regra de ouro é procurar a causa antes de prescrever: dor não verbalizada, infecção, constipação, retenção urinária, fome, sede, calor, excesso de estímulo, mudança de ambiente, e medicamentos. Boa parte da agitação em demência avançada é dor que o paciente não consegue nomear, e um teste terapêutico com analgésico simples resolve mais casos do que qualquer antipsicótico.

E o quarto é o cuidador. A sobrecarga do cuidador é um desfecho clínico, e não um detalhe social: ela se associa a depressão, adoecimento físico, isolamento e mortalidade aumentada, e é o principal preditor de institucionalização precoce do paciente. Perguntar diretamente como o cuidador está, oferecer orientação sobre grupos de apoio e sobre serviços disponíveis, discutir a divisão de tarefas entre familiares e legitimar o direito ao descanso são intervenções médicas legítimas. Em uma doença sem cura, cuidar de quem cuida é uma das poucas coisas que comprovadamente muda o curso da história — e é, também, o que separa o médico que trata uma doença do médico que cuida de uma família.

OS SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS, UM A UM

Se você perguntar a um cuidador o que mais pesa no dia a dia, quase nunca a resposta será o esquecimento. Serão a agitação, a desconfiança, a inversão do sono, a recusa do banho, a repetição incessante da mesma pergunta. Os sintomas comportamentais e psicológicos da demência acometem a grande maioria dos pacientes ao longo do curso, são o principal preditor de sobrecarga do cuidador e de institucionalização, e são também a principal porta de entrada para a prescrição inadequada. Vale, portanto, percorrê-los um a um.

Apatia

É o sintoma mais prevalente de todos e o menos tratado, justamente porque não incomoda: o paciente apático não grita, não foge, não acusa ninguém. Ela se define pela redução da iniciativa, do interesse e da resposta emocional, e distingue-se da depressão por não haver tristeza subjetiva, sentimento de culpa, autodepreciação nem ideação de morte — o paciente apático não está sofrendo com o próprio estado, e frequentemente responde bem quando alguém inicia a atividade por ele. Isso, aliás, é a chave do manejo: apatia responde muito melhor a estrutura externa e a atividade iniciada por outro do que a qualquer fármaco. Os inibidores de colinesterase têm algum efeito; os antidepressivos, pouco, e os serotoninérgicos podem inclusive agravar.

Depressão

É frequente, subdiagnosticada, e o seu diagnóstico se apoia mais em sinais observáveis do que em relato — choro, isolamento, recusa alimentar, expressão de sofrimento, irritabilidade — porque o paciente pode já não conseguir descrever o próprio estado. O tratamento de primeira linha é não farmacológico, com atividade, exposição à luz e vínculo, e o farmacológico usa inibidores seletivos da recaptação de serotonina, evitando a paroxetina pela carga anticolinérgica e os tricíclicos pelo mesmo motivo. Vale a advertência: o benefício dos antidepressivos na

depressão da demência é menor do que na depressão do adulto sem demência, e a expectativa deve ser calibrada.

Psicose: delírios e alucinações

Os delírios da demência têm um caráter próprio, e conhecê-lo ajuda a manejar. São geralmente simples, concretos e centrados na perda: o delírio de roubo, que é o mais comum e que nasce de uma tentativa de explicar objetos que o paciente mesmo guardou e não encontra; o delírio de infidelidade; o delírio de que a casa não é a sua casa e o pedido insistente para ir para casa, estando em casa; e a síndrome de Capgras, em que o paciente acredita que o cônjuge foi substituído por um impostor idêntico.

As alucinações são predominantemente visuais e, quando precoces e bem formadas, apontam para corpos de Lewy. Vale sempre excluir antes duas causas banais e frequentes: déficit visual grave, que pode produzir alucinações visuais complexas em pessoas cognitivamente normais — a síndrome de Charles Bonnet, em que o paciente tem crítica preservada e reconhece que aquilo não é real —, e delirium sobreposto.

O manejo começa por perguntar se o sintoma causa sofrimento ou risco. Um delírio que não angustia ninguém não precisa de tratamento, e discutir com o paciente para convencê-lo do contrário é contraproducente: a orientação ao cuidador é validar o sentimento sem endossar o conteúdo, e redirecionar. Quando há sofrimento ou risco, valem as medidas discutidas em 10.3, com toda a cautela ali detalhada.

Agitação e agressividade

São os sintomas que mais frequentemente levam à internação e à contenção, e são, ao mesmo tempo, os que mais respondem à investigação de causa. A regra prática, que vale repetir porque resolve muitos casos: agitação de início recente em demência é dor, infecção, constipação, retenção urinária ou medicamento até prova em contrário.

Quando não há causa reversível, o manejo é ambiental e relacional. A maior parte da agressividade em demência é reativa, e ocorre durante o cuidado corporal — banho, troca de fralda, vestir. A leitura correta é a do paciente: alguém que ele não reconhece o despe e o toca sem que ele compreenda o motivo. As intervenções que funcionam são consequência direta dessa leitura: anunciar cada passo, uma instrução por vez, respeitar a preferência prévia por banho de manhã ou à noite, aquecer o ambiente, usar banho no leito quando o chuveiro assusta, dar escolha entre duas opções em vez de ordens, e recuar e tentar de novo em vinte minutos em vez de insistir.

Perambulação e o risco de fuga

A perambulação tem causas distintas que pedem respostas distintas: busca de algo ou de alguém, desconforto físico, necessidade de eliminar energia, tédio, e a tentativa de ir para um lugar do passado. O manejo combina atividade física diária estruturada, ambiente seguro para caminhar, camuflagem de portas de saída, e medidas de identificação — pulseira ou etiqueta com nome e telefone, e uma foto recente à disposição — porque a fuga é um risco real e potencialmente fatal.

Inversão do sono e agitação vespertina

A piora comportamental no fim da tarde é tão característica que ganhou nome próprio, e as explicações propostas se somam: fadiga acumulada, redução da luz ambiente com aumento de erros perceptivos, degeneração do núcleo supraquiasmático com desorganização do ritmo circadiano, e menor supervisão no horário de troca de turno ou de saída do cuidador. As intervenções que funcionam são coerentes com isso: exposição à luz natural pela manhã, atividade física durante o dia, evitar cochilos longos à tarde, aumentar a iluminação ao entardecer antes que escureça, reduzir estímulos e ruído nesse horário, e concentrar as tarefas mais exigentes na parte da manhã. Os hipnóticos, aqui, quase sempre pioram — aumentam quedas, confusão e agitação paradoxal — e a melatonina tem efeito modesto porém seguro.

Comportamento sexual inapropriado e outros

Menos frequente, mas de altíssimo impacto e de manejo delicado. É preciso separar a desinibição verdadeira, típica da variante comportamental frontotemporal, da má interpretação de um gesto, da necessidade de contato afetivo, do desconforto físico e da vontade de urinar, que frequentemente se manifesta como manipulação das roupas. As intervenções são práticas: roupas que dificultem a exposição, resposta calma e sem repreensão, redirecionamento, e privacidade preservada para o que é legítimo. Completam o quadro a vocalização repetitiva, que quase sempre sinaliza dor ou desconforto; a acumulação e a checagem repetitiva; e a recusa alimentar, que exige avaliar antes disfagia, dor dentária, prótese mal adaptada, constipação, depressão e o efeito de medicamentos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Um roteiro para responder a qualquer sintoma comportamental*

Existe uma sequência que funciona para praticamente todos os sintomas descritos acima, e ela vale mais do que uma lista de fármacos. A sigla mnemônica que costumo sugerir é simples: descrever, investigar, ajustar, e só então prescrever.

Descrever com precisão. O quê, exatamente? Quando começou? A que horas do dia acontece? Onde? Quem está presente? O que aconteceu imediatamente antes? Como o cuidador respondeu? O que fez melhorar? "Ele fica agitado" é inútil; "ele grita e empurra durante o banho, todos os dias, desde que o filho passou a dar o banho no lugar da esposa" é um diagnóstico e um plano.

Investigar causa física. Dor — e lembre que dor não verbalizada se expressa como agitação, careta, resistência ao toque e recusa alimentar. Infecção urinária ou respiratória. Constipação e retenção urinária, que são causas banais e frequentíssimas. Desidratação. Fome, sede, calor, frio. Prurido. Dente, prótese, unha encravada, úlcera de pressão. Déficit sensorial: óculos e aparelho auditivo estão sendo usados?

Investigar causa medicamentosa. Reveja a lista completa com datas. Anticolinérgicos, benzodiazepínicos, opioides, corticoides, antiparkinsonianos, e qualquer fármaco iniciado nas semanas anteriores.

Ajustar o ambiente e a abordagem. Rotina previsível, redução de estímulo, iluminação, orientação com relógio e calendário grandes, objetos pessoais familiares, música conhecida, atividade compatível com a capacidade preservada, e treinamento do cuidador em comunicação.

Prescrever, se ainda for necessário. Otimizar primeiro o inibidor de colinesterase, sobretudo em corpos de Lewy. Analgésico simples em teste terapêutico, que é uma das intervenções mais subutilizadas e mais eficazes. Antidepressivo, se houver componente depressivo. Antipsicótico apenas diante de risco à segurança ou sofrimento intenso não responsivo, na menor dose, pelo menor tempo, com objetivo definido, com consentimento informado sobre o aumento de mortalidade, e com data marcada para tentar retirar.

E o último item, que não é do paciente: avalie o cuidador. Muitas vezes o que mudou não foi o comportamento, e sim a capacidade de quem cuida de tolerá-lo — e isso é uma informação clínica, não um julgamento.

O DELIRIUM, QUE MERECE CAPÍTULO PRÓPRIO E RARAMENTE TEM

Voltamos ao delirium com mais espaço, porque ele é o diagnóstico neurológico mais frequente do hospital geral, o mais subdiagnosticado, e aquele cuja prevenção tem melhor evidência entre todas as intervenções discutidas neste capítulo.

A sua definição operacional tem quatro elementos: início agudo e curso flutuante; déficit de atenção; pensamento desorganizado; e alteração do nível de consciência. A presença dos dois primeiros mais um dos dois últimos fecha o diagnóstico à beira do leito, e isso pode ser testado em poucos minutos — pedindo ao paciente que diga os meses do ano de trás para frente, ou que aperte a mão do examinador toda vez que ouvir uma letra específica em uma sequência falada.

Vale insistir em uma classificação que muda desfecho. A forma hiperativa, com agitação, alucinações e inquietude, é a minoria dos casos e a que todo mundo reconhece. A forma hipoativa, com sonolência, lentificação, retraimento e apatia, é a mais comum, tem pior prognóstico e passa despercebida justamente porque o paciente quieto não incomoda ninguém — não raro é interpretada como depressão ou como cansaço. E existe a forma mista, que alterna as duas ao longo do dia. A consequência prática é direta: o rastreio precisa ser ativo e sistemático, e não reativo à queixa da enfermagem.

As causas se organizam bem em uma lista que se percorre à beira do leito. Fármacos, que respondem por uma fração enorme dos casos, com anticolinérgicos, benzodiazepínicos, opioides e corticoides à frente, e com a abstinência de benzodiazepínico e de álcool como causa igualmente frequente. Infecções, sobretudo urinária e respiratória. Distúrbios metabólicos: hiponatremia, hipoglicemia e hiperglicemia, hipercalcemia, uremia, encefalopatia hepática, hipóxia, hipercapnia. Dor não controlada. Retenção urinária e impactação fecal, que são causas banais, frequentes e imediatamente reversíveis. Distúrbios cardiovasculares e respiratórios agudos. Causas neurológicas primárias, incluindo acidente vascular, hematoma subdural, crises não convulsivas e meningite. E fatores ambientais e de privação: privação de sono, ausência de óculos e de aparelho auditivo, contenção física, sonda vesical, ambiente sem janela e sem relógio.

A prevenção tem evidência sólida e é, em boa parte, não farmacológica. Os componentes que funcionam são conhecidos e simples: orientação frequente, com relógio e calendário visíveis e comunicação clara; mobilização precoce, tirando o paciente do leito; higiene do sono, com redução de ruído e de luz à noite, agrupamento de procedimentos e supressão de sinais vitais desnecessários de madrugada; hidratação e nutrição adequadas; correção de déficits sensoriais; controle da dor; revisão da prescrição com retirada dos fármacos de risco; e retirada precoce de

sondas e cateteres. Programas estruturados que aplicam esse conjunto reduzem de forma consistente a incidência de delirium em idosos internados — e é difícil pensar em intervenção neurológica de custo tão baixo e efeito tão bem demonstrado.

O tratamento é o da causa, somado a todas as medidas ambientais acima. Antipsicóticos não previnem delirium, não encurtam a sua duração e não reduzem mortalidade; o seu lugar é estritamente sintomático, quando há agitação com risco à segurança do paciente ou da equipe, na menor dose e pelo menor tempo, com as ressalvas já conhecidas para parkinsonismo e corpos de Lewy. Benzodiazepínicos pioram o delirium e são reservados exclusivamente à abstinência de álcool ou de benzodiazepínico, e à síndrome neuroléptica maligna. E a contenção física aumenta agitação, lesão e mortalidade, e deve ser a última medida, por tempo mínimo e com reavaliação frequente.

Duas consequências de longo prazo fecham a seção e justificam levar o tema a sério. Primeira: um episódio de delirium se associa a declínio cognitivo persistente e a maior risco de demência subsequente, e a relação parece ser dose-dependente com a duração do episódio. Segunda: pacientes que passaram por delirium em unidade de terapia intensiva têm risco elevado de comprometimento cognitivo prolongado, comparável em magnitude ao de um traumatismo cranioencefálico moderado. Delirium não é um transtorno passageiro sem consequência; é uma lesão cerebral aguda de causa sistêmica.

RESERVA COGNITIVA: POR QUE DOIS CÉREBROS IGUAIS ADOECEM DIFERENTE

Existe uma observação que atravessa toda a epidemiologia das demências e que precisa de explicação: pessoas com a mesma quantidade de patologia no exame anatomopatológico apresentam graus muito diferentes de comprometimento clínico em vida. Alguns cérebros com carga de placas e emaranhados suficiente para o diagnóstico histológico pertenciam a pessoas cognitivamente normais até a morte.

O conceito de reserva explica isso, e é útil separá-lo em três componentes. A reserva cerebral é estrutural e quantitativa: mais neurônios, mais sinapses, maior volume — é o tamanho do estoque, e determina quanto se pode perder antes de cruzar o limiar do sintoma. A reserva cognitiva é funcional: a capacidade de usar redes alternativas e estratégias diferentes para realizar a mesma tarefa quando a rede habitual falha — é a flexibilidade da rede, e não o seu tamanho. E a manutenção cerebral é a capacidade de acumular menos patologia ao longo da vida, por fatores genéticos e por estilo de vida.

Os proxies de reserva cognitiva identificados em estudos populacionais são escolaridade, complexidade da ocupação, bilinguismo, atividade de lazer cognitivamente exigente, engajamento social e atividade física. Nenhum deles impede a doença: o que eles fazem é adiar o momento em que a patologia se traduz em sintoma. E há um corolário incômodo, mas importante: uma vez que o sintoma aparece em alguém com alta reserva, a progressão tende a ser mais rápida, porque a doença já estava mais avançada quando cruzou o limiar. A reserva compra tempo; ela não desfaz patologia.

Há duas implicações práticas. A primeira é de interpretação de teste: um professor universitário que pontua no limite inferior da normalidade pode já estar bastante comprometido em relação a si mesmo, enquanto um idoso com dois anos de escolaridade pode pontuar abaixo do corte sem ter doença alguma. A comparação relevante é sempre com o próprio desempenho

prévio estimado, e não com uma tabela. A segunda é de aconselhamento: quando o paciente ou o filho pergunta o que fazer para reduzir o risco, existe uma resposta honesta e baseada em evidência, e ela combina controle dos fatores vasculares, atividade física aeróbica regular, correção de perda auditiva, sono adequado, engajamento social e cognitivo, e moderação no álcool. Não é uma garantia; é uma mudança de probabilidade, e é a melhor coisa que temos.

QUESTÕES PRÁTICAS QUE APARECEM EM TODA CONSULTA

Existe um conjunto de perguntas que a família traz e para as quais o estudante quase nunca é preparado, e que na prática ocupam mais tempo de consulta do que a escolha do medicamento.

Dirigir

É a pergunta mais frequente e a mais conflituosa, porque deixar de dirigir significa, para muitos pacientes, perder autonomia e identidade. O diagnóstico de demência não implica automaticamente incapacidade de dirigir nas fases muito iniciais, mas a demência moderada ou grave é incompatível com a direção segura, e o risco aumenta progressivamente ao longo do curso. Os elementos que mais preocupam são o comprometimento visuoespacial e de atenção dividida, a lentificação da reação, a desorientação em trajetos conhecidos, e o julgamento comprometido.

A conduta prática combina três coisas. Primeiro, perguntar objetivamente ao acompanhante: houve arranhões, batidas, perder-se, dirigir devagar demais, hesitar em cruzamentos, ou o acompanhante evita andar no carro com o paciente? Essa última pergunta é, curiosamente, uma das mais preditivas. Segundo, encaminhar para avaliação formal quando disponível, o que retira do médico e da família o peso de uma decisão isolada. E terceiro, tratar a suspensão como um processo, e não como um decreto: planejar alternativas de transporte, envolver o paciente na decisão enquanto ele ainda tem crítica, e antecipar a conversa para a fase leve, quando ela ainda pode ser um acordo.

Capacidade e decisões legais

Capacidade não é tudo ou nada, e essa é a ideia mais importante da seção. Ela é específica para cada decisão e para cada momento: um paciente pode não ter capacidade de administrar um patrimônio complexo e ter plena capacidade de escolher onde quer morar ou de recusar um procedimento. Avaliar capacidade para uma decisão específica envolve verificar se o paciente compreende a informação relevante, se aprecia como ela se aplica à sua situação, se consegue raciocinar comparando alternativas, e se consegue expressar uma escolha consistente.

O momento de tratar disso é o do diagnóstico, e não o da crise. Enquanto há capacidade, o paciente pode nomear quem decidirá por ele, registrar diretivas antecipadas de vontade sobre cuidados que aceita e recusa, organizar procurações e questões patrimoniais, e conversar sobre onde deseja ser cuidado no fim. Adiar essas conversas transfere as decisões para familiares que terão de tomá-las no pior momento possível, sem saber o que o paciente queria — e é uma das principais fontes de conflito familiar e de sofrimento evitável.

Prognóstico e cuidados paliativos

A demência avançada é uma doença terminal, e nomeá-la assim muda o cuidado. A sobrevida mediana após o diagnóstico varia bastante conforme a etiologia, a idade e as comorbidades,

sendo mais curta na demência com corpos de Lewy e nos parkinsonismos atípicos, e dramaticamente curta na doença priônica. Os marcadores de fase avançada com prognóstico limitado incluem dependência total para atividades básicas, comunicação verbal reduzida a poucas palavras ou ausente, incapacidade de deambular, incontinência dupla, perda de peso progressiva, e episódios repetidos de pneumonia aspirativa, infecção urinária e úlceras de pressão.

O cuidado paliativo, nesse contexto, não é o que se oferece quando não há mais nada a fazer; é o que se oferece porque há muito a fazer e o objetivo mudou. Ele envolve controlar sintomas — dor, dispneia, secreções, agitação —, evitar intervenções que produzem desconforto sem benefício, e conduzir decisões difíceis com a família à luz do que o paciente teria querido. Três decisões concretas aparecem com frequência: a alimentação por sonda, já discutida, que não demonstra benefício em sobrevida ou em prevenção de aspiração e que se substitui pela alimentação cuidadosa por via oral; a antibioticoterapia repetida em infecções recorrentes, cuja indicação deve ser reavaliada a cada episódio pelo conforto que oferece; e a hospitalização, que frequentemente produz delirium, imobilidade e sofrimento sem alterar o desfecho, e que muitas vezes é evitável com bom cuidado domiciliar.

E vale dizer, para fechar, algo que se aprende tarde: em uma doença sem cura, a pergunta que orienta a conduta deixa de ser o que ainda pode ser feito e passa a ser o que ainda faz sentido fazer. Formular essa pergunta em voz alta, junto com a família, é um ato clínico — e frequentemente é o mais importante da consulta.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

JACK, C. R. et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimer's & Dementia, v. 20, n. 8, p. 5143-5169, 2024. DOI: 10.1002/alz.13859.

SIMS, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.

BATES, G. P. et al. Huntington disease. Nature Reviews Disease Primers, v. 1, 15005, 2015.

CRUTCH, S. J. et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. Alzheimer's & Dementia, v. 13, p. 870-884, 2017.

GORNO-TEMPINI, M. L. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology, v. 76, p. 1006-1014, 2011.

GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. The Lancet Neurology, v. 15, p. 391-404, 2016.

INOUYE, S. K.; WESTENDORP, R. G. J.; SACZYNSKI, J. S. Delirium in elderly people. The Lancet, v. 383, p. 911-922, 2014.

JACK, C. R. et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, v. 14, p. 535-562, 2018.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. The Lancet, v. 396, p. 413-446, 2020.

MCKEE, A. C. et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain, v. 136, p. 43-64, 2013.

MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, v. 7, p. 263-269, 2011.

O'BRIEN, J. T.; THOMAS, A. Vascular dementia. The Lancet, v. 386, p. 1698-1706, 2015.

PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment. New England Journal of Medicine, v. 364, p. 2227-2234, 2011.

RASCOVSKY, K. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain, v. 134, p. 2456-2477, 2011.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Molecular Medicine, v. 8, p. 595-608, 2016.

WARDLAW, J. M. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease. The Lancet Neurology, v. 12, p. 822-838, 2013.

CAPÍTULO 12

Álcool e Suas Complicações

FECHAMOS O CAPÍTULO anterior prometendo voltar ao álcool com profundidade, e é exatamente isso que vamos fazer agora — mas de um jeito diferente do que fizemos até aqui. Nos capítulos anteriores, sempre que abordamos uma deficiência vitamínica ou uma disfunção orgânica, gastamos boa parte do texto explicando o que acontece quando falta aquele nutriente ou quando aquele órgão falha. Esse trabalho já foi feito, principalmente no capítulo 5, onde detalhamos a ação fisiológica de cada vitamina, e nos capítulos 3 e 7, onde construímos a fisiopatologia da encefalopatia hepática. Este capítulo não vai repetir esse trabalho. Vamos usar o álcool como fio condutor para religar tudo isso: não vamos reexplicar por que a falta de tiamina causa Wernicke, vamos explicar por que o álcool tira a tiamina do paciente antes mesmo de haver deficiência dietética evidente. É um capítulo mais sobre mecanismo de causa do que sobre mecanismo de consequência.

O METABOLISMO DO ETANOL, QUE EXPLICA QUASE TUDO

Antes das vitaminas, precisamos entender como o corpo metaboliza o etanol, porque esse metabolismo é a raiz de praticamente tudo o que vem depois. Depois de absorvido no estômago e principalmente no intestino delgado proximal, o etanol se distribui pela água corporal total — e é isso que explica dois fatos práticos: pessoas com menor proporção de água corporal atingem concentrações mais altas com a mesma dose, e o idoso, que tem menos água e mais gordura, se intoxica com menos.

No fígado, o etanol é metabolizado majoritariamente por duas reações sequenciais. A primeira, catalisada pela álcool desidrogenase — já mencionada quando discutimos a intoxicação por metanol em 6.2 —, converte o etanol em acetaldeído, um metabólito intermediário altamente reativo e diretamente tóxico para praticamente qualquer célula com que entra em contato, capaz de formar ligações covalentes anômalas com proteínas estruturais e enzimáticas, alterando a sua função, e com o próprio DNA, o que explica parte do potencial carcinogênico do consumo crônico.

A segunda reação, catalisada pela aldeído desidrogenase, converte o acetaldeído em acetato, uma molécula relativamente inofensiva que pode ser exportada para a circulação e oxidada por praticamente qualquer tecido como fonte de energia.

O detalhe bioquímico mais importante dessa via, e que vai explicar boa parte da patologia hepática, é que ambas as reações dependem da mesma coenzima, o NAD+, reduzido a NADH em cada etapa. Metabolizar uma quantidade significativa de álcool consome, portanto, uma quantidade significativa de NAD+ hepático em um intervalo curto, alterando drasticamente a proporção entre NADH e NAD+ dentro do hepatócito. Como o NAD+ é cofator necessário para dezenas de outras vias essenciais — incluindo a beta-oxidação de ácidos graxos, a

gliconeogênese e o próprio ciclo de Krebs —, esse desequilíbrio redox empurra o metabolismo hepático inteiro para um estado alterado.

Vale acrescentar duas vias acessórias que ganham importância no consumo crônico. A primeira é o sistema microssomal de oxidação do etanol, dependente da isoenzima CYP2E1, que responde por uma fração pequena do metabolismo no bebedor eventual e por uma fração muito maior no bebedor crônico, porque é induzível — quanto mais se bebe, mais enzima se produz. Três consequências decorrem disso e todas importam clinicamente: essa via gera espécies reativas de oxigênio, e portanto estresse oxidativo, enquanto a via principal não gera; ela explica a tolerância metabólica, ou seja, por que o bebedor crônico metaboliza álcool mais rápido; e ela explica interações medicamentosas relevantes, com destaque para o paracetamol, cuja conversão no metabólito hepatotóxico depende justamente dessa isoenzima — motivo pelo qual o etilista crônico tem risco aumentado de hepatotoxicidade com doses que seriam seguras em outra pessoa. A segunda via acessória é a catalase peroxissomal, quantitativamente menor, mas com papel discutido na produção local de acetaldeído dentro do próprio sistema nervoso central.

Vale ainda mencionar que existe variabilidade individual na atividade dessas enzimas. Pessoas com aldeído desidrogenase geneticamente menos eficiente acumulam acetaldeído mesmo com pouca ingestão, gerando a reação de rubor facial, taquicardia e mal-estar que muitos relatam ao beber — uma variante frequente em populações do leste asiático, que funciona como fator de proteção contra o alcoolismo e, ao mesmo tempo, como fator de risco para câncer de esôfago em quem bebe apesar dela. É o mesmo princípio farmacológico por trás do dissulfiram, que inibe a aldeído desidrogenase e torna a experiência de beber desagradável o suficiente para funcionar como dissuasão.

APROFUNDANDO *Uma coenzima, seis doenças: as consequências do excesso de NADH*

Poucas alterações bioquímicas isoladas explicam tanta clínica quanto o desvio da proporção entre NADH e NAD+ no hepatócito de quem bebe. Vale percorrer as consequências uma a uma, porque elas aparecem juntas no mesmo paciente e costumam ser estudadas separadamente.

Esteatose hepática. Com NAD+ escasso, a beta-oxidação de ácidos graxos, que depende dele, é inibida; simultaneamente, o excesso de NADH favorece a síntese de ácidos graxos e de glicerol-3-fosfato, o esqueleto sobre o qual os triglicerídeos são montados. O hepatócito passa a fabricar mais gordura e a queimar menos, ao mesmo tempo.

Hipoglicemia. A gliconeogênese depende de reações que consomem NAD+, notadamente a conversão de lactato em piruvato e a de malato em oxalacetato. Com excesso de NADH, esses equilíbrios se deslocam no sentido errado: o piruvato vira lactato em vez de virar glicose. Em um paciente que já esgotou o glicogênio hepático por jejum — o que é a regra em quem bebe e não come —, o resultado é hipoglicemia grave. Este é um dos motivos pelos quais glicemia capilar é o primeiro exame de todo etilista rebaixado.

Acidose láctica. O mesmo deslocamento que impede a gliconeogênese acumula lactato. E o lactato tem uma consequência adicional inesperada: ele compete com o ácido úrico pela excreção tubular renal, o que explica a associação clássica entre libação alcoólica e crise de gota.

Cetoacidose alcoólica. Com o ciclo de Krebs bloqueado pela escassez de NAD+ e com o oxalacetato desviado, o acetil-CoA excedente é canalizado para corpos cetônicos. O quadro é característico: paciente etilista, em jejum, com vômitos, dor abdominal, acidose com ânion gap

elevado e glicemia normal ou baixa — o que o distingue da cetoacidose diabética. E há uma armadilha laboratorial importante: o excesso de NADH desloca o equilíbrio dos corpos cetônicos para o beta-hidroxibutirato, que não é detectado pelo teste convencional de nitroprussiato; a cetonúria pode vir fracamente positiva ou negativa em um paciente francamente cetoacidótico. O tratamento é glicose e volume — e tiamina antes da glicose, pelo motivo que discutiremos adiante.

Hiperlipidemia e pancreatite. O excesso de síntese de triglicerídeos e a exportação hepática aumentada elevam os triglicerídeos plasmáticos, e a hipertrigliceridemia grave é, ela própria, causa de pancreatite — somando-se ao mecanismo tóxico direto sobre o pâncreas.

Guardar essa cadeia é econômico: uma única alteração de cofator, seis apresentações clínicas distintas. É o tipo de raciocínio que substitui a memorização de listas.

O QUE O ÁLCOOL FAZ NA SINAPSE

Antes de percorrer os órgãos, vale entender o efeito agudo sobre o sistema nervoso, porque é ele que explica tanto a embriaguez quanto, mais tarde, a abstinência.

O etanol não tem um receptor próprio. Ele é uma molécula pequena que modula alostericamente vários canais iônicos ao mesmo tempo, e o efeito líquido é o de um depressor: potencializa a transmissão inibitória mediada por receptores GABA-A, aumentando a condutância ao cloreto; inibe a transmissão excitatória mediada por receptores NMDA de glutamato; potencia receptores de glicina, que são os principais canais inibitórios do tronco encefálico e da medula; e inibe canais de cálcio dependentes de voltagem. Some-se a isso a ativação indireta da via dopaminérgica mesolímbica, que parte da área tegmentar ventral em direção ao núcleo accumbens, por desinibição de interneurônios GABAérgicos e por liberação de opioides endógenos — e é essa ativação que sustenta o componente de recompensa e, com a repetição, o desenvolvimento do transtorno por uso.

Essa combinação explica a progressão clínica da embriaguez com precisão anatômica. Primeiro cede o córtex pré-frontal, que é a região com maior densidade de circuitos inibitórios e a última a amadurecer, produzindo desinibição, loquacidade, julgamento comprometido e impulsividade — motivo pelo qual a pessoa embriagada faz coisas que não faria, e não apenas as faz mais devagar. Depois vêm o cerebelo, com ataxia, disartria e nistagmo, e o sistema vestibular, com a vertigem que piora ao deitar e fechar os olhos. Depois a formação reticular, com sonolência e rebaixamento. E, por último, os centros bulbares, com depressão respiratória — que é o mecanismo de morte na intoxicação aguda grave.

Merece parágrafo próprio o fenômeno do apagamento, o chamado blackout, porque ele é frequentemente mal compreendido como desmaio. Não é: a pessoa está acordada, conversa, anda, dirige, toma decisões — e não forma memória alguma daquele período. O mecanismo é a inibição seletiva da potenciação de longa duração no hipocampo, que depende justamente de receptores NMDA, exatamente os que o etanol bloqueia. Ou seja, o álcool impede a consolidação sem impedir a atenção nem o comportamento. Isso tem consequência prática e médico-legal relevante: a ausência de memória não implica ausência de consciência no período, e o relato de apagamentos frequentes é um dos marcadores mais fortes de consumo de risco e de dano cerebral em curso, sobretudo em adolescentes e adultos jovens.

ANALOGIA *O acelerador pisado com o freio de mão puxado*

A neuroadaptação ao álcool, que é a chave para entender a abstinência, fica intuitiva com uma imagem automotiva.

O álcool é um freio químico: potencializa o GABA, que inibe, e bloqueia o NMDA, que excita. Diante de um freio puxado o tempo todo, o encéfalo faz a única coisa razoável para continuar funcionando — pisa no acelerador. Ele reduz a quantidade e a sensibilidade dos receptores GABA-A e aumenta a quantidade e a sensibilidade dos receptores NMDA. O carro passa a andar em velocidade quase normal, com o acelerador no fundo e o freio de mão puxado.

Enquanto o álcool está presente, o arranjo funciona, e é isso que chamamos de tolerância: é preciso beber mais para obter o mesmo efeito, porque o sistema foi recalibrado.

O problema aparece no momento em que o freio é solto de uma vez. A readaptação não desaparece junto: os receptores GABA-A continuam escassos e os NMDA continuam abundantes por dias, e o carro dispara. É exatamente isso a síndrome de abstinência — um estado de hiperexcitabilidade glutamatérgica e de desinibição, com tremor, taquicardia, hipertensão, sudorese, insônia, ansiedade, crises convulsivas e, no extremo, delirium tremens.

A analogia rende três previsões que se confirmam na clínica. Primeira: o tratamento correto é repor um freio de ação semelhante enquanto o acelerador volta ao normal — e é por isso que os benzodiazepínicos, que agem no mesmo receptor GABA-A, são o tratamento de escolha, e não os antipsicóticos, que não tocam nesse sistema e ainda reduzem o limiar convulsivo. Segunda: a retirada precisa ser gradual, ou seja, o freio deve ser solto aos poucos, o que é a lógica do desmame. Terceira, e a mais importante clinicamente: cada episódio de abstinência deixa o sistema mais reativo ao próximo, um fenômeno chamado de sensibilização progressiva, em que cada desintoxicação torna a seguinte mais grave e mais propensa a crises. Um paciente com história de várias abstinências prévias, ou de crise convulsiva ou delirium tremens em episódio anterior, é um paciente de alto risco, e essa pergunta precisa ser feita na admissão.

QUANTO É MUITO: DEFINIÇÕES QUE ORIENTAM A CONVERSA

Antes de percorrer os danos, vale estabelecer o vocabulário, porque sem ele a pergunta do paciente — "doutor, eu bebo demais?" — não tem resposta possível, e porque boa parte do rastreio depende de perguntar a coisa certa.

A unidade de referência é a dose padrão, que corresponde a aproximadamente catorze gramas de etanol puro, quantidade contida em cerca de uma lata de cerveja, uma taça de vinho ou uma dose de destilado. A conta é simples e vale saber fazê-la de cabeça: multiplique o volume em mililitros pela graduação alcoólica em fração decimal e por oito décimos, que é a densidade do etanol, e você tem os gramas. Uma garrafa de seiscentos mililitros de cerveja a cinco por cento contém cerca de vinte e quatro gramas, ou seja, quase duas doses padrão; uma garrafa de vinho de setecentos e cinquenta mililitros a treze por cento contém cerca de setenta e oito gramas, ou seja, mais de cinco doses.

O consumo em binge, ou episódico pesado, define-se por atingir uma concentração alcoólica elevada em uma única ocasião, o que corresponde na prática a cerca de cinco doses para homens e quatro para mulheres em um intervalo de duas horas. É o padrão mais associado a trauma, a acidentes, a arritmias, a apagamentos e a pancreatite — e vale insistir que ele é mais perigoso, do ponto de vista agudo, do que o mesmo volume total distribuído ao longo da semana.

O transtorno por uso de álcool é um diagnóstico clínico e não depende de quantidade. Ele se define por um padrão problemático que produz prejuízo, e os seus critérios se organizam em quatro grupos que vale conhecer porque orientam a entrevista: perda de controle, com consumo maior ou mais prolongado do que o pretendido, tentativas malsucedidas de reduzir, muito tempo gasto obtendo, usando ou se recuperando, e fissura; prejuízo social, com falha em cumprir obrigações, problemas interpessoais persistentes e abandono de atividades; uso arriscado, incluindo dirigir, e manutenção do consumo apesar de dano físico ou psicológico conhecido; e critérios farmacológicos, ou seja, tolerância e abstinência.

Sobre o rastreio, dois pontos práticos. O primeiro é que instrumentos breves e estruturados detectam muito mais do que a pergunta genérica sobre "beber socialmente", e a versão de três perguntas sobre frequência, quantidade habitual e frequência de binge é rápida o suficiente para caber em qualquer consulta. O segundo é que a forma de perguntar muda a resposta: perguntas normalizadas e específicas, feitas sem juízo de valor, obtêm relatos mais fiéis do que perguntas que sinalizam desaprovação. E vale registrar que o subrelato é a regra, e que a informação do acompanhante costuma ser mais precisa que a do paciente.

Por fim, uma nota de honestidade epidemiológica que vale ser dita ao paciente: as recomendações de limite de consumo caíram de forma consistente nas últimas décadas, e as revisões mais recentes não identificam um nível de consumo comprovadamente benéfico para o sistema nervoso. Para efeitos de neurologia, a relação entre quantidade e dano cognitivo, cerebrovascular e estrutural é essencialmente contínua.

INTOXICAÇÃO AGUDA: O QUE DECIDE A CONDUTA NA EMERGÊNCIA

A intoxicação alcoólica aguda é atendimento diário em qualquer pronto-socorro, e é justamente por ser banal que ela produz erros graves. A regra que organiza tudo é uma só: álcool é diagnóstico de exclusão em paciente rebaixado, e nunca a explicação suficiente para um quadro que não se comporta como esperado.

A correlação entre concentração e clínica existe, mas é fortemente modulada pela tolerância. Um bebedor eventual pode estar em coma com uma concentração que deixa um bebedor crônico lúcido e caminhando, e essa discrepância é diagnóstica em si: um etilista crônico profundamente rebaixado com concentração modesta muito provavelmente tem outra coisa acontecendo. A progressão típica, no não tolerante, vai de desinibição e euforia a incoordenação e disartria, depois a sonolência e vômitos, e por fim a coma, depressão respiratória, hipotermia e morte.

O manejo é de suporte, e os pontos que salvam vida são poucos e específicos. Proteger a via aérea, lembrando que o rebaixamento somado ao vômito é a combinação que produz aspiração — a posição lateral e a vigilância importam mais do que qualquer medicação. Medir glicemia capilar imediatamente e sempre, porque a hipoglicemia é frequente, imita a embriaguez e mata. Administrar tiamina antes ou junto da glicose. Aquecer o paciente, porque a vasodilatação cutânea e a perda do comportamento de busca de calor produzem hipotermia com facilidade, e a hipotermia agrava arritmias e coagulopatia. Corrigir eletrólitos, com atenção a magnésio, potássio e fósforo. E, ao contrário do que muitos ainda acreditam, não existe fármaco que acelere a eliminação do etanol: a metabolização é praticamente de ordem zero, ou seja, ocorre a uma taxa aproximadamente constante independentemente da concentração, e por isso a "solução" é tempo. Cafeína, soro rápido e estimulantes não sobriam ninguém.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O etilista rebaixado no pronto-socorro: o diagnóstico diferencial que não pode ser pulado*

Este é, provavelmente, o cenário em que mais se erra por excesso de familiaridade. O paciente é conhecido do serviço, cheira a álcool, está confuso, e a equipe conclui que "está bêbado de novo". Uma parte desses pacientes está morrendo de outra coisa.

Trauma cranioencefálico e hematoma subdural. O etilista cai, esquece que caiu, tem atrofia cerebral que estira as veias-ponte, e tem coagulopatia. O hematoma subdural pode ser agudo ou crônico, e o crônico se apresenta com flutuação e sem história de trauma. Limiar baixíssimo para tomografia — na prática, qualquer rebaixamento desproporcional, qualquer sinal focal, qualquer crise, qualquer evidência externa de trauma, ou qualquer paciente que não melhora como esperado nas horas seguintes.

Hipoglicemia. Já discutida, e a primeira coisa a medir.

Encefalopatia de Wernicke. Já discutida, e a primeira coisa a tratar empiricamente.

Encefalopatia hepática. Procure asterixe, icterícia, ascite, circulação colateral e hálito hepático; dose amônia sabendo que o valor isolado não faz nem afasta o diagnóstico.

Distúrbios eletrolíticos. Hiponatremia, sobretudo no bebedor de grandes volumes de cerveja com dieta pobre em soluto; hipoglicemia; hipercapnia; hipocalcemia; hipofosfatemia grave.

Infecção. Meningite, pneumonia, peritonite bacteriana espontânea, infecção urinária. Febre pode faltar, e o etilista é imunossuprimido.

Crise convulsiva e período pós-ictal, incluindo estado de mal não convulsivo, que é subdiagnosticado justamente porque parece intoxicação prolongada.

Coingestão e outros álcoois. Benzodiazepínicos e opioides, muito frequentes; e, sobretudo, metanol e etilenoglicol, que devem ser suspeitados diante de acidose metabólica com ânion gap elevado e hiato osmolar aumentado, com alteração visual no primeiro e cristalúria e insuficiência renal no segundo. Ambos são emergências com antídoto, discutidas em 6.2.

Cetoacidose alcoólica. Acidose com ânion gap, glicemia normal ou baixa, cetonúria possivelmente fraca, em paciente com vômitos e jejum.

A regra prática que fecha o quadro: em todo etilista rebaixado, faça glicemia, tiamina, exame neurológico completo procurando assimetria, e reavalie em intervalos curtos. Um paciente intoxicado melhora de forma previsível com o tempo. Um paciente que não melhora, que piora, ou que tem qualquer achado focal, tem outro diagnóstico até prova em contrário — e a prova é a tomografia, não a impressão.

AS VITAMINAS, UMA A UMA

Vamos agora percorrer, vitamina por vitamina, exatamente como fizemos no capítulo 5, mas com o foco invertido: não no que acontece quando falta cada uma, isso já sabemos, e sim em como especificamente o álcool crônico compromete a absorção, o armazenamento ou o metabolismo de cada uma delas.

Vitamina B1, tiamina

É, disparadamente, a deficiência mais associada ao alcoolismo crônico, e por um motivo simples: o álcool a ataca em praticamente todos os pontos possíveis da sua trajetória fisiológica.

Primeiro, a ingestão dietética já costuma ser inadequada, porque boa parte das calorias diárias passa a vir do próprio álcool, deslocando o espaço que seria ocupado por alimentação equilibrada. Segundo, e talvez mais importante, o etanol inibe diretamente o transportador intestinal responsável pela absorção ativa de tiamina no jejuno, de modo que mesmo a tiamina ingerida atravessa a mucosa em fração muito menor. Terceiro, a doença hepática compromete a capacidade do fígado de fosforilar a tiamina absorvida em sua forma ativa, o pirofosfato de tiamina — e vale acrescentar um quarto ponto: o próprio fígado é o local de armazenamento, e as reservas corporais de tiamina são pequenas, suficientes para poucas semanas, o que faz dela a vitamina que se esgota mais rápido de todas.

É essa combinação que explica por que a encefalopatia de Wernicke é tão prevalente nessa população, a ponto de ser praticamente reflexo médico administrar tiamina empiricamente em qualquer paciente etilista que chega desorientado ao pronto-socorro, antes de qualquer exame confirmar a deficiência.

APROFUNDANDO *Por que justamente os corpos mamilares: a bioquímica da tiamina*

A pergunta que raramente é feita é por que a deficiência de uma vitamina que participa do metabolismo energético de todas as células produz lesão em regiões cerebrais tão específicas e tão reprodutíveis. A resposta reúne bioquímica e anatomia.

O pirofosfato de tiamina é cofator de três enzimas centrais. A piruvato desidrogenase, que converte piruvato em acetil-CoA e é a porta de entrada do ciclo de Krebs. A alfa-cetoglutarato desidrogenase, que é um passo interno do próprio ciclo de Krebs e, notadamente, o passo limitante. E a transcetolase, da via das pentoses-fosfato, que gera NADPH — necessário para regenerar a glutationa e, portanto, para a defesa antioxidante — e ribose-5-fosfato.

Sem tiamina, portanto, três coisas acontecem ao mesmo tempo: a produção de trifosfato de adenosina despenca; o piruvato se acumula e é desviado para lactato, produzindo acidose local; e a defesa antioxidante fica comprometida justamente quando o estresse oxidativo aumenta. Como o tecido nervoso é quase exclusivamente dependente de metabolismo oxidativo de glicose e tem pouquíssima reserva energética, ele é o primeiro a falhar.

A seletividade regional decorre de três fatores somados. Primeiro, as regiões afetadas — corpos mamilares, núcleos talâmicos mediais e dorsomediais, substância cinzenta periaquedutal, núcleos oculomotores e abducente, e o verme cerebelar superior — têm taxa metabólica particularmente alta e alta densidade de sinapses glutamatérgicas. Segundo, elas têm alta atividade de transcetolase, e portanto maior dependência do cofator. Terceiro, a falha energética despolariza as membranas, o glutamato se acumula por falência dos transportadores dependentes de gradiente de sódio, e instala-se excitotoxicidade — o mesmo mecanismo que discutimos na isquemia, agora deflagrado por falta de cofator em vez de falta de oxigênio.

Daí decorre a regra clínica mais importante e mais violada do capítulo: nunca administre glicose antes de tiamina em um paciente de risco. Oferecer substrato a uma via cujo passo limitante está bloqueado aumenta o acúmulo de piruvato e o consumo do pouco cofator restante, e pode precipitar ou agravar uma encefalopatia de Wernicke em minutos. Na prática de emergência, isso significa que a tiamina entra junto ou imediatamente antes da glicose — e que a preocupação com essa ordem nunca deve atrasar o tratamento de uma hipoglicemia documentada, porque hipoglicemia mata mais rápido.

Vitamina B9, ácido fólico

O álcool interfere no metabolismo do folato por múltiplas vias que se somam. Existe redução direta da absorção intestinal por efeito tóxico do etanol e do acetaldeído sobre as células da mucosa jejunal — o epitélio que faria esse trabalho está literalmente lesado. Existe interrupção da circulação êntero-hepática do folato, um ciclo fisiológico em que parte do folato é secretada na bile, reabsorvida e reciclada, comprometido tanto pela lesão hepatocelular quanto pela intestinal. E existe aumento da excreção renal induzido pelo próprio álcool. O resultado é que a deficiência se instala rápido e de forma desproporcional, mesmo em quem mantém alguma ingestão razoável — e os mecanismos neurológicos dessa deficiência, incluindo a elevação de homocisteína, já foram detalhados no capítulo 5.

Vitamina B12, cobalamina

Diferentemente da tiamina e do folato, a cobalamina costuma ser relativamente poupada na fase inicial, já que as reservas hepáticas duram anos mesmo sem reposição dietética. No entanto, conforme a doença hepática avança e conforme a gastrite crônica compromete progressivamente as células parietais responsáveis por secretar o fator intrínseco necessário à absorção ileal, essa reserva se esgota e a deficiência se instala — tipicamente em fase mais tardia, mas com exatamente a mesma cascata neurológica de degeneração combinada subaguda já detalhada.

Vitamina B6, piridoxina

O acúmulo de acetaldeído tem ação direta e especialmente relevante sobre essa vitamina: ele desloca o piridoxal-fosfato, a forma ativa, das proteínas plasmáticas que normalmente o transportam e protegem, deixando-o livre e muito mais vulnerável à degradação e à excreção. É um mecanismo de deficiência funcional diferente dos anteriores, já que aqui o problema não é de absorção, e sim de destruição acelerada do que já circula — mecanismo conceitualmente próximo do que a isoniazida faz com a mesma vitamina, discutido em 10.7, ainda que por via bioquímica distinta. Vale lembrar a consequência específica: como o piridoxal-fosfato é cofator da descarboxilase que sintetiza GABA, a sua deficiência reduz a produção de GABA e contribui para a redução do limiar convulsivo — somando-se ao mecanismo da abstinência.

Vitaminas lipossolúveis: A, D, E e K

Na vitamina A, o mecanismo de interferência é particularmente elegante porque envolve competição enzimática direta: o retinol também é metabolizado, em parte, pela mesma álcool desidrogenase, e no consumo crônico essa enzima fica ocupada processando etanol, reduzindo a conversão de retinol na sua forma ativa. Some-se a isso que o fígado é o principal órgão de armazenamento e que a doença hepática destrói progressivamente essas reservas. Vale a advertência oposta e igualmente importante: repor vitamina A em hepatopata deve ser feito com cautela, porque ela é hepatotóxica em excesso.

Na vitamina D, a deficiência tem origem dupla. Há o componente hepático, já que a primeira hidroxilação necessária à ativação depende de um fígado funcional; e há o componente comportamental e social, com exposição solar reduzida e ingestão global pobre. Some-se, no plano ósseo, o efeito direto do álcool sobre os osteoblastos e o hipogonadismo associado, e o resultado é uma osteopenia que, combinada às quedas, produz fraturas — inclusive as cranianas e as vertebrais que aparecem no pronto-socorro.

Na vitamina K, a principal via de comprometimento não é hepática direta, e sim pancreática e biliar: a insuficiência pancreática exócrina reduz a secreção de enzimas digestivas necessárias para absorver gordura e, como a vitamina K é lipossolúvel, a sua absorção cai proporcionalmente. Some-se que, em fase avançada, o próprio fígado perde a capacidade de sintetizar os fatores que dependem dela como cofator. Temos aqui uma coagulopatia de origem dupla, e a distinção é clinicamente relevante: só a primeira parte responde à reposição de vitamina K, e a segunda exige correção da função hepática ou reposição direta dos fatores.

Na vitamina E, vale a mesma lógica de má absorção lipídica. E vale lembrar que ela é o principal antioxidante de membrana que protege, entre outras estruturas, a bainha de mielina, e que a sua deficiência crônica se soma ao estresse oxidativo que o próprio álcool já gera diretamente — efeito combinado que retomaremos na neuropatia periférica.

Vitamina C e o padrão geral

A vitamina C sofre redução por ingestão pobre e por consumo metabólico aumentado, já que atua como antioxidante hidrossolúvel e é parcialmente consumida no esforço de neutralizar o estresse oxidativo sistêmico.

Repare que, olhando o panorama completo, emerge um padrão claro: praticamente todo o arsenal de vitaminas lipossolúveis é afetado pela combinação de doença hepática e insuficiência pancreática, enquanto o complexo B, sobretudo tiamina e folato, é afetado por lesão direta da mucosa intestinal e por interferência do etanol e do acetaldeído na absorção e no metabolismo. Guardar esse agrupamento mental — hepatopancreático de um lado, mucoso-metabólico do outro — ajuda mais a decidir o que repor do que decorar cada vitamina isoladamente.

E vale acrescentar os minerais, que a lista tradicional esquece e que decidem conduta na enfermaria. O magnésio cai por perda renal aumentada, por má ingestão e por diarreia, e a hipomagnesemia tem três consequências que se somam: reduz o limiar convulsivo, torna a hipocalemia e a hipocalcemia refratárias à reposição isolada, e — este é o ponto mais esquecido — a tiamina precisa de magnésio para ser convertida na sua forma ativa, de modo que repor tiamina em paciente hipomagnesêmico não corrige o quadro. O fósforo cai por má ingestão e por perda renal, e a hipofosfatemia grave produz fraqueza muscular, rabdomiólise, hemólise e insuficiência respiratória. O zinco cai e contribui para disgeusia, cicatrização lenta e disfunção imune. E o potássio cai por vômitos, diarreia e hiperaldosteronismo secundário.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A síndrome de realimentação, ou por que alimentar pode matar*

Este é um dos erros mais graves e mais evitáveis do cuidado ao paciente etilista desnutrido, e ele acontece justamente quando a equipe faz o que parece óbvio: alimentar bem, e rápido.

O que acontece. Durante o jejum prolongado, o organismo desloca o metabolismo para lipólise e cetose, a insulina cai, e os estoques intracelulares de fosfato, potássio e magnésio se depletam — embora os níveis séricos possam permanecer aparentemente normais, porque o compartimento intracelular se esvaziou junto com o extracelular. Quando se oferece carboidrato em quantidade, a insulina sobe abruptamente, e ela empurra glicose, fosfato, potássio e magnésio para dentro das células, ao mesmo tempo em que a retomada do metabolismo oxidativo consome tiamina em ritmo acelerado.

O resultado. Queda súbita e grave de fosfato, de potássio e de magnésio no plasma, com retenção de sódio e água. Clinicamente: arritmias ventriculares e parada cardíaca, insuficiência cardíaca por sobrecarga em um miocárdio já comprometido, fraqueza muscular e insuficiência respiratória, rabdomiólise, hemólise, crises convulsivas, delirium e encefalopatia de Wernicke precipitada.

Quem está em risco. Índice de massa corporal baixo, perda de peso significativa recente, ingestão alimentar mínima por mais de cinco dias, história de alcoolismo, uso de diurético ou de quimioterápico, e níveis baixos de fosfato, potássio ou magnésio antes de iniciar a dieta.

O que fazer. Dosar e corrigir eletrólitos antes de iniciar a alimentação, e não depois. Administrar tiamina antes e durante os primeiros dias, em dose alta. Iniciar o aporte calórico com uma fração pequena da necessidade estimada e aumentar gradualmente ao longo de vários dias. Monitorar fosfato, potássio e magnésio diariamente na primeira semana. E restringir sódio e volume, atento a sinais de congestão.

A lição que fica, e que vale além deste quadro: em medicina, a velocidade da correção é frequentemente mais perigosa do que o distúrbio que se corrige. Veremos a mesma lição, com outro eletrólito e outra consequência, quando falarmos de mielinólise.

POR QUE O ETILISTA NÃO SENTE FOME

Antes dos órgãos, vale parar em um ponto que conecta tudo: o motivo fisiológico pelo qual quem bebe cronicamente frequentemente não sente fome, ou sente muito menos do que deveria dado o estado de desnutrição instalado. É justamente essa desconexão entre necessidade nutricional real e apetite percebido que explica como alguém chega a deficiências tão graves.

O primeiro mecanismo é calórico. O etanol fornece sete quilocalorias por grama, valor alto, comparável ao da gordura, mas são calorias vazias no sentido mais literal: energia pura sem nenhum aminoácido, ácido graxo essencial, vitamina ou mineral associado. Os sistemas de sinalização de saciedade respondem principalmente à disponibilidade calórica total e ao estado energético hepático, e não distinguem qualidade nutricional. Um paciente que consome parte significativa das calorias diárias em forma de álcool está, do ponto de vista energético, tecnicamente alimentado, e o seu corpo reduz o estímulo de fome — mesmo em franca desnutrição proteica e vitamínica. É esse descompasso que caracteriza o quadro clássico do etilista desnutrido mas não necessariamente magro.

O segundo mecanismo é gástrico e mediado por via vagal: o contato direto e repetido do etanol com a mucosa gera gastrite química, e a inflamação da parede gástrica, através de aferências vagais que chegam ao núcleo do trato solitário, sinaliza ao tronco encefálico um estado de plenitude e de desconforto visceral. O corpo interpreta a inflamação como estômago cheio.

O terceiro é central e inflamatório. Citocinas como a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa, produzidas em quantidade crescente conforme a doença hepática progride, atuam sobre núcleos hipotalâmicos de regulação do apetite, suprimindo neurônios orexígenos — o mesmo mecanismo que explica a anorexia de praticamente qualquer doença inflamatória sistêmica crônica.

Com essas três peças reunidas, fica mais fácil entender que a desnutrição do etilista crônico não é simplesmente falta de dinheiro para comprar comida nem escolha comportamental: existe

uma base fisiológica real empurrando o apetite para baixo exatamente quando o corpo mais precisaria dele funcionando.

OS ÓRGÃOS, NA ORDEM DO TRAJETO

Boca e esôfago

O contato direto e repetido da mucosa oral e esofágica com etanol e, principalmente, com o acetaldeído formado localmente pela ação de enzimas bacterianas orais e da própria mucosa, gera efeito genotóxico cumulativo sobre o epitélio escamoso. É esse mecanismo que explica por que o consumo crônico é um dos principais fatores de risco para carcinoma escamoso de esôfago — risco que se multiplica, e não apenas soma, quando combinado ao tabagismo, já que ambos convergem sobre a mesma via final de dano ao DNA epitelial.

Mais agudamente, o consumo excessivo pode gerar lacerações da mucosa na transição esofagogástrica por vômitos repetidos e violentos, as lacerações de Mallory-Weiss, causa relativamente comum de hemorragia digestiva alta nesse contexto — e que precisam ser distinguidas do sangramento por varizes, cuja abordagem é completamente diferente. Vale ainda registrar a rotura esofágica transmural, a síndrome de Boerhaave, rara e de altíssima letalidade, que se apresenta com dor torácica intensa após vômito, enfisema subcutâneo e derrame pleural.

Estômago

O etanol rompe diretamente a camada de muco protetor e desestabiliza as junções entre as células epiteliais, permitindo retrodifusão de ácido clorídrico para dentro da própria mucosa — processo que gera inflamação química direta, a gastrite alcoólica aguda e, com exposição repetida, crônica. Esse processo contribui para a supressão do apetite já discutida, predispõe a erosões e úlceras com risco de sangramento, e compromete a produção de fator intrínseco pelas células parietais, elo responsável pela deficiência tardia de cobalamina. Vale acrescentar o retardo do esvaziamento gástrico e a maior frequência de refluxo, ambos contribuindo para o risco de aspiração no paciente rebaixado.

Pâncreas

O álcool exerce toxicidade direta sobre as células acinares, que respondem à exposição crônica aumentando a síntese de enzimas digestivas em um ambiente onde o fluxo normal de secreção fica prejudicado, favorecendo a formação de rolhas proteicas que obstruem pequenos ductos. Essa obstrução, somada à ativação prematura de enzimas ainda dentro do parênquima em vez de apenas no duodeno, é a base fisiopatológica tanto da pancreatite aguda alcoólica quanto, com episódios repetidos ao longo de anos, da pancreatite crônica, caracterizada por fibrose progressiva e perda irreversível de tecido funcionante.

É exatamente essa perda de tecido acinar que gera a insuficiência pancreática exócrina já citada nas vitaminas lipossolúveis: menos enzima significa menos digestão e absorção de gordura, com esteatorreia e perda ponderal, e consequentemente menos absorção das vitaminas A, D, E e K. Com a progressão da fibrose, some-se a perda das ilhotas e o diabetes pancreatogênico, que tem a particularidade de cursar também com deficiência de glucagon — e, portanto, com hipoglicemias graves e difíceis de manejar. E vale registrar a manifestação neurológica direta da pancreatite aguda grave: a encefalopatia pancreática, com confusão, agitação e por vezes desmielinização, atribuída à liberação sistêmica de enzimas lipolíticas e à resposta inflamatória.

Fígado

Chegamos ao órgão mais intimamente ligado ao metabolismo do álcool, e vamos usar o desequilíbrio redox estabelecido no início do capítulo para entender toda a progressão, que ocorre classicamente em três estágios.

O primeiro é a esteatose hepática, o fígado gorduroso, e ela decorre quase diretamente do excesso de NADH: com o NAD+ escasso, a beta-oxidação de ácidos graxos é inibida, enquanto o excesso de NADH favorece a síntese de novos ácidos graxos e de glicerol-3-fosfato, o esqueleto sobre o qual triglicerídeos são montados. O hepatócito sintetiza mais gordura e queima menos, e o excesso se acumula em vacúolos lipídicos — estágio que, isoladamente e se o consumo cessar, é completamente reversível em semanas.

Se a exposição continua, o hepatócito sobrecarregado e cronicamente agredido pelo acetaldeído e pelo estresse oxidativo começa a sofrer morte celular direta, atraindo resposta inflamatória: é o segundo estágio, a hepatite alcoólica, caracterizada histologicamente por infiltrado inflamatório de predomínio neutrofílico, degeneração hepatocelular em balão e acúmulo de agregados proteicos conhecidos como corpúsculos de Mallory-Denk, essencialmente proteínas do citoesqueleto desnaturadas pelo dano contínuo. Clinicamente, a forma grave se apresenta com icterícia de início recente, febre, dor em hipocôndrio direito, hepatomegalia dolorosa e leucocitose, e tem letalidade elevada. Vale registrar o padrão laboratorial característico e frequentemente cobrado: as transaminases se elevam de forma modesta, raramente acima de algumas centenas, com a aspartato aminotransferase maior que a alanina aminotransferase, tipicamente em proporção superior a dois — um padrão que decorre da deficiência de piridoxina, cofator mais necessário à segunda do que à primeira, e do dano mitocondrial, já que boa parte da aspartato aminotransferase é mitocondrial. Some-se a elevação da gama-glutamil transferase e o volume corpuscular médio aumentado, e temos o conjunto que sugere etiologia alcoólica.

Com inflamação repetida ao longo de anos, ativa-se o terceiro estágio, a cirrose. As células estelares hepáticas, normalmente quiescentes e responsáveis por armazenar vitamina A dentro do próprio fígado, se transformam em um fenótipo miofibroblástico ativado em resposta à inflamação crônica e passam a depositar colágeno progressivamente. Esse colágeno substitui o parênquima funcionante por tecido fibrótico rígido, distorcendo permanentemente a arquitetura vascular interna — e é justamente essa distorção estrutural, e não apenas a perda de células, que gera a hipertensão portal.

A hipertensão portal responde por boa parte das complicações mais dramáticas: varizes esofágicas que podem sangrar cataclismicamente, ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorrenal e esplenomegalia congestiva com sequestro de plaquetas. E é sobre essa base estrutural que se instala o desfecho neurológico final: a encefalopatia hepática.

Já construímos essa fisiopatologia nos capítulos 3 e 7 — o acúmulo de amônia por falência do ciclo da ureia, a sua captação astrocitária formando glutamina, o edema astrocitário osmótico resultante, o braço adicional de hipertonia GABAérgica e o componente energético da hipoglicemia. O que vale acrescentar, específico do contexto alcoólico, é que a hipertensão portal cria um agravante: sangue venoso proveniente do intestino, carregado de amônia produzida por bactérias colônicas, passa a desviar parcialmente do fígado através de colaterais portossistêmicos, entregando amônia diretamente na circulação sem passar pela depuração hepática. Isso explica por que a encefalopatia do cirrótico é tão sensível a sobrecarga proteica e a episódios de

sangramento digestivo, que aumentam agudamente a carga de nitrogênio oferecida às bactérias intestinais — e por que o tratamento se apoia em lactulose, que acidifica o cólon e aprisiona a amônia na forma ionizada, e em rifaximina, que reduz a flora produtora.

Vale ainda destacar três consequências adicionais da falência hepática que não são metabólicas diretas. Primeiro, a coagulopatia por síntese deficiente de fatores, que aumenta o risco de sangramentos espontâneos, incluindo intracranianos — e vale a ressalva moderna de que o cirrótico não é simplesmente hipocoagulado, e sim reequilibrado de forma instável, com queda simultânea de fatores pró e anticoagulantes, de modo que ele sangra e trombosa. Segundo, o acúmulo de manganês nos núcleos da base por falência da excreção biliar, que produz hipersinal característico nos globos pálidos e pode gerar sinais parkinsonianos. Terceiro, o risco de carcinoma hepatocelular sobre a cirrose, que justifica rastreio periódico.

Sistema cardiovascular

O acetaldeído exerce toxicidade direta sobre o miocárdio, interferindo na função mitocondrial dos cardiomiócitos, alterando o manejo do cálcio e favorecendo depósito de colágeno anômalo no interstício. Com exposição crônica e prolongada, o resultado é a cardiomiopatia dilatada alcoólica, com dilatação progressiva das câmaras e queda da fração de ejeção. Vale registrar que a abstinência precoce pode reverter parcialmente o quadro, o que a torna uma das poucas cardiomiopatias com causa removível — informação que muda a conversa com o paciente.

Existe ainda um efeito elétrico agudo bem descrito, conhecido informalmente como síndrome do coração de férias, em que um episódio de consumo excessivo e agudo, tipicamente após período de abstinência relativa, desencadeia arritmias supraventriculares, mais comumente fibrilação atrial, por combinação de efeito tóxico direto sobre o tecido de condução atrial, aumento do tônus simpático e alterações eletrolíticas agudas — sobretudo hipomagnesemia e hipocalemia.

Essa conexão importa diretamente para o capítulo anterior: a fibrilação atrial é justamente a origem cardioembólica clássica de acidente vascular isquêmico discutida nos capítulos 2 e 10, fechando mais um círculo — o álcool pode gerar, através do coração, exatamente o tipo de evento cerebrovascular que alimenta a demência vascular. Some-se a hipertensão arterial, cuja relação com o consumo é dose-dependente e reversível com a redução, e o quadro vascular se completa. Vale, por honestidade científica, registrar a discussão sobre o suposto efeito protetor cardiovascular do consumo leve: as análises mais recentes, corrigindo o viés de incluir ex-bebedores doentes no grupo abstinente, sugerem que esse benefício foi superestimado ou inexistente, e que não há um limiar de consumo comprovadamente benéfico para o sistema nervoso.

Sistema hematológico

O álcool e o acetaldeído exercem toxicidade direta sobre os precursores hematopoiéticos na medula, suprimindo a proliferação e favorecendo a formação de eritrócitos anormalmente grandes — uma macrocitose tóxica que ocorre mesmo na ausência de deficiência vitamínica e que se soma, sem se confundir mecanisticamente, à macrocitose por deficiência de cobalamina ou de folato. Ambas empurram o volume corpuscular médio na mesma direção, por vias completamente diferentes, e o achado de macrocitose sem anemia em um exame de rotina é uma das pistas laboratoriais mais úteis de consumo de risco.

Além disso, a esplenomegalia congestiva secundária à hipertensão portal favorece o sequestro esplênico de plaquetas, contribuindo para uma trombocitopenia que se soma ao efeito supressor medular direto sobre os megacariócitos e à coagulopatia por deficiência de fatores hepáticos. Um cirrótico alcoólico avançado acumula, portanto, múltiplos mecanismos de sangramento fácil, cada um em um elo diferente da hemostasia — o que tem consequência neurológica direta e frequentemente subestimada: ele sangra dentro do crânio com traumas que outra pessoa toleraria.

Vale ainda registrar a síndrome de Zieve, associação de hemólise aguda, hiperlipidemia e icterícia após libação em hepatopata, e a sideroblastose por deficiência de piridoxina, que produz anemia com sobrecarga de ferro nos eritroblastos.

Sistema imunológico

O álcool compromete tanto a imunidade inata quanto a adaptativa por vias que se somam. Neutrófilos de pacientes etilistas apresentam capacidade reduzida de migração até o foco infeccioso e de fagocitose efetiva, com prejuízo da explosão respiratória. Some-se a supressão medular direta, que reduz a reserva de neutrófilos disponível para recrutamento, e o comprometimento da função dos macrófagos alveolares e do clearance mucociliar.

Na prática, essa combinação de menos células de defesa e defesa funcionalmente pior explica o risco marcadamente aumentado de infecções bacterianas graves, com destaque para a pneumonia — tanto pela imunossupressão quanto por um fator mecânico adicional: a intoxicação aguda reduz o reflexo de tosse e o nível de consciência, aumentando diretamente o risco de aspiração. Vale destacar três infecções cujo risco é desproporcionalmente maior nessa população e que têm consequência neurológica direta: a tuberculose, incluindo as formas meníngeas; a pneumonia por germes anaeróbios e por bacilos gram-negativos, com abscesso pulmonar e risco de abscesso cerebral por via hematogênica; e a peritonite bacteriana espontânea no cirrótico, que é uma das causas mais frequentes de descompensação com encefalopatia. Some-se ainda o risco aumentado de meningite pneumocócica e de listeriose, que serão detalhados no capítulo 18.

Músculo, osso e sistema endócrino

A miopatia alcoólica aguda aparece após libação, com dor, edema e fraqueza muscular proximal, elevação importante de creatinoquinase e risco de rabdomiólise com insuficiência renal aguda — quadro agravado pela imobilidade prolongada em decúbito, pela compressão muscular e pela hipofosfatemia. A miopatia crônica, mais insidiosa, produz fraqueza e atrofia proximais indolores, que costumam ser confundidas com neuropatia e que se distinguem por não haver alteração sensitiva nem perda de reflexos desproporcional.

No osso, a soma de deficiência de vitamina D, ação direta sobre osteoblastos, hipogonadismo e má nutrição produz osteopenia e osteoporose, com fraturas de baixo impacto. E vale a lembrança prática: quedas frequentes somadas a coagulopatia e a osteopenia explicam por que o etilista crônico é a população em que mais se encontram hematomas subdurais crônicos e fraturas cranianas não relatadas.

No sistema endócrino, o consumo crônico produz hipogonadismo por efeito tóxico direto sobre as células de Leydig e por supressão do eixo, com redução de testosterona, atrofia testicular, perda de libido e infertilidade. Some-se o aumento da conversão periférica de andrógenos em estrógenos e a redução da depuração hepática de estrógenos, e surgem os sinais de feminilização

do hepatopata crônico: ginecomastia, rarefação de pelos corporais, telangiectasias em aranha vascular e eritema palmar. E vale registrar o pseudo-Cushing alcoólico, com ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e fácies e distribuição de gordura que imitam a síndrome de Cushing verdadeira, revertendo com a abstinência.

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O álcool gera uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica e de predomínio distal, seguindo o mesmo padrão de degeneração axonal comprimento-dependente detalhado em 10.7: axônios mais longos, como os que inervam os pés, são metabolicamente mais vulneráveis a qualquer agressão tóxica sistêmica crônica, porque dependem de transporte axonal contínuo por distâncias maiores.

Nessa neuropatia especificamente, dois mecanismos se sobrepõem: existe toxicidade direta do acetaldeído sobre o axônio e sobre a mitocôndria axonal, e existe o componente nutricional, sobretudo a deficiência combinada de tiamina e de vitamina E, esta última relevante pelo papel antioxidante de membrana. É essa combinação de toxicidade direta e carência nutricional simultânea que explica por que a neuropatia alcoólica costuma ser mais precoce e mais intensa do que uma neuropatia carencial pura.

Clinicamente, vale conhecer o perfil. Ela começa por fibras finas, o que produz uma apresentação dolorosa e desproporcional ao exame: queimação nos pés, alodinia, sensação de andar sobre pedras, com força e reflexos ainda relativamente preservados nas fases iniciais. Com a progressão, somam-se perda de reflexo aquileu, hipoestesia em bota e, mais tarde, fraqueza distal com pé caído e atrofia. Sintomas autonômicos são frequentes e subdiagnosticados: hipotensão ortostática, anidrose distal, disfunção erétil, alterações do trânsito intestinal e arritmias.

Dois diagnósticos diferenciais importam. O primeiro é a neuropatia compressiva aguda, muito comum nessa população pela imobilidade prolongada em posições viciosas durante a intoxicação — a paralisia do nervo radial no sulco espiral, que produz a mão caída conhecida como paralisia do sábado à noite, e a paralisia do fibular na cabeça da fíbula, que produz pé caído unilateral. Ambas são mononeuropatias agudas e assimétricas, e não neuropatia tóxica. O segundo é a deficiência de cobalamina, que se distingue pelo comprometimento de cordões posteriores com sinal de Romberg e por sinais de neurônio motor superior somados aos de neurônio motor inferior.

O tratamento combina abstinência, que é a intervenção mais eficaz, reposição vitamínica ampla, nutrição, e manejo sintomático da dor neuropática com as classes discutidas em 10.6.

CEREBELO

Já mencionamos, no capítulo 1, que essa estrutura é fortemente afetada pelo álcool, e ali descrevemos o efeito agudo, funcional e reversível: o etanol potencializa a transmissão inibitória mediada por receptores GABA-A e inibe receptores NMDA, dois efeitos que juntos suprimem a excitabilidade das células de Purkinje, as principais células de saída do córtex cerebelar.

O que não havíamos discutido é o que acontece com a exposição crônica: a combinação de toxicidade direta repetida sobre as células de Purkinje com a deficiência crônica de tiamina gera

degeneração cerebelar alcoólica verdadeira, com perda estrutural e irreversível dessas células, tipicamente com predileção pelo verme anterior e superior.

Clinicamente, isso se manifesta como uma ataxia de marcha de base alargada, desproporcionalmente mais intensa do que a incoordenação apendicular — o paciente cambaleia ao andar e pode ter provas índex-nariz quase normais. A explicação é topográfica e vale conectar ao capítulo 1: o verme afetado corresponde às porções relacionadas a postura, marcha e controle axial, enquanto os hemisférios cerebelares, que controlam a coordenação apendicular, são relativamente poupados. A disartria é frequente; o nistagmo é menos comum do que se espera. E vale registrar que uma parcela dos pacientes melhora com abstinência e reposição de tiamina, o que faz do diagnóstico precoce algo mais que um exercício acadêmico.

ENCÉFALO

Fechamos onde este livro sempre termina, e aqui a maior parte do trabalho mecanístico pesado já foi feita, de modo que vamos amarrar as pontas e detalhar o que ficou faltando.

Encefalopatia de Wernicke e síndrome de Korsakoff

São consequências diretas da deficiência de tiamina, e seguem sendo a manifestação encefálica mais característica e mais urgente do alcoolismo, exatamente pela combinação tripla de baixa ingestão, má absorção e falência de ativação hepática já estabelecida.

A encefalopatia de Wernicke é aguda e potencialmente reversível. A tríade clássica reúne alteração do estado mental, alterações oculomotoras e ataxia — mas, e este é o ponto que mais importa na prática, a tríade completa está presente em uma minoria dos casos, e exigi-la para tratar é o erro que produz sequela permanente. A alteração do estado mental costuma ser confusão global, desatenção e apatia, e não agitação. As alterações oculomotoras vão do nistagmo horizontal, que é o mais precoce, à paresia do reto lateral por comprometimento do núcleo do abducente, com diplopia, e à oftalmoplegia franca. A ataxia é de marcha e de tronco.

A síndrome de Korsakoff é a sequela crônica, e o seu perfil cognitivo merece detalhamento porque é único. Trata-se de uma amnésia desproporcional, com comprometimento grave da memória anterógrada e amnésia retrógrada com gradiente temporal — o paciente lembra melhor do passado remoto do que do recente —, com atenção, linguagem e função executiva relativamente preservadas, de modo que ele conversa normalmente e parece íntegro em uma conversa curta. Acrescenta-se a confabulação, que não é mentira: é o preenchimento involuntário de lacunas de memória com material plausível, sem intenção de enganar, e sem que o paciente reconheça a lacuna. A anosognosia é a regra. O substrato anatômico é a lesão dos corpos mamilares e dos núcleos talâmicos dorsomediais, ou seja, do circuito de Papez — o que conecta diretamente ao capítulo 1 e explica por que a amnésia é do tipo diencefálico, e não hipocampal.

> **CORRELAÇÃO CLÍNICA** *Wernicke: reconhecer cedo, tratar em dose alta, e não esperar exame*
>
> Nenhuma outra emergência deste capítulo tem relação tão desfavorável entre a facilidade do tratamento e a gravidade da sequela de não o fazer. Vale, portanto, uma seção prática.

Quando suspeitar. Em qualquer paciente de risco com pelo menos um destes: alteração do estado mental, alteração oculomotora de qualquer grau, ataxia, hipotermia com hipotensão, ou déficit nutricional evidente. Exigir a tríade completa é o erro clássico.

Quem é de risco, além do etilista. Pacientes com vômitos prolongados, incluindo a hiperêmese gravídica, que é uma causa clássica e frequentemente esquecida; pós-operatório de cirurgia bariátrica; nutrição parenteral sem suplementação vitamínica; jejum prolongado; diálise; quimioterapia; neoplasias avançadas; e qualquer quadro de desnutrição grave.

O que fazer. Tiamina por via parenteral, em dose alta e fracionada ao longo do dia, por vários dias, antes de reduzir para dose de manutenção — as doses baixas tradicionais são insuficientes para restaurar os níveis cerebrais. Administrar sempre antes ou junto da glicose. Repor magnésio, sem o qual a tiamina não é convertida na forma ativa. E manter reposição oral prolongada depois.

O que não fazer. Não aguardar dosagem de tiamina, que é lenta, pouco disponível e não muda a conduta. Não aguardar ressonância: embora ela mostre hipersinal característico em corpos mamilares, tálamo medial, substância cinzenta periaquedutal e região dos tubérculos quadrigêmeos, a sua sensibilidade é limitada e um exame normal não afasta o diagnóstico. E não considerar a via oral suficiente na fase aguda, porque a absorção intestinal é justamente o que está comprometido.

O que esperar. As alterações oculomotoras costumam responder em horas a dias, e são o melhor marcador de resposta. A ataxia melhora em semanas, parcialmente. A alteração do estado mental melhora ao longo de dias. E é o componente amnéstico que fica: uma parcela substancial dos pacientes que sobrevivem a uma Wernicke não tratada precocemente evolui para Korsakoff permanente, com dependência funcional definitiva. Essa é a razão pela qual a ampola de tiamina é, em termos de custo por sequela evitada, um dos melhores investimentos de toda a neurologia de emergência.

Mielinólise osmótica

Merece seção própria porque é iatrogênica, é evitável, e o etilista é a população de maior risco. O mecanismo é o inverso do edema cerebral: diante de hiponatremia crônica, os astrócitos se adaptam exportando osmólitos orgânicos — mioinositol, taurina, glutamina — para não incharem. Essa adaptação leva dias a se instalar e leva dias a se desfazer. Se o sódio plasmático é corrigido rapidamente, o compartimento extracelular se torna subitamente hipertônico em relação a células que já se despojaram dos seus osmólitos, e elas desidratam bruscamente. O oligodendrócito é a célula mais vulnerável, e o resultado é desmielinização, classicamente na ponte, mas também em locais extrapontinos como os núcleos da base, o tálamo e a substância branca subcortical.

A apresentação é característica e cruel: o paciente melhora com a correção do sódio, permanece bem por dois a seis dias, e então deteriora — com disartria, disfagia, tetraparesia espástica, e no extremo a síndrome do encarceramento, em que a consciência está preservada e a única comunicação possível é pelo movimento vertical dos olhos. As formas extrapontinas produzem parkinsonismo, distonia e alterações comportamentais.

Os fatores de risco somados que definem a população de altíssimo risco são: alcoolismo, desnutrição, hipocalemia, hepatopatia, transplante hepático e hiponatremia crônica e profunda. A prevenção é a única defesa e é simples de enunciar: limitar a velocidade de correção do sódio

a valores modestos em vinte e quatro horas, medir o sódio com frequência durante a correção, e estar preparado para reduzir ativamente o sódio com água livre e desmopressina caso a correção ultrapasse a meta — porque a sobrecorreção acontece com facilidade quando a causa da hiponatremia se resolve sozinha e o rim volta a excretar água livre de uma vez.

Doença de Marchiafava-Bignami e outras entidades

A doença de Marchiafava-Bignami é rara e classicamente associada ao consumo crônico de vinho tinto, embora ocorra com qualquer bebida. Consiste na desmielinização e necrose do corpo caloso, tipicamente iniciando pelo joelho e pelo esplênio, e produz um quadro que vai de demência, alteração de marcha e crises convulsivas, na forma crônica, a coma e morte, na forma aguda. O achado mais interessante didaticamente é a síndrome de desconexão inter-hemisférica: apraxia da mão esquerda, incapacidade de nomear objetos colocados na mão esquerda com os olhos fechados, e conflito entre as mãos — os mesmos fenômenos descritos nos estudos clássicos de cérebro dividido.

Completam o quadro duas entidades que valem o registro. A ambliopia tabaco-álcool é uma neuropatia óptica nutricional, com perda visual central bilateral, simétrica e indolor, escotoma centrocecal e discromatopsia, atribuída à deficiência de vitaminas do complexo B e à exposição a cianeto do tabaco, e potencialmente reversível com abstinência e reposição. E a pelagra, por deficiência de niacina, que produz a tríade de dermatite fotossensível, diarreia e demência, com alteração de comportamento, confusão e mioclonias, e que responde rapidamente à reposição.

Atrofia cortical e demência relacionada ao álcool

O consumo crônico e prolongado está associado a atrofia cortical difusa, com predileção relativa pelo córtex frontal, visível em imagem como alargamento de sulcos e ventrículos desproporcional à idade — um achado que se correlaciona com o comprometimento de função executiva, controle de impulsos e julgamento. Vale registrar um dado prognóstico animador e pouco conhecido: parte dessa atrofia é reversível com a abstinência prolongada, o que sugere que ela decorre em boa medida de perda de volume de neurópilo, de mielina e de água, e não apenas de morte neuronal.

Quando o comprometimento é grave e persiste mesmo após abstinência prolongada, reconhece-se a demência relacionada ao álcool. E vale reforçar, agora que temos toda a base: ela raramente tem causa única. Combina neurotoxicidade direta do etanol e do acetaldeído sobre neurônios corticais, dano nutricional cumulativo por deficiência repetida de tiamina — mesmo em graus subclínicos que nunca se manifestaram como Wernicke completa —, doença cerebrovascular favorecida pela hipertensão e pela fibrilação atrial, traumatismos cranianos repetidos e hematomas subdurais, e o próprio efeito da hepatopatia. É um mosaico que resume boa parte de tudo o que construímos no capítulo anterior.

Duas observações práticas: primeiro, o diagnóstico exige abstinência documentada de semanas a meses antes de ser firmado, porque a recuperação cognitiva após a interrupção é substancial e frequentemente surpreendente; segundo, a reavaliação cognitiva seriada, e não a única, é o que separa um quadro reversível de um permanente.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O exame físico do etilista crônico: o corpo conta antes da anamnese*

Este é um dos exames físicos mais ricos da medicina, e ele frequentemente estabelece o diagnóstico antes que o paciente confirme qualquer coisa. Vale percorrê-lo por região, porque é assim que se examina.

Mãos. Eritema palmar, com vermelhidão das eminências tenar e hipotenar poupando o centro da palma, decorrente do excesso de estrogênio circulante por redução da depuração hepática. Contratura de Dupuytren, com espessamento da fáscia palmar e flexão fixa progressiva, tipicamente do quarto e do quinto dedos. Unhas de Terry, em que a lâmina ungueal fica esbranquiçada e opaca em quase toda a extensão, preservando apenas uma faixa distal rósea de poucos milímetros, achado que reflete hipoalbuminemia e alteração do leito vascular subungueal. Leuconíquia em linhas transversais, as linhas de Muehrcke, também ligadas à hipoalbuminemia. Baqueteamento digital, quando há síndrome hepatopulmonar. E asterixe, pesquisado com os braços estendidos e as mãos em dorsiflexão, que não é um tremor e sim uma perda intermitente do tônus postural — o paciente literalmente deixa a mão cair e a recupera, num movimento de bater de asas.

Pele. Telangiectasias em aranha vascular, com uma arteríola central que, comprimida, faz desaparecer toda a lesão, distribuídas no território da veia cava superior; mais de cinco delas em um adulto sugere hepatopatia. Icterícia, mais bem vista na esclera sob luz natural. Equimoses e petéquias, por coagulopatia e plaquetopenia. Rinofima e telangiectasias faciais. Hiperpigmentação. Prurido e lesões de coçadura, por colestase. E sinais de trauma em diferentes estágios de cicatrização, que devem ser procurados ativamente e que frequentemente contam a história de quedas que o paciente não relata.

Face e pescoço. Hipertrofia bilateral e indolor das glândulas parótidas, que alarga o contorno mandibular e é achado clássico. Atrofia do músculo temporal, marcador de desnutrição proteica. Hálito hepático, doce e adocicado. Escleras ictéricas. E, ao exame ocular, procure nistagmo e paresia do reto lateral, que podem ser os únicos sinais de uma Wernicke incipiente.

Tórax e abdome. Ginecomastia e rarefação de pelos corporais no homem, por hipogonadismo e excesso relativo de estrogênio. Redução do panículo com sarcopenia. Hepatomegalia dolorosa na hepatite aguda, ou fígado reduzido e endurecido na cirrose estabelecida. Esplenomegalia. Ascite, com macicez móvel e piparote. Circulação colateral na parede abdominal, com fluxo que se afasta do umbigo — a chamada cabeça de medusa — indicando hipertensão portal.

Neurológico. Tremor postural fino de extremidades, que melhora com a dose e piora na abstinência. Marcha de base alargada desproporcional à incoordenação apendicular, sugerindo degeneração vermiana. Perda de reflexo aquileu e hipoestesia distal em bota. Fraqueza proximal simétrica, sugerindo miopatia. Redução da fluência verbal e disfunção executiva no exame cognitivo breve. E, no paciente rebaixado, sempre procure assimetria, porque assimetria não é álcool.

Sinais vitais e medidas. Hipertensão, que é frequente e reversível com redução do consumo. Taquicardia, que pode indicar abstinência incipiente. Hipotermia. E o peso e o índice de massa corporal, que costumam enganar: o paciente pode estar com peso normal ou aumentado por ascite e edema e, ao mesmo tempo, gravemente desnutrido do ponto de vista proteico e vitamínico. Meça a circunferência do braço e avalie a musculatura temporal e interóssea antes de concluir que a nutrição está adequada.

E o laboratório que completa o exame: macrocitose sem anemia, gama-glutamil transferase elevada, relação entre aspartato e alanina aminotransferase acima de dois, plaquetopenia,

hipoalbuminemia, razão normalizada internacional alargada, hipomagnesemia e hipofosfatemia. Nenhum desses achados isolado prova nada; o conjunto, somado ao exame descrito acima, dispensa a confirmação verbal.

AS INTERFACES COM O RESTO DA NEUROLOGIA

Existe um conjunto de situações em que o álcool não é a doença, mas o modificador que muda o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico de outra doença neurológica. Elas aparecem o tempo todo na prática e raramente estão reunidas em um só lugar.

Álcool e sono

A crença popular de que o álcool ajuda a dormir tem uma metade verdadeira e uma metade que produz um dos ciclos mais destrutivos da clínica. A metade verdadeira é que, por efeito GABAérgico, ele reduz a latência do sono e aumenta o sono de ondas lentas na primeira metade da noite. A metade falsa aparece na segunda metade: conforme o etanol é metabolizado, instala-se uma miniabstinência, com rebote de sono REM, despertares frequentes, taquicardia, sudorese, pesadelos vívidos e despertar precoce. O resultado líquido é sono fragmentado e não restaurador.

Some-se a isso o efeito sobre a via aérea: o álcool reduz o tônus da musculatura dilatadora faríngea e deprime a resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia, agravando a apneia obstrutiva do sono e prolongando as apneias — o que fecha um círculo com a hipóxia intermitente, a hipertensão e o dano cognitivo já discutidos no capítulo anterior. E o ciclo destrutivo se completa quando o paciente, dormindo mal, aumenta a dose para dormir, o que piora ainda mais a fragmentação. Explicar esse mecanismo é, na prática, um dos argumentos mais eficazes para redução de consumo, porque o paciente sente a diferença em poucas semanas de abstinência.

Vale registrar dois pontos adicionais. Primeiro, a insônia é um dos sintomas mais persistentes da abstinência prolongada, durando semanas a meses, e é um dos principais gatilhos de recaída — tratá-la ativamente, e de preferência sem benzodiazepínico, é parte do tratamento do transtorno por uso. Segundo, o transtorno comportamental do sono REM pode ser desencadeado ou agravado pelo álcool, o que exige cuidado para não confundir com o marcador prodrômico de sinucleinopatia discutido no capítulo 11.

Álcool e epilepsia

A relação é bidirecional e mais complexa do que a simples crise de abstinência, e separar as situações evita condutas erradas.

A primeira situação é a crise de abstinência propriamente dita, já detalhada: generalizada, dentro da janela de doze a quarenta e oito horas, em paciente com consumo pesado interrompido. Ela não é epilepsia, não exige anticonvulsivante de manutenção, e o tratamento é o benzodiazepínico da própria abstinência. Vale insistir: iniciar fenitoína ou carbamazepina cronicamente após uma crise de abstinência típica é um erro comum, porque esses fármacos não previnem crises de abstinência e adicionam interação e efeito adverso.

A segunda é a crise provocada por outro fator no paciente que bebe: hipoglicemia, hiponatremia, hipomagnesemia, trauma craniano, hematoma subdural, infecção. Aqui a crise é sintoma, e o tratamento é da causa.

A terceira é o paciente com epilepsia estabelecida que bebe. Três mecanismos aumentam o risco de crise nesse grupo, e vale explicá-los ao paciente: a privação de sono associada ao consumo, que é provavelmente o fator mais importante; a interferência na adesão e nos horários da medicação; e a indução enzimática crônica pelo álcool, que reduz o nível sérico de vários anticonvulsivantes — enquanto a intoxicação aguda faz o oposto, inibindo o metabolismo e elevando o nível. A orientação realista, portanto, não é apenas proibir: é explicar que o risco maior está no binge e na noite mal dormida, e que consumo leve, regular e com sono preservado é substancialmente menos perigoso do que a abstinência semanal seguida de excesso no fim de semana.

E a quarta é o efeito de sensibilização progressiva já mencionado: episódios repetidos de abstinência ao longo de anos reduzem progressivamente o limiar, tornando cada episódio mais propenso a crises — um argumento a favor de tratar bem a primeira desintoxicação.

Álcool, trauma e doença cerebrovascular

O álcool é fator causal em uma fração expressiva dos traumatismos cranioencefálicos, e a sua presença piora o quadro em três frentes que se somam. Primeira, ela dificulta o exame: rebaixamento e agitação atribuídos ao álcool mascaram deterioração neurológica, e a escala de coma perde valor preditivo. Segunda, ela agrava o sangramento, pela coagulopatia hepática, pela plaquetopenia e pela disfunção plaquetária direta. Terceira, ela agrava a lesão secundária, por hipotensão, hipóxia, hipotermia, hipoglicemia e vômito com aspiração.

A atrofia cerebral do etilista crônico merece destaque próprio como fator mecânico: com o parênquima reduzido, as veias-ponte que atravessam o espaço subdural ficam estiradas e o encéfalo tem mais espaço para se deslocar dentro do crânio, o que aumenta a probabilidade de rotura dessas veias com traumas menores. O resultado é o hematoma subdural crônico, que se apresenta de forma insidiosa e flutuante, com cefaleia, alteração cognitiva, sonolência e por vezes hemiparesia leve, muitas vezes sem que o paciente lembre de qualquer trauma. É um diagnóstico que se faz com tomografia e se trata com cirurgia, e é uma das poucas causas de deterioração cognitiva no etilista que se reverte por completo.

Do lado vascular, o efeito é bifásico e vale conhecê-lo com precisão. Para o acidente vascular isquêmico, consumo leve mostra associação neutra ou levemente protetora em alguns estudos observacionais — resultado sob forte suspeita metodológica —, enquanto consumo pesado aumenta o risco de forma clara, por hipertensão, fibrilação atrial, cardiomiopatia e alterações da coagulação. Para o acidente vascular hemorrágico, a associação é linear e sem qualquer faixa protetora: quanto mais álcool, maior o risco de hemorragia intraparenquimatosa e subaracnóidea, por hipertensão, por coagulopatia e por efeito direto sobre a parede vascular.

Álcool e cefaleia

Duas apresentações merecem menção. A cefaleia de ressaca, que aparece horas após o consumo e é multifatorial — desidratação relativa por inibição da vasopressina, vasodilatação, acúmulo de acetaldeído, congêneres presentes em bebidas escuras, distúrbio de sono e resposta inflamatória —, e cuja prevenção realista se resume a moderar quantidade, hidratar e dormir. E o álcool como desencadeante de crises em pacientes com enxaqueca, em que a crise costuma vir mais precocemente do que a ressaca comum, e em pacientes com cefaleia em salvas, na qual o álcool é um desencadeante tão característico durante o período ativo que a sua capacidade de

provocar uma crise em minutos chega a ter valor diagnóstico — e a abstinência durante o surto é orientação padrão.

Combinações que mudam a farmacologia

Duas associações valem registro. A primeira é com a cocaína: na presença simultânea das duas substâncias, o fígado produz o cocaetileno, um metabólito com meia-vida mais longa que a da própria cocaína, que mantém o bloqueio da recaptação de dopamina e que se associa a maior cardiotoxicidade e a maior risco de morte súbita do que qualquer uma das duas isoladamente. A segunda é com depressores do sistema nervoso central — benzodiazepínicos, opioides, barbitúricos, anti-histamínicos sedativos —, cuja combinação com álcool produz depressão respiratória por soma farmacodinâmica e responde por uma parcela expressiva das mortes por intoxicação. É por isso que a prescrição de benzodiazepínico a um paciente que bebe exige conversa explícita, e não apenas uma receita.

Vale ainda lembrar as interações que aparecem na enfermaria: o paracetamol, cuja toxicidade aumenta no etilista crônico pela indução da isoenzima que gera o metabólito tóxico e pela depleção de glutationa; a varfarina, cujo efeito é reduzido pelo consumo crônico, por indução enzimática, e aumentado pelo consumo agudo, por inibição — combinação que torna a anticoagulação instável e perigosa; o metronidazol e alguns outros fármacos, que produzem reação semelhante à do dissulfiram; e os hipoglicemiantes, cujo efeito é potencializado pelo bloqueio da gliconeogênese.

O idoso que bebe

Fecha a seção uma população específica e frequentemente invisível. No idoso, a mesma dose produz concentração mais alta, porque a água corporal total é menor e a atividade da álcool desidrogenase gástrica é reduzida; a sensibilidade central aos efeitos depressores é maior; a polifarmácia multiplica as interações; e o risco de queda, de fratura e de hematoma subdural é substancialmente maior. Some-se que os sinais clássicos faltam — o idoso raramente perde o emprego ou o carro por beber — e que o consumo costuma ser subrelatado e não perguntado.

O resultado é que uma parcela dos quadros diagnosticados como declínio cognitivo, quedas recorrentes, depressão ou insônia no idoso tem, no consumo de álcool, uma causa contribuinte tratável. Perguntar de forma rotineira, quantificar em doses padrão e revisar a lista de medicamentos à luz do consumo é uma intervenção simples e de alto rendimento — e é, mais uma vez, um caso em que a melhor conduta neurológica é retirar algo, e não acrescentar.

APROFUNDANDO *A neurobiologia da dependência em três estágios*

Entender por que alguém continua bebendo apesar de saber o dano exige sair do vocabulário moral e entrar no dos circuitos. O modelo mais aceito descreve três estágios que se repetem em ciclo, cada um com um circuito próprio e um neurotransmissor dominante, e ele explica por que o tratamento precisa ser diferente em cada momento.

Primeiro estágio: intoxicação e recompensa. O circuito é o mesolímbico, da área tegmentar ventral ao núcleo accumbens, e o neurotransmissor é a dopamina. O álcool aumenta a liberação dopaminérgica ali, em parte por desinibição de interneurônios GABAérgicos e em parte pela liberação de opioides endógenos que agem sobre os mesmos neurônios — e é justamente esse elo opioide que a naltrexona bloqueia. O aprendizado que se instala não é apenas de prazer: é

de valor preditivo. Com a repetição, o disparo dopaminérgico se desloca do momento do consumo para os sinais que o antecipam — o bar, o horário, a companhia, o cheiro —, o que transforma o ambiente inteiro em gatilho. Esse é o motivo pelo qual mudar de ambiente é uma intervenção terapêutica, e não um detalhe logístico.

Segundo estágio: abstinência e afeto negativo. O circuito é o da amígdala estendida, e os mediadores são os sistemas de estresse — fator liberador de corticotropina, noradrenalina, dinorfina —, somados à queda da atividade dopaminérgica basal. Aqui o consumo deixa de ser buscado pelo prazer e passa a ser buscado para aliviar um estado negativo: disforia, ansiedade, irritabilidade, insônia, sensibilidade aumentada à dor e ao estresse. É o reforço negativo assumindo o lugar do positivo, e é a razão pela qual a pessoa relata, com sinceridade, que já não sente prazer em beber e mesmo assim não consegue parar. Esse estado persiste por meses após a interrupção — é o que se chama de abstinência prolongada — e é a janela em que a maior parte das recaídas acontece, o que justifica manter tratamento e acompanhamento muito além da desintoxicação.

Terceiro estágio: preocupação e antecipação. O circuito é o pré-frontal, e o problema é de controle executivo. A exposição crônica reduz a atividade do córtex pré-frontal dorsolateral e orbitofrontal, prejudicando o controle inibitório, o planejamento e a avaliação de consequências futuras, ao mesmo tempo em que a resposta a gatilhos permanece intacta ou aumentada. O resultado é um desequilíbrio entre um sistema de impulso hiperativo e um sistema de freio hipoativo — que é, aliás, a mesma assimetria que discutimos na adolescência, no capítulo 9, e que explica por que o início precoce do consumo é um fator de risco tão forte.

Duas consequências práticas fecham o modelo. A primeira é que a recaída não é falha de caráter: ela é o comportamento previsível de um sistema em que a fissura é potente, o afeto basal é negativo e o freio está enfraquecido. A segunda é que a recuperação da função pré-frontal com a abstinência é real e mensurável, mas leva meses — o que significa que exigir do paciente, na primeira semana de abstinência, o mesmo autocontrole que ele terá no sexto mês é exigir uma função que ainda não voltou.

A SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Precisamos agora fechar os dois fenômenos que só fazem sentido quando entendemos a neuroadaptação crônica do sistema nervoso central à presença constante de álcool, já anunciada na caixa da analogia automotiva. Diante da exposição repetida ao estado de inibição química artificialmente aumentada, o encéfalo se adapta homeostaticamente, reduzindo a densidade e a sensibilidade dos receptores GABA-A — e alterando a composição de subunidades desses receptores, o que tem a consequência prática de reduzir também a sensibilidade aos benzodiazepínicos — e aumentando a densidade e a sensibilidade dos receptores NMDA, sobretudo pelo aumento de subunidades específicas.

Quando o álcool é subitamente removido desse sistema readaptado, o efeito inibitório que compensava a readaptação desaparece de uma vez, mas a readaptação permanece por dias, gerando hiperexcitabilidade cortical franca e súbita, somada a uma descarga autonômica intensa por desinibição do locus ceruleus noradrenérgico.

A cronologia, que orienta a vigilância

O quadro tem uma sequência temporal razoavelmente previsível, e conhecê-la define quando vigiar e quando relaxar.

Entre seis e doze horas após a última dose aparecem os sintomas leves: tremor de extremidades e de língua, ansiedade, irritabilidade, insônia, náusea, sudorese, cefaleia, taquicardia e hipertensão leve.

Entre doze e vinte e quatro horas pode surgir a alucinose alcoólica, que é frequentemente confundida com delirium tremens e que dele se distingue por um detalhe essencial: o sensório está limpo, o paciente está orientado, e ele tem crítica ao menos parcial sobre o caráter irreal das alucinações, que são mais frequentemente auditivas e visuais. Não há a disautonomia intensa do delirium tremens.

Entre doze e quarenta e oito horas está o pico de risco de crises convulsivas, tipicamente tônico-clônicas generalizadas, únicas ou em salvas curtas. Duas observações importam: crise focal, estado de mal, ou crise fora dessa janela obriga a investigar outra causa — trauma, hematoma subdural, infecção, distúrbio metabólico; e a ocorrência de crise de abstinência aumenta significativamente o risco de progressão para delirium tremens.

Entre quarenta e oito e noventa e seis horas, e às vezes mais tarde, instala-se o delirium tremens, que é a forma grave e potencialmente fatal. Ele combina delirium franco, com desorientação, flutuação e alteração do nível de consciência; alucinações vívidas, tipicamente visuais e táteis, com a clássica sensação de insetos sobre a pele; agitação psicomotora intensa; e instabilidade autonômica grave, com taquicardia, hipertensão, hipertermia e sudorese profusa. A mortalidade, que era altíssima antes do tratamento moderno, permanece relevante e decorre de arritmias, de distúrbios eletrolíticos, de hipertermia, de rabdomiólise e das complicações infecciosas e traumáticas associadas.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O manejo da abstinência, passo a passo*

Existe uma sequência que reduz mortalidade e que vale conhecer com precisão, porque este é um dos quadros em que o manejo adequado tem impacto imediato e mensurável.

Primeiro, estratificar o risco na admissão. Pergunte por episódios prévios de abstinência, por crise convulsiva ou delirium tremens anteriores, por quantidade e tempo de consumo, pelo horário da última dose, por uso concomitante de benzodiazepínicos e de outras substâncias, e por comorbidades. História de delirium tremens prévio é o preditor isolado mais forte.

Segundo, procurar ativamente o que se esconde atrás do quadro. Todo paciente em abstinência merece glicemia, eletrólitos com magnésio e fósforo, função renal e hepática, hemograma, e avaliação de foco infeccioso. E baixo limiar para imagem de crânio, porque trauma craniano com hematoma subdural é frequente, frequentemente não relatado, e imita abstinência.

Terceiro, tratar com benzodiazepínico, que é o único grupo com redução comprovada de crises, de delirium e de mortalidade — porque atua no mesmo receptor cuja função está reduzida. A estratégia guiada por sintomas, com aplicação periódica de uma escala estruturada e administração de dose apenas quando o escore ultrapassa um limiar, reduz a dose total e o tempo de tratamento em comparação com esquemas de dose fixa, e é a preferida em pacientes que conseguem ser avaliados. Doses fixas com resgate são preferidas quando a avaliação é inviável ou o risco é muito alto. A escolha do fármaco importa: agentes de meia-vida longa produzem desmame mais suave, e agentes de meia-vida curta sem metabólitos ativos são preferidos em hepatopatia avançada e em idosos, justamente por não se acumularem.

Quarto, repor o que falta. Tiamina antes da glicose, magnésio, fósforo, potássio, e volume — lembrando que esses pacientes costumam estar desidratados e que a hipomagnesemia mantém o limiar convulsivo baixo.

Quinto, saber o que não fazer. Antipsicóticos não tratam abstinência, reduzem o limiar convulsivo, prolongam o intervalo QT e prejudicam a termorregulação; eles têm papel apenas adjuvante, em dose baixa, quando a agitação ou a alucinação persiste apesar de sedação adequada com benzodiazepínico. Betabloqueadores e clonidina mascaram os sinais autonômicos que guiam a titulação sem tratar o mecanismo, e podem dar falsa sensação de controle. E a contenção física isolada, sem sedação adequada, aumenta rabdomiólise, lesão e mortalidade.

Sexto, reconhecer a abstinência refratária. Quando doses altas cumulativas de benzodiazepínico não controlam o quadro, a conduta é escalonar para o ambiente de terapia intensiva, considerar fenobarbital, que atua no mesmo receptor por mecanismo complementar e não depende das mesmas subunidades alteradas, ou propofol com via aérea protegida. Insistir indefinidamente com doses crescentes do mesmo fármaco fora da terapia intensiva é o erro que mata.

E o sétimo passo, que quase sempre se perde: a alta é o momento de iniciar o tratamento do transtorno por uso de álcool. Desintoxicar sem encaminhar é tratar o sintoma e devolver a doença.

O TRATAMENTO DO TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL

Vale um tópico próprio, porque a desintoxicação resolve a emergência e não resolve o problema, e porque a farmacologia aqui é subutilizada de forma impressionante — uma minoria dos pacientes com indicação recebe qualquer tratamento medicamentoso.

A naltrexona é antagonista de receptores opioides e reduz o reforço positivo do consumo, ou seja, o prazer obtido ao beber, além de reduzir a fissura. O efeito prático mais consistente é a redução do consumo pesado e a menor probabilidade de que um deslize se transforme em recaída completa. Está contraindicada em uso concomitante de opioides e exige atenção à função hepática.

O acamprosato atua modulando a neurotransmissão glutamatérgica, contrabalançando justamente a hiperexcitabilidade NMDA residual que persiste por meses após a interrupção, e o seu efeito é maior sobre a manutenção da abstinência do que sobre a redução do consumo. Tem eliminação renal e não é hepatotóxico, o que o torna preferível em hepatopatia avançada.

O dissulfiram inibe a aldeído desidrogenase e produz acúmulo de acetaldeído com a ingestão, gerando rubor, náusea, vômito, cefaleia, taquicardia e hipotensão. Ele não reduz a fissura; funciona por dissuasão, e por isso a sua eficácia depende inteiramente de supervisão da tomada por terceiro e da motivação do paciente. Exige consentimento informado explícito sobre a reação e atenção a fontes ocultas de álcool.

Entre as opções sem indicação formal para essa finalidade, mas com evidência razoável, estão o topiramato e a gabapentina, esta última com a vantagem adicional de ajudar na insônia e na ansiedade do período pós-agudo. E vale registrar que a farmacologia é adjuvante: a base do tratamento é psicossocial, com intervenções breves, entrevista motivacional, terapia cognitivo-comportamental, grupos de mútua ajuda e tratamento das comorbidades psiquiátricas, que são a regra e não a exceção.

Diretrizes recentes: o tratamento do transtorno por uso de álcool combina intervenções psicossociais, acompanhamento e, quando apropriado, medicamentos como naltrexona ou acamprosato; contraindicações, função hepática e renal e uso concomitante de opioides devem orientar a seleção. Uma atualização de 2026 também recomenda triagem pragmática do consumo de risco e avaliação diagnóstica quando há indícios de transtorno, em vez de depender apenas de uma quantidade fixa de bebida (WOOD et al., 2023; WOOD et al., 2026).

Fecha o tema uma observação de postura clínica que vale mais do que qualquer fármaco: o transtorno por uso de álcool é uma doença crônica e recidivante, com neurobiologia própria, e não um defeito moral. A recaída é parte esperada do curso, e tratá-la como fracasso do paciente é a forma mais eficiente de garantir que ele não volte ao consultório. Perguntar sobre consumo de forma rotineira, não julgadora e estruturada, com instrumentos breves e validados, é uma das intervenções de melhor custo-benefício da medicina — e, em neurologia especificamente, é o rastreio que mais frequentemente muda o diagnóstico.

O QUE A ABSTINÊNCIA DEVOLVE, E EM QUANTO TEMPO

Termino com a parte mais útil da conversa com o paciente, e a que mais frequentemente falta: o que melhora quando ele para, e quando. Ter esses prazos na cabeça transforma uma recomendação genérica em um argumento concreto.

Em horas a dias, normalizam-se o sono da primeira noite após o pico de rebote, a pressão arterial começa a cair, e a taquicardia e o tremor cedem conforme a abstinência é tratada. Em uma a quatro semanas, a esteatose hepática regride substancialmente, as transaminases e a gama-glutamil transferase caem, o sono se reorganiza, o humor melhora, e a hipertensão relacionada ao consumo se corrige. Em um a três meses, a macrocitose se resolve, à medida que a população de hemácias é renovada; a cardiomiopatia começa a melhorar; e a função cognitiva mostra ganho mensurável, sobretudo em atenção, velocidade de processamento e memória de trabalho.

Em três a doze meses, a recuperação cognitiva continua e é frequentemente surpreendente, com parte da atrofia cortical revertendo em imagem; a neuropatia periférica melhora lentamente, limitada pela velocidade de regeneração axonal; a função sexual e o eixo hormonal se recuperam; e a densidade óssea começa a estabilizar. Em anos, o risco cardiovascular e o risco de câncer convergem progressivamente — ainda que não completamente — em direção ao da população que não bebe.

E vale ser honesto sobre o que não volta, porque a credibilidade da conversa depende disso: a cirrose estabelecida não regride, ainda que a abstinência mude radicalmente o prognóstico e reduza descompensações; a síndrome de Korsakoff instalada é permanente na maior parte dos casos; a degeneração cerebelar recupera apenas parcialmente; a neuropatia grave deixa sequela; e as consequências da exposição fetal são definitivas. Essa lista não é um argumento contra parar — é exatamente o contrário. Ela é a razão pela qual parar mais cedo importa, e é a informação que transforma "você deveria beber menos" em uma conversa que o paciente leva a sério.

ÁLCOOL E GESTAÇÃO

Um último ponto merece registro, porque conecta diretamente ao capítulo 9. Quando a exposição ocorre durante a gestação, o etanol atravessa livremente a placenta e, no encéfalo fetal em pleno processo de proliferação, migração neuronal e sinaptogênese, gera apoptose neuronal

excessiva e interfere na migração e na organização cortical normal, por mecanismos que envolvem estresse oxidativo direto, interferência na sinalização GABAérgica e glutamatérgica, prejuízo à adesão celular mediada por moléculas de superfície e deficiência funcional de folato.

O resultado, na forma completa, é a síndrome alcoólica fetal, caracterizada por restrição de crescimento pré e pós-natal, microcefalia, alterações faciais características — fissuras palpebrais curtas, filtro nasal liso e lábio superior fino —, e comprometimento permanente do neurodesenvolvimento, com deficiência intelectual, disfunção executiva, déficit de atenção e dificuldades de aprendizagem e de comportamento adaptativo. Formas parciais e o chamado transtorno do neurodesenvolvimento associado ao álcool, sem os achados faciais, são muito mais frequentes do que a forma completa e passam despercebidos com regularidade, sendo diagnosticados apenas como transtorno de aprendizagem ou de comportamento.

Três pontos práticos. Primeiro, não existe limiar seguro estabelecido nem trimestre seguro, e a orientação é de abstinência durante toda a gestação e na tentativa de engravidar. Segundo, o diagnóstico depende de perguntar sobre consumo na gestação, e essa pergunta precisa ser feita sem julgamento, porque a omissão é a resposta esperada quando há culpa envolvida. Terceiro, e mais importante para a família: o dano estrutural é permanente, mas o desfecho funcional depende substancialmente do ambiente, da intervenção precoce e do suporte educacional — ou seja, o diagnóstico não é um prognóstico fechado, e a intervenção vale a pena.

CONEXÃO *O álcool como modelo em miniatura de tudo o que este livro discutiu*

Vale fechar explicitando o desenho geral, porque este capítulo é, em certa medida, uma revisão disfarçada.

Com o capítulo 1: o álcool age sobre receptores GABA-A, NMDA e de glicina, e a progressão da embriaguez percorre, de cima para baixo, exatamente a hierarquia anatômica que construímos ali — córtex pré-frontal, cerebelo, formação reticular, bulbo.

Com o capítulo 2: através da fibrilação atrial, da hipertensão e da coagulopatia, ele produz tanto isquemia quanto hemorragia, e o etilista é a população com maior incidência de hematoma subdural crônico.

Com o capítulo 3: ele é causa de encefalopatia por pelo menos cinco mecanismos independentes — hepática, hipoglicêmica, de Wernicke, por abstinência e por distúrbio eletrolítico —, e frequentemente por mais de um ao mesmo tempo no mesmo paciente.

Com o capítulo 5: ele reproduz, sozinho, quase todo o capítulo de deficiências vitamínicas, atacando cada vitamina por um mecanismo diferente.

Com o capítulo 6: o metabolismo pela álcool desidrogenase é o mesmo que torna o etanol antídoto histórico do metanol, e o dissulfiram é farmacologia de acúmulo de metabólito.

Com o capítulo 7: ele produz falência de fígado, de pâncreas, de coração, de medula óssea e de músculo, e cada uma delas tem tradução neurológica própria.

Com o capítulo 9: atravessa a placenta e age sobre um sistema nervoso em construção.

Com o capítulo 11: produz demência por um mosaico de mecanismos que atravessa quase todas as categorias daquele capítulo.

E com o capítulo 13, que vem a seguir: se olharmos o conjunto, praticamente nenhum dos danos descritos é um evento isolado. Cada um acelera e potencializa os outros — o fígado

doente piora a absorção de vitaminas, a deficiência vitamínica piora a resposta do fígado ao dano, o coração arritmado alimenta a doença cerebrovascular, a imunossupressão traz a infecção que descompensa tudo. É um modelo em miniatura de envelhecimento acelerado e multissistêmico, e é exatamente esse conceito — múltiplos sistemas falhando em conjunto e acelerando o declínio neurológico — que vamos retomar e generalizar no próximo capítulo, dessa vez olhando não para o álcool, mas para o processo natural de envelhecimento do sistema nervoso.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

WOOD, E. et al. Canadian guideline for the clinical management of high-risk drinking and alcohol use disorder. CMAJ, v. 195, n. 40, p. E1364-E1379, 2023. DOI: 10.1503/cmaj.230715.

WOOD, E. et al. Screening for high-risk drinking and alcohol use disorder: update of the 2023 national clinical practice guideline. CMAJ, v. 198, n. 17, p. E655-E665, 2026. DOI: 10.1503/cmaj.251759.

CEDERBAUM, A. I. Alcohol metabolism. Clinics in Liver Disease, v. 16, p. 667-685, 2012.

GALVIN, R. et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. European Journal of Neurology, v. 17, p. 1408-1418, 2010.

HOYME, H. E. et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. Pediatrics, v. 138, e20154256, 2016.

JONAS, D. E. et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings. JAMA, v. 311, p. 1889-1900, 2014.

SCHUCKIT, M. A. Recognition and management of withdrawal delirium. New England Journal of Medicine, v. 371, p. 2109-2113, 2014.

STERNS, R. H. Disorders of plasma sodium: causes, consequences, and correction. New England Journal of Medicine, v. 372, p. 55-65, 2015.

ZAHR, N. M.; PFEFFERBAUM, A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results. Alcohol Research, v. 38, p. 183-206, 2017.

CAPÍTULO 13

Processo de Envelhecimento

TERMINAMOS O capítulo anterior com uma ideia central: a de que o álcool funciona como um modelo acelerado e artificial de múltiplos sistemas falhando em conjunto e convergindo sobre o encéfalo. Este capítulo generaliza a mesma ideia, aplicada ao processo que, mais cedo ou mais tarde, afeta todo mundo, independentemente de qualquer exposição tóxica externa: o envelhecimento fisiológico normal. Antes de falarmos em doença específica, vale estabelecer o que envelhecer realmente significa do ponto de vista funcional, porque é um conceito mal compreendido mesmo dentro da própria medicina.

HOMEOSTENOSE: A RESERVA QUE ENCOLHE

Envelhecer não é, por si só, adoecer. Envelhecer é perder, de forma lenta, progressiva e biologicamente programada, a reserva funcional de praticamente todo sistema orgânico — um conceito que a geriatria chama de homeostenose, a redução progressiva da capacidade do corpo de manter a homeostase diante de qualquer estresse, seja ele uma infecção, uma cirurgia ou simplesmente um dia mais puxado.

Um jovem saudável tem reserva cardíaca, renal, hepática e neurológica que ultrapassa em muito a sua necessidade basal, e é justamente essa margem de sobra que permite tolerar agressões sem descompensar. Conforme envelhecemos, essa margem encolhe em todos os sistemas ao mesmo tempo — não porque cada órgão isoladamente quebre, mas porque a capacidade de reserva vai sendo consumida ano após ano, até que uma agressão que um jovem tolera sem sintoma algum é suficiente para descompensar clinicamente um idoso.

Duas consequências práticas decorrem disso e vale explicitá-las, porque elas explicam boa parte da clínica geriátrica. A primeira é a apresentação atípica: com pouca reserva, o sistema que falha primeiro é o mais vulnerável, e não necessariamente o doente. Por isso o idoso com infarto se apresenta com confusão em vez de dor torácica, o idoso com pneumonia se apresenta com queda em vez de febre e tosse, e o idoso com infecção urinária se apresenta com delirium. O sintoma aponta para o elo mais frágil da cadeia, e não para a origem do problema. A segunda é o efeito dominó: como todos os sistemas estão com pouca margem simultaneamente, a falha de um arrasta os outros, e o que começou como uma virose termina em desidratação, insuficiência renal, delirium, queda, fratura e imobilidade.

Esse mesmo raciocínio de reserva já apareceu no capítulo 11 quando falamos de reserva cognitiva: um encéfalo envelhecido não é necessariamente um encéfalo doente, mas é um encéfalo com menos margem de manobra — o que explica por que a mesma quantidade de patologia acumulada se manifesta clinicamente de forma mais precoce e mais grave em alguns indivíduos do que em outros.

ANALOGIA *A conta bancária e o saldo médio*

A imagem que costuma esclarecer melhor a homeostenose é financeira, e ela funciona porque separa duas coisas que costumam ser confundidas: o gasto do dia a dia e a capacidade de absorver um imprevisto.

Imagine que cada órgão tem uma conta bancária. O gasto fixo mensal é a demanda basal — o que o corpo consome só para funcionar em repouso. O saldo disponível é a reserva funcional.

Aos vinte anos, a conta tem um saldo muitas vezes maior do que o gasto mensal. Uma despesa inesperada — uma gripe, uma noite mal dormida, uma cirurgia — é absorvida sem que nada mude no dia seguinte. Aos oitenta, o gasto fixo é praticamente o mesmo, mas o saldo caiu a uma fração. A mesma despesa inesperada estoura a conta.

Três coisas ficam evidentes com essa imagem, e as três se confirmam na clínica.

Primeira: a queda de saldo é invisível enquanto não há imprevisto. Um idoso pode estar perfeitamente funcional no seu cotidiano e descompensar dramaticamente com uma infecção urinária — não porque a infecção seja grave, mas porque não havia saldo. É por isso que perguntar "como ele estava antes de adoecer" é enganoso: ele estava bem, e isso não significa que tinha reserva.

Segunda: as contas são interligadas. Quando uma estoura, o banco saca das outras. É o efeito dominó — o rim compensa o coração, o encéfalo compensa a visão, e quando o crédito acaba em um, acaba em todos.

Terceira, e é a que orienta a conduta: existem duas formas de evitar o estouro, e as duas importam. Aumentar o saldo, o que é o papel do exercício, do sono, da nutrição e da estimulação cognitiva. E reduzir despesas desnecessárias, o que é o papel de retirar medicamentos, corrigir a audição e a visão, tratar a dor e evitar internações evitáveis. Na geriatria, reduzir despesa costuma render mais e mais rápido do que aumentar saldo.

O limite da analogia, e ele importa: reserva não é apenas quantidade, é também flexibilidade. Dois idosos com o mesmo volume cerebral podem ter capacidades de compensação muito diferentes, e é isso que o conceito de reserva cognitiva acrescenta ao de reserva estrutural.

OS MOTORES CELULARES DO ENVELHECIMENTO

No nível celular, esse encolhimento de reserva tem motores bem estabelecidos, e vale conhecê-los porque eles reaparecem, um a um, na fisiopatologia de quase todas as doenças deste capítulo.

O primeiro é a disfunção mitocondrial e o acúmulo de dano oxidativo. Mitocôndrias envelhecidas tornam-se gradualmente menos eficientes na cadeia transportadora de elétrons detalhada no capítulo 5, produzindo relativamente mais espécies reativas de oxigênio por unidade de trifosfato de adenosina gerada. Esse processo cumulativo lesa lipídios de membrana, proteínas e o próprio DNA mitocondrial — que, por não ter histonas protetoras e por ter reparo menos eficiente que o DNA nuclear, acumula mutações mais rápido, fechando um círculo vicioso: mitocôndria danificada produz mais radicais, que danificam mais mitocôndrias. Some-se a redução da mitofagia, o processo de reciclagem seletiva de mitocôndrias defeituosas, e o resultado é um tecido que acumula organelas ruins em vez de substituí-las.

O segundo é a senescência celular. Células danificadas, em vez de se dividirem normalmente ou sofrerem morte celular programada limpa, entram em uma espécie de aposentadoria

metabólica: param de se dividir, mas permanecem vivas e metabolicamente ativas, secretando continuamente um coquetel de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e proteases no tecido ao redor. Esse fenótipo secretor é o que torna a célula senescente perigosa — ela não apenas deixa de contribuir, ela ativamente perturba a vizinhança e induz senescência nas células vizinhas, num efeito de contágio.

Atualização conceitual de 2023: a revisão dos mecanismos celulares do envelhecimento passou de nove para doze características interligadas, incorporando disfunção da macroautofagia, inflamação crônica e disbiose. Esses mecanismos ajudam a explicar a perda de reserva, mas não são diagnósticos clínicos individuais nem comprovam que uma intervenção isolada reverta o envelhecimento humano (LÓPEZ-OTÍN et al., 2023).

O terceiro é o estado inflamatório crônico de baixo grau que acompanha o envelhecimento normal mesmo na ausência de infecção ou de doença autoimune. Vale reconhecer aqui exatamente o mesmo tipo de citocinas — interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa à frente — que já usamos repetidamente neste livro, na anemia de doença crônica e na supressão de apetite do etilista, reforçando que esse não é um mecanismo exclusivo de nenhuma doença: é um dos motores inflamatórios mais universais do corpo humano, aqui operando de forma crônica e de baixa intensidade ao longo de décadas em vez de aguda e intensa. No sistema nervoso, ele se traduz em micróglia cronicamente ativada, com um perfil de resposta exagerada e mal regulada a qualquer estímulo — o que explica por que uma infecção sistêmica banal pode produzir delirium e declínio cognitivo persistente no idoso.

Somam-se outros três motores que vale ao menos nomear. A perda de proteostase, com redução da eficiência dos sistemas de controle de qualidade proteica — chaperonas, proteassoma e autofagia —, que é o elo mais direto entre envelhecimento e as doenças de agregação proteica discutidas no capítulo 11. A atenuação da sinalização de detecção de nutrientes, que é o alvo das intervenções de restrição calórica estudadas em modelos experimentais. E a exaustão de células-tronco, que reduz a capacidade de reparo em todos os tecidos, incluindo a neurogênese remanescente do giro denteado.

APROFUNDANDO *O sistema glinfático e por que o sono é depuração, e não apenas descanso*

Este é o mecanismo mais elegante deste capítulo e o que melhor conecta um hábito modificável a uma proteína patológica específica. Vale detalhá-lo.

O sistema nervoso central não tem vasos linfáticos convencionais dentro do parênquima, e por muito tempo isso foi tratado como uma curiosidade anatômica sem consequência. A pergunta que ficava sem resposta era simples: por onde saem as proteínas e os metabólitos que o tecido nervoso produz e não consegue degradar localmente?

A resposta é uma via de depuração que aproveita a própria arquitetura perivascular. O líquido cefalorraquidiano entra no parênquima pelos espaços perivasculares que acompanham as artérias penetrantes, atravessa o interstício e sai pelos espaços perivasculares venosos, carregando consigo os solutos dissolvidos. O que torna esse fluxo possível é a aquaporina 4, um canal de água concentrado nos pés terminais dos astrócitos que revestem os vasos: é ela que permite a passagem transastrocitária de água que impulsiona o fluxo através do tecido. Daí o nome do sistema, que combina glia e linfático.

O achado que mudou a interpretação clínica é que esse fluxo não é constante: ele aumenta várias vezes durante o sono, e especificamente durante o sono de ondas lentas. O mecanismo proposto é que o espaço extracelular se expande fisicamente durante o sono profundo, reduzindo a resistência ao fluxo — e há também um componente de pulsação arterial e de oscilação lenta da atividade neuronal que ajuda a bombear o líquido através do tecido. Some-se a redução do tônus noradrenérgico durante o sono, que parece ser um dos sinalizadores dessa expansão.

A consequência é direta e vale ser dita com todas as letras: é durante o sono profundo que boa parte do peptídeo beta-amiloide produzido ao longo do dia é fisicamente lavada para fora do parênquima. Estudos em humanos mostram que uma única noite de privação de sono já eleva o amiloide mensurável no líquor e no tecido, e estudos longitudinais associam sono fragmentado crônico a maior deposição de amiloide anos depois.

Três desdobramentos merecem registro. Primeiro, a relação é bidirecional: a deposição de amiloide, por sua vez, prejudica o sono de ondas lentas, criando um círculo vicioso que provavelmente opera por décadas antes de qualquer sintoma. Segundo, o envelhecimento por si só reduz a eficiência do sistema — há perda da polarização da aquaporina 4 nos pés astrocitários, redução do sono de ondas lentas e enrijecimento arterial que reduz a pulsatilidade propulsora. Terceiro, e mais prático: a apneia obstrutiva do sono, que fragmenta justamente o sono profundo e adiciona hipóxia intermitente, deixa de ser apenas um problema respiratório e se torna um fator de risco neurológico modificável — o que faz do tratamento com pressão positiva uma intervenção potencialmente neuroprotetora.

Vale, por fim, uma nota de cautela científica: parte dos dados vem de modelos animais, a magnitude do fluxo e a sua dependência exata da aquaporina 4 seguem em debate, e o conceito continua sendo refinado. Mas o elo entre sono ruim e risco de demência é sólido em epidemiologia humana, e este é o mecanismo mais plausível de que dispomos para explicá-lo.

O SISTEMA NERVOSO QUE ENVELHECE SEM ADOECER

Antes de falar em doença, vale descrever com precisão o que muda em um sistema nervoso que envelhece normalmente — porque distinguir isso do patológico é uma das habilidades mais úteis e menos ensinadas da neurologia clínica.

Estrutura

Há perda de volume encefálico a partir da terceira ou quarta década, em ritmo lento e acelerando após os sessenta anos, com predomínio no córtex pré-frontal e no hipocampo. O ponto crucial, estabelecido por estudos que contaram neurônios em vez de medir volume, é que essa perda decorre muito mais de redução do neurópilo — encolhimento de árvores dendríticas, perda de espinhas dendríticas e de sinapses, redução de mielina — do que de morte neuronal maciça. Isso importa clinicamente porque perda de sinapse é, ao menos em parte, recuperável; morte neuronal não é.

A substância branca mostra rarefação e alterações de mielina, e é ela que declina proporcionalmente mais do que a cinzenta em idades avançadas, com desmielinização segmentar, remielinização com internódulos mais curtos e consequente redução da velocidade de condução. Some-se o alargamento ventricular compensatório e a dilatação de espaços perivasculares, e

temos o conjunto de achados que qualquer laudo de ressonância de idoso descreve — e que, isoladamente, não significa doença.

Neurotransmissores e circuitos

Há redução da síntese e da densidade de receptores dopaminérgicos no estriado, colinérgicos no córtex e no hipocampo, serotoninérgicos e noradrenérgicos. Essa depleção parcial e difusa explica três características do encéfalo idoso: maior sensibilidade a fármacos que atuam nesses sistemas, maior lentificação sob demanda de velocidade, e menor capacidade de compensar bloqueios farmacológicos — que é exatamente por que um anticolinérgico produz delirium em um idoso e nada em um jovem.

O perfil cognitivo do envelhecimento normal

Aqui está a distinção mais útil. Algumas funções declinam com a idade de forma esperada, e outras não declinam — e são estas últimas que sinalizam doença quando falham.

Declinam normalmente: a velocidade de processamento, que é provavelmente o fator que explica boa parte do restante; a memória de trabalho, com menor capacidade de manipular informação simultânea; a evocação livre de informação, sobretudo de nomes próprios, com a característica sensação de ter a palavra na ponta da língua; a atenção dividida, com dificuldade de executar duas tarefas ao mesmo tempo; e a flexibilidade para alternar entre tarefas.

Não declinam de forma relevante: o vocabulário e o conhecimento acumulado, que frequentemente melhoram até idades avançadas; a memória semântica; a memória de procedimento; a compreensão e a produção de linguagem; e a orientação.

A regra prática que decorre disso é poderosa. No envelhecimento normal, o idoso demora mais, precisa de mais pistas e se beneficia delas: se você oferece uma dica ou uma lista de alternativas, ele acerta. Na doença, a informação não está lá, a pista não ajuda, e o déficit interfere na vida prática. Esquecer o nome de um conhecido e lembrar depois é envelhecimento. Esquecer que a conversa aconteceu é doença. Anotar tudo para não esquecer é adaptação normal; não conseguir seguir a própria anotação não é.

Sentidos, equilíbrio e autonomia

O envelhecimento reduz simultaneamente os três canais que sustentam o equilíbrio, e é a soma que produz a instabilidade. A visão perde acuidade, contraste, adaptação ao escuro e campo periférico. O sistema vestibular perde células ciliadas e neurônios do gânglio vestibular. A propriocepção perde fibras de grande calibre e corpúsculos sensitivos, com redução do reflexo aquileu e da sensibilidade vibratória distal, que são achados normais no muito idoso. Some-se a lentificação dos reflexos posturais e a sarcopenia, e o resultado é que a compensação de um desequilíbrio, que num jovem é automática e instantânea, no idoso é lenta e às vezes insuficiente.

No sistema autonômico, há redução da sensibilidade barorreflexa, que produz hipotensão ortostática e pós-prandial; redução da resposta sudomotora e da vasoconstrição, que compromete a termorregulação e explica a suscetibilidade tanto à hipotermia quanto à hipertermia; e alteração da motilidade digestiva e da função vesical.

E no sono, a arquitetura muda de forma característica: avanço de fase, com sono e despertar mais cedo; redução marcante do sono de ondas lentas, que é justamente o de maior depuração

glinfática; fragmentação com mais despertares; e maior prevalência de apneia obstrutiva, de síndrome das pernas inquietas e de transtorno comportamental do sono REM.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Envelhecimento normal ou doença? Sete perguntas que separam*

Diante de uma queixa cognitiva em idoso, sete perguntas resolvem a maior parte dos casos antes de qualquer exame.

Primeira: quem se queixa? O paciente que vem sozinho, preocupado com a própria memória, e que descreve as falhas com detalhes, geralmente tem queixa subjetiva, ansiedade ou depressão. O paciente trazido pela família, que minimiza e diz que está tudo bem, é o que preocupa.

Segunda: o que exatamente ele esquece? Nomes próprios, onde deixou a chave, o motivo pelo qual entrou num cômodo — comum e inespecífico. Conversas inteiras, compromissos recentes, eventos importantes, repetir a mesma pergunta na mesma tarde — patológico.

Terceira: a pista ajuda? Se ele lembra quando você dá uma dica ou oferece alternativas, o problema é de recuperação e não de armazenamento. Se nem a pista nem o reconhecimento ajudam, o traço não foi formado.

Quarta: mudou alguma coisa na vida prática? Contas atrasadas, remédios trocados, panela queimada, dificuldade em usar o telefone ou o banco, perder-se em trajeto conhecido, abandonar um hobby complexo. Perda funcional é o que separa comprometimento cognitivo leve de demência.

Quinta: qual foi a velocidade? Meses a anos, contínuo, é degenerativo. Semanas, é outra coisa. Em degraus, é vascular. Flutuante ao longo do dia, é delirium ou corpos de Lewy.

Sexta: o que mais mudou junto? Humor, sono, apetite, marcha, tremor, alucinação, incontinência, personalidade. A companhia do sintoma vale mais que o sintoma.

Sétima: o que ele está tomando, e o que ele está deixando de ouvir e de enxergar? Reveja a receita completa com datas, e verifique se óculos e aparelho auditivo estão em uso. Uma parte das consultas por "memória" termina com um encaminhamento ao otorrinolaringologista e a retirada de dois medicamentos.

O QUE PRESERVA A RESERVA

Com essa base, podemos falar do que realmente importa na prática: quais hábitos preservam a reserva funcional pelo maior tempo possível.

Atividade física

É, entre todas as intervenções não farmacológicas conhecidas, a que tem efeito mais consistente e mais bem documentado sobre a preservação neurológica, e o motivo não é apenas cardiovascular. O exercício aeróbico regular aumenta a produção do fator neurotrófico derivado do encéfalo, uma proteína que atua essencialmente como fertilizante sináptico, estimulando a sobrevivência neuronal, o crescimento de conexões dendríticas e, especificamente no giro denteado do hipocampo, favorecendo a formação de neurônios novos naquela que é uma das raríssimas regiões do encéfalo adulto com neurogênese preservada — e que já identificamos como epicentro inicial da patologia do Alzheimer.

Além do efeito direto, o exercício estimula angiogênese cerebral, aumentando a densidade capilar e a oferta de oxigênio e glicose; reduz o estado inflamatório crônico; melhora a sensibilidade à insulina; melhora a arquitetura do sono, com aumento do sono de ondas lentas e, por consequência, da depuração glinfática; e reduz sistemicamente os fatores de risco vascular. Vale acrescentar o componente de treino de força e de equilíbrio, que costuma ser esquecido: ele não age sobre o neurotrófico da mesma forma, mas previne sarcopenia e quedas — e prevenir uma fratura de fêmur preserva mais função neurológica no idoso do que qualquer fármaco deste livro.

Sono

O mecanismo glinfático já foi detalhado. Vale acrescentar o que se recomenda na prática: regularidade de horário, que importa tanto quanto duração; exposição à luz natural pela manhã, que ancora o ritmo circadiano em um sistema que perdeu amplitude; restrição de cochilos longos e vespertinos; e, sobretudo, rastreio ativo de apneia obstrutiva, que é altamente prevalente, subdiagnosticada e tratável. E vale a advertência que fecha o círculo com o capítulo 10: hipnóticos, sobretudo benzodiazepínicos, pioram a arquitetura do sono, reduzem justamente o sono de ondas lentas, aumentam quedas e delirium, e são uma das intervenções mais contraproducentes da geriatria.

Reserva cognitiva e engajamento

Manter o encéfalo engajado ao longo da vida — estudo, leitura, aprendizado de novas habilidades, qualquer atividade que exija esforço cognitivo genuíno — não impede o acúmulo biológico de patologia, mas aumenta a densidade sináptica e a redundância de redes alternativas disponíveis para compensá-la, atrasando o momento em que o dano ultrapassa a capacidade compensatória. É por isso que dois indivíduos podem ter carga histopatológica praticamente idêntica e trajetórias clínicas completamente diferentes.

Duas ressalvas honestas. A primeira é que a evidência favorece atividades novas, desafiadoras e socialmente engajadas mais do que exercícios repetitivos de treino cognitivo, cujos ganhos tendem a ser específicos da tarefa treinada e a não se transferir para a vida real. A segunda é que boa parte da associação entre atividade cognitiva e menor risco vem de estudos observacionais, com o problema de causalidade reversa — pessoas que já estão em fase pré-clínica reduzem espontaneamente as atividades complexas. Isso não invalida a recomendação, que é segura e barata, mas calibra a promessa.

Vascular, dieta e convívio

Hipertensão, diabetes e dislipidemia crônicos e mal controlados aceleram a doença de pequenos vasos e a aterosclerose já detalhadas nos capítulos 2 e 11, e o seu controle rigoroso ao longo da vida adulta é uma das formas mais diretas de prevenir não apenas o acidente vascular, mas o declínio cognitivo cumulativo mesmo sem qualquer evento clinicamente identificável. Vale registrar o achado de que o controle intensivo da pressão em pessoas de meia-idade e idosos reduziu a incidência de comprometimento cognitivo leve em ensaio randomizado — uma das poucas intervenções com esse nível de evidência.

Na dieta, padrões ricos em vegetais, frutas, azeite, peixe, oleaginosas e grãos integrais, e pobres em açúcar refinado, ultraprocessados e excesso de gordura saturada, associam-se a menor

declínio cognitivo — por efeito sobre o estresse oxidativo, sobre a inflamação e, sobretudo, sobre os próprios fatores vasculares. Vale lembrar, retomando o capítulo 5, que manter cobalamina e folato adequados controla a homocisteína, evitando o efeito pró-trombótico e disfuncional sobre o endotélio que já identificamos como acelerador silencioso de doença de pequenos vasos.

E o engajamento social é fator protetor independente. O isolamento crônico se associa a maior ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a cortisol persistentemente elevado, que em exposição crônica é diretamente tóxico para os neurônios do hipocampo — a mesma estrutura repetidamente identificada como vulnerável. Além do componente neuroendócrino, o convívio mantém o indivíduo cognitivamente estimulado de forma natural e constante. Vale acrescentar a correção da perda auditiva como intervenção social, e não apenas sensorial: o idoso que não ouve se retira da conversa, e a retirada da conversa é o isolamento começando.

O QUE ACELERA A PERDA

Do outro lado da equação, os fatores que aceleram ativamente a perda de reserva, muitos já detalhados e que vale reconectar.

O sedentarismo reverte exatamente os benefícios descritos. O tabagismo soma toxicidade oxidativa direta sobre o endotélio à carga aterosclerótica sistêmica. O álcool crônico funciona como acelerador multissistêmico do próprio envelhecimento, somando-se aos motores fisiológicos em vez de substituí-los.

Diabetes e hipertensão descontrolados aceleram a formação de produtos finais de glicação avançada, moléculas geradas quando o excesso crônico de glicose se liga de forma não enzimática a proteínas estruturais, enrijecendo literalmente a parede dos vasos e reduzindo a sua complacência — mecanismo que se soma à aterosclerose clássica e que tem uma consequência glinfática interessante, já que a pulsatilidade arterial é parte do que propulsiona a depuração perivascular.

A perda auditiva não corrigida, frequentemente subestimada, reduz cronicamente o estímulo sensorial que chega ao córtex e favorece isolamento progressivo, somando dois mecanismos em uma só condição — e é, nas estimativas populacionais, um dos fatores modificáveis de maior peso na meia-idade.

A polifarmácia, sobretudo o uso cumulativo de fármacos anticolinérgicos já mapeados em 10.3, soma um bloqueio químico direto sobre exatamente o sistema de neurotransmissão que sabemos estar naturalmente mais escasso no encéfalo envelhecido, mesmo antes de qualquer doença.

E acrescento dois fatores que a lista tradicional esquece. A internação hospitalar em si, que produz imobilidade, privação de sono, delirium e perda funcional mensurável em poucos dias, e da qual uma parcela expressiva dos idosos sai funcionalmente pior do que entrou, independentemente do sucesso do tratamento da doença que motivou a internação. E a dor crônica não tratada, que reduz mobilidade, fragmenta o sono, produz isolamento e depressão, e leva ao uso de fármacos que fecham o círculo.

AS SÍNDROMES GERIÁTRICAS COM CARA NEUROLÓGICA

Existe um conjunto de apresentações que não pertence a nenhum órgão isolado, que decorre justamente da soma de reservas reduzidas, e que chega ao neurologista com frequência. Vale conhecê-las como grupo.

Fragilidade e sarcopenia

A fragilidade é a expressão clínica da homeostenose e se define operacionalmente por um conjunto de achados: perda de peso não intencional, exaustão relatada, fraqueza medida pela força de preensão palmar, lentidão da velocidade de marcha e baixo nível de atividade física. A presença de três ou mais caracteriza o fenótipo frágil, e a sua importância é prognóstica — o idoso frágil tem risco substancialmente maior de queda, hospitalização, incapacidade e óbito diante de qualquer agressão.

A sarcopenia, que é a perda de massa e de função muscular, é o seu substrato mais mensurável, e ela tem relevância neurológica direta e frequentemente ignorada: parte da perda muscular do envelhecimento é neurogênica, decorrente da perda progressiva de motoneurônios alfa da medula, com reinervação colateral parcial que produz unidades motoras maiores e menos precisas. É por isso que a velocidade de marcha é hoje considerada um sinal vital geriátrico: ela integra força, equilíbrio, cognição, visão e função cardiovascular em um único número, e prediz desfechos melhor do que a maioria dos exames.

Quedas

São a síndrome geriátrica de maior impacto neurológico, e o seu manejo é o exemplo mais claro de que a causa nunca é uma só. Vale organizar os fatores em intrínsecos — fraqueza muscular, alteração de marcha e equilíbrio, déficit visual, neuropatia com perda proprioceptiva, hipotensão ortostática, artrose, comprometimento cognitivo, incontinência com urgência, medo de cair —, extrínsecos, com medicamentos à frente, e ambientais, com tapetes soltos, iluminação ruim, degraus, calçados inadequados e ausência de barras de apoio.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A avaliação do idoso que caiu: um roteiro*

Uma queda em idoso nunca é um evento isolado a ser registrado e esquecido; ela é um sintoma, e frequentemente o primeiro sinal de uma doença nova.

Primeiro, caracterize a queda. Houve perda de consciência? Se sim, o problema é síncope, e a investigação muda inteiramente — arritmia, hipotensão ortostática, estenose aórtica, crise convulsiva. Houve tontura antes? Girou o ambiente, ou foi escurecimento visual ao levantar? Tropeçou, escorregou, ou as pernas simplesmente falharam? Caiu para frente, para os lados ou para trás — queda para trás sem tentativa de proteção sugere paralisia supranuclear progressiva ou hidrocefalia. Conseguiu levantar sozinho, e quanto tempo ficou no chão? Tempo prolongado no chão significa rabdomiólise, desidratação, hipotermia e mau prognóstico.

Segundo, meça a pressão deitado e em pé, imediatamente e após três minutos. Hipotensão ortostática é causa frequente, tratável, e sistematicamente não pesquisada.

Terceiro, revise a lista de medicamentos com datas. Benzodiazepínicos, hipnóticos, antipsicóticos, antidepressivos, anti-hipertensivos, diuréticos, opioides, anticolinérgicos e

hipoglicemiantes. A retirada de fármacos de risco é a intervenção isolada com melhor evidência para prevenção de quedas.

Quarto, examine a marcha e o equilíbrio de verdade — levante o paciente da cadeira sem apoio dos braços, faça-o caminhar alguns metros, virar e voltar, e observe. Base alargada, passos curtos, dificuldade de iniciar, hesitação ao virar, ausência de balanço de braços, instabilidade ao virar. E teste o equilíbrio estático com os pés juntos, olhos abertos e fechados, procurando o padrão proprioceptivo.

Quinto, procure a causa neurológica específica: parkinsonismo, neuropatia com perda de sensibilidade vibratória e reflexo aquileu, mielopatia cervical com hiperreflexia em membros inferiores, hidrocefalia de pressão normal, ataxia cerebelar, déficit visual e vestibulopatia.

Sexto, avalie as consequências e o risco futuro: procure fratura, procure trauma craniano — com limiar muito baixo para tomografia em quem usa anticoagulante ou antiagregante —, avalie o medo de cair, que produz restrição de atividade e, paradoxalmente, mais quedas, e avalie osteoporose e risco de fratura.

E a intervenção que funciona: exercício multicomponente com treino de equilíbrio e de força, revisão de medicamentos, correção visual, avaliação e adaptação domiciliar, vitamina D quando deficiente, e calçado adequado. Programas que combinam esses elementos reduzem quedas de forma consistente — e é raro, em medicina, ter uma intervenção tão barata com esse nível de evidência.

Iatrogenia, incontinência e imobilidade

Fecham o grupo três síndromes cujo componente neurológico é frequentemente esquecido. A iatrogenia medicamentosa, já discutida à exaustão, que é a causa mais comum de sintoma neurológico novo em idoso polimedicado. A incontinência urinária, cuja origem no idoso é frequentemente neurológica — bexiga hiperativa por desinibição frontal na doença de pequenos vasos e na hidrocefalia, retenção com incontinência paradoxal por neuropatia autonômica ou por anticolinérgico, e incontinência funcional por não conseguir chegar ao banheiro a tempo. E a imobilidade, que produz em poucos dias sarcopenia, contraturas, úlceras de pressão, trombose, constipação, delirium e perda funcional que pode não ser recuperada.

DOENÇA DE PARKINSON SOB A ÓTICA DA RESERVA

Já construímos toda a base fisiopatológica — a degeneração da via nigroestriatal e o desequilíbrio resultante entre as vias direta e indireta — e o tratamento farmacológico foi detalhado em 10.6, de modo que não vamos repetir esse mecanismo.

O que vale acrescentar sob a ótica do envelhecimento é que a substância negra perde neurônios dopaminérgicos de forma lenta e gradual mesmo no envelhecimento fisiológico normal, sem doença associada, e que a doença de Parkinson idiopática se manifesta clinicamente apenas quando essa perda — a basal somada à patológica — ultrapassa um limiar crítico, estimado classicamente em torno de sessenta a oitenta por cento dos neurônios daquela via. É exatamente o raciocínio de reserva funcional estabelecido no início deste capítulo, agora aplicado a uma única população neuronal.

Duas consequências desse limiar merecem destaque. A primeira é a existência de uma longa fase prodrômica, de anos a décadas, em que a patologia já está em curso e o limiar motor ainda

não foi cruzado — e é nela que aparecem os sintomas não motores que hoje reconhecemos como precoces: hiposmia, constipação, transtorno comportamental do sono REM, depressão e ansiedade. Perguntar sobre esses quatro em um paciente com tremor recente é um dos gestos mais informativos da consulta. A segunda é que a compensação pré-clínica é ativa: os terminais remanescentes aumentam a síntese e a liberação de dopamina e reduzem a recaptação, o que sustenta a função por anos — e é a exaustão dessa compensação, e não apenas a perda celular, que marca o início dos sintomas.

TREMOR ESSENCIAL

Vale uma diferenciação clinicamente valiosa em relação ao Parkinson, já que ambos cursam com tremor e são frequentemente confundidos, inclusive por médicos.

O tremor essencial é um tremor de ação e postural: piora quando o paciente sustenta uma posição contra a gravidade ou realiza um movimento voluntário, como levar uma xícara à boca ou escrever, e tipicamente melhora, ao menos parcialmente, com pequenas doses de álcool — detalhe curioso que se conecta ao efeito GABAérgico do etanol detalhado no capítulo anterior, e que tem valor diagnóstico ao ser perguntado, além de valor de alerta, porque uma minoria dos pacientes desenvolve consumo problemático justamente por automedicação. Ele é frequentemente bilateral e relativamente simétrico, acomete tipicamente mãos, cabeça — com movimento de negação ou de afirmação — e voz, e tem história familiar em boa parte dos casos, com padrão sugestivo de herança autossômica dominante.

O tremor parkinsoniano clássico é um tremor de repouso, que aparece quando o membro está relaxado e apoiado, e que diminui ou desaparece durante o movimento voluntário — o oposto exato. É assimétrico no início, tem a frequência mais baixa e o padrão descrito como contar dinheiro, acomete queixo e perna e poupa a cabeça, e vem acompanhado de bradicinesia e rigidez, que são o que realmente define o diagnóstico.

Fisiopatologicamente, o tremor essencial não decorre de degeneração nigroestriatal, e sim de disfunção da atividade oscilatória do circuito que envolve o cerebelo, o núcleo olivar inferior, o tálamo e o córtex motor — o que explica por que não responde à levodopa, e por que responde a fármacos que modulam esse circuito. O tratamento de primeira linha combina propranolol e primidona, com topiramato e gabapentina como alternativas, e a estimulação cerebral profunda do núcleo ventral intermediário do tálamo ou o ultrassom focalizado guiado por ressonância nos casos incapacitantes e refratários.

Duas armadilhas fecham o tópico. A primeira é o tremor fisiológico exacerbado, produzido por ansiedade, cafeína, hipertireoidismo, hipoglicemia, abstinência e por uma longa lista de fármacos — betaagonistas, corticoides, valproato, lítio, amiodarona, antidepressivos —, que é a causa mais comum de tremor postural novo e que se resolve removendo a causa. A segunda é que a coexistência dos dois quadros é possível, e que uma parcela dos pacientes com tremor essencial de longa data desenvolve doença de Parkinson — o que significa que o diagnóstico prévio não protege contra o novo.

NEUROPATIA PERIFÉRICA DO IDOSO

A causa mais comum é a neuropatia diabética, decorrente do mesmo mecanismo de degeneração axonal comprimento-dependente já detalhado nos capítulos 7 e 12, agora

desencadeada pela hiperglicemia crônica, que gera tanto produtos finais de glicação avançada lesando proteínas estruturais do axônio e da mielina quanto dano microvascular direto aos vasa nervorum, reduzindo cronicamente a perfusão do nervo. Some-se a ativação da via do poliol, com acúmulo intracelular de sorbitol e estresse osmótico e oxidativo, e o quadro fisiopatológico se completa.

O padrão clínico resultante é o mesmo padrão sensitivo-motor simétrico e ascendente que já vimos repetidamente — reforçando como diferentes agressões metabólicas convergem sobre o mesmo tipo de axônio vulnerável. Vale, porém, registrar o que a neuropatia diabética tem de próprio: a apresentação inicial frequentemente dolorosa e de fibras finas; o componente autonômico, com hipotensão ortostática, gastroparesia, disfunção erétil e, sobretudo, a hipoglicemia sem sintomas de alerta, que é perigosa; o pé insensível, que produz úlcera e artropatia de Charcot sem dor; e as formas focais, como a mononeuropatia de nervos cranianos — classicamente a paralisia do terceiro nervo com pupila poupada, que se distingue do aneurisma compressivo justamente por isso — e a amiotrofia diabética, com dor e fraqueza proximal assimétrica em membros inferiores.

E vale a lista de causas que precisam ser afastadas antes de atribuir tudo ao diabetes, porque tratáveis: deficiência de cobalamina, hipotireoidismo, insuficiência renal, gamopatia monoclonal, hepatite C, HIV, hanseníase — que no Brasil segue relevante e cuja apresentação é de mononeuropatia múltipla com espessamento de nervos e alteração de sensibilidade em placas cutâneas —, álcool, fármacos, e a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, que é imunomediada e responde a tratamento.

ESTENOSE DE CANAL E MIELOPATIA CERVICAL DEGENERATIVA

Uma causa mecânica, e não metabólica ou degenerativa no sentido molecular, de disfunção neurológica progressiva no idoso — mas extremamente prevalente e frequentemente tratável.

Ao longo de décadas, os discos intervertebrais perdem hidratação e altura, as facetas articulares desenvolvem artrose compensatória e o ligamento amarelo sofre hipertrofia e calcificação progressiva, um conjunto de alterações que estreita progressivamente o canal disponível para a medula ou para as raízes.

Quando o estreitamento ocorre na região lombar, comprime predominantemente as raízes da cauda equina, gerando a claudicação neurogênica: dor, parestesia e fraqueza nos membros inferiores que piora com a posição ereta prolongada e com a extensão da coluna, e que melhora caracteristicamente quando o paciente se inclina para frente — apoiado num carrinho de supermercado, por exemplo —, já que a flexão aumenta transitoriamente o diâmetro do canal. Esse detalhe ajuda a diferenciar da claudicação vascular por doença arterial periférica, que também gera dor ao caminhar, mas que depende apenas da distância percorrida e não da postura, que melhora apenas parando em pé, que vem com pulsos reduzidos, pele fria e perda de pelos, e que não produz parestesia. Vale a advertência de gravidade: anestesia em sela, retenção urinária e incontinência fecal configuram síndrome da cauda equina, que é emergência cirúrgica.

Quando o estreitamento ocorre na região cervical, comprime diretamente a medula, gerando a mielopatia cervical degenerativa. O quadro combina sinais de neurônio motor superior nos membros inferiores — hiperreflexia, espasticidade, Babinski, marcha espástica —, sinais de neurônio motor inferior nos membros superiores ao nível da compressão, perda de destreza

manual fina, com dificuldade de abotoar e de manusear moedas, alteração da marcha e, frequentemente, urgência urinária. Sinais de liberação úteis à beira do leito são o reflexo de Hoffmann e o clônus. Some-se o sinal de Lhermitte, com sensação de choque descendente à flexão cervical.

Dois pontos práticos. O primeiro é que a mielopatia cervical é uma das causas mais comuns de alteração de marcha no idoso e uma das mais frequentemente atribuídas por engano à idade, à artrose ou ao Parkinson — e a chave para não errar é examinar os reflexos: marcha alterada com hiperreflexia e Babinski não é envelhecimento. O segundo é que a história natural é de deterioração em degraus, e que o resultado cirúrgico depende do grau de dano medular já estabelecido, o que faz do encaminhamento precoce, e não do acompanhamento indefinido, a conduta correta diante de mielopatia progressiva.

TONTURA NO IDOSO

Vale um tópico próprio, porque é uma das queixas mais frequentes e mais mal conduzidas. O primeiro passo é abandonar a pergunta "que tipo de tontura você sente?", cuja resposta é notoriamente pouco confiável, e substituí-la por perguntas sobre tempo e gatilho: quando começou, quanto dura cada episódio, o que desencadeia, e o que mais acontece junto.

As causas mais comuns organizadas por esse critério são quatro. A vertigem posicional paroxística benigna, com episódios de segundos desencadeados por mudança de posição da cabeça, é a mais frequente e tem diagnóstico e tratamento à beira do leito com manobras específicas — provavelmente a intervenção de melhor relação entre esforço e resultado de toda a neurologia ambulatorial. A hipotensão ortostática e a pós-prandial, com escurecimento visual ao levantar, diagnosticadas medindo a pressão em pé. A tontura multifatorial ou de desequilíbrio, sem vertigem verdadeira, decorrente justamente da soma de déficits visual, vestibular, proprioceptivo e musculoesquelético descrita no início deste capítulo, e que se trata com reabilitação vestibular e revisão de medicamentos. E as causas medicamentosas, que precisam ser sempre revistas.

E o que não pode passar: tontura de início agudo e persistente com sinais neurológicos associados — diplopia, disartria, disfagia, ataxia de tronco desproporcional, alteração sensitiva, hemiparesia — ou com cefaleia occipital e nucalgia, sugere causa central, tipicamente isquemia de circulação posterior, e é emergência. Vale lembrar que uma parcela dos infartos cerebelares se apresenta como vertigem isolada, e que a incapacidade de permanecer em pé sem apoio é o achado que mais fortemente sugere origem central.

QUEDAS E HEMATOMA SUBDURAL CRÔNICO

Fechamos com uma condição que amarra diretamente conceitos do capítulo 8. A atrofia cortical fisiológica do envelhecimento, mesmo sem doença neurodegenerativa, aumenta o espaço entre a superfície do encéfalo e a dura-máter, estirando progressivamente as veias-ponte que atravessam esse espaço.

Um encéfalo mais atrofiado tem veias-ponte mais esticadas e mais vulneráveis à ruptura mesmo diante de um trauma mínimo — muitas vezes tão leve que o paciente ou a família não se lembram do episódio. Isso explica por que o hematoma subdural crônico do idoso costuma se apresentar semanas depois do trauma original, com declínio cognitivo lentamente progressivo,

sonolência, cefaleia e, por vezes, hemiparesia discreta e flutuante, sendo frequentemente confundido com demência neurodegenerativa.

Três pontos práticos. Primeiro, a flutuação é a pista: uma demência degenerativa não melhora em dias. Segundo, o uso de antiagregante ou de anticoagulante aumenta muito o risco e deve baixar ainda mais o limiar para imagem — e a decisão sobre reintroduzir a anticoagulação depois é uma das mais difíceis da neurocirurgia, tomada caso a caso. Terceiro, é uma das poucas causas de declínio cognitivo no idoso que se reverte completamente com um procedimento simples, o que faz da tomografia diante de declínio subagudo uma das melhores decisões custo-efetivas da prática.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Desprescrever: a intervenção neurológica mais subutilizada*

Se este capítulo tivesse de caber em uma única recomendação prática, seria esta. No idoso, retirar medicamento melhora cognição, marcha, humor e autonomia com mais frequência do que acrescentar qualquer coisa — e, ao contrário de quase tudo em medicina, é gratuito.

Quando revisar. Em toda consulta, e obrigatoriamente diante de: sintoma neurológico novo, queda, delirium, internação recente, mudança de prescritor, uso de cinco ou mais medicamentos, e sempre que a expectativa de vida ou os objetivos de cuidado mudarem.

Como revisar, na ordem. Primeiro, peça a lista completa, incluindo o que foi comprado sem receita, fitoterápicos, colírios e o que ficou na gaveta — e peça que tragam as caixas, porque a lista falada e a real raramente coincidem. Segundo, para cada item, pergunte três coisas: qual é a indicação atual, ela ainda existe, e o benefício esperado se manifesta dentro do horizonte de vida e dos objetivos deste paciente? Terceiro, some a carga anticolinérgica total, que é aditiva e que vem de fármacos que ninguém classifica assim. Quarto, procure cascatas de prescrição, ou seja, medicamentos que tratam efeito adverso de outros.

Os candidatos habituais à retirada. Benzodiazepínicos e hipnóticos, que pioram cognição, quedas e sono. Anticolinérgicos de qualquer natureza. Antipsicóticos prescritos para agitação e nunca reavaliados. Inibidores de bomba de prótons sem indicação ativa, que contribuem para deficiência de cobalamina e de magnésio. Anti-inflamatórios não esteroidais crônicos. Relaxantes musculares. Anti-histamínicos de primeira geração. Anti-hipertensivos em excesso, quando há hipotensão ortostática — lembrando que a meta pressórica do idoso frágil não é a mesma do idoso robusto. Hipoglicemiantes com metas glicêmicas apertadas demais, em que o risco de hipoglicemia supera qualquer benefício. E estatinas, opioides e suplementos, cuja indicação deve ser reexaminada e não presumida.

Como retirar. Um de cada vez, para saber a quem atribuir a melhora ou a piora. Com desmame gradual quando houver risco de abstinência ou de rebote — benzodiazepínicos, opioides, betabloqueadores, corticoides, antidepressivos, inibidores de bomba de prótons. Com data de reavaliação marcada. E com o paciente e a família informados de que a retirada é uma decisão clínica ativa, e não abandono nem descaso — essa explicação é essencial, porque a suspensão de um remédio antigo costuma ser interpretada como desistência.

E a pergunta que resume tudo, e que vale fazer em voz alta diante de qualquer prescrição nova para um idoso: este medicamento vai melhorar como ele vive, ou apenas como o exame dele fica?

O IDOSO NA EMERGÊNCIA NEUROLÓGICA

Vale reunir o que muda quando o idoso chega ao pronto-socorro, porque quase todo protocolo foi desenhado para o adulto jovem.

A apresentação é atípica por definição, como já discutimos: o sintoma aponta para o elo mais frágil, e não para a origem. Delirium é o modo padrão de apresentação de praticamente qualquer doença aguda no idoso, e diante dele a pergunta não é qual doença psiquiátrica, e sim qual doença sistêmica. Queda, incapacidade de levantar da cama e recusa alimentar são sintomas de apresentação legítimos e devem disparar investigação, não apenas suporte.

Os sinais clássicos faltam. Febre pode estar ausente em infecção grave — e um idoso com temperatura normal e hipotermia relativa em relação ao seu basal pode estar séptico. A rigidez de nuca falta em uma parcela das meningites do idoso. A dor abdominal é menos intensa do que a doença. E a taquicardia pode não aparecer em quem usa betabloqueador.

Os limiares mudam. Limiar baixo para tomografia de crânio diante de queda, de rebaixamento ou de cefaleia nova, sobretudo em uso de antitrombótico. Limiar baixo para exame de urina e de tórax. Limiar baixo para eletrocardiograma e para glicemia. E limiar baixo para pesquisar retenção urinária e fecaloma, que são causas banais de agitação e de delirium.

E a iatrogenia da própria emergência precisa ser gerenciada ativamente: sonda vesical que não é necessária, contenção física, jejum prolongado, permanência em maca por horas sem mobilização, privação de sono por ruído e luz, e prescrição de sedativo para agitação sem procurar a causa. Cada um desses itens produz perda funcional mensurável, e o conjunto explica por que uma parcela dos idosos sai do hospital funcionalmente pior do que entrou, ainda que a doença que motivou a internação tenha sido tratada com sucesso.

CONEXÃO *O envelhecimento como chave de leitura dos capítulos anteriores*

Vale explicitar como este capítulo reorganiza o que veio antes, porque ele funciona menos como um assunto novo e mais como uma lente.

Com o capítulo 2: a mesma oclusão arterial produz déficit maior no encéfalo envelhecido, porque a circulação colateral é pior, a autorregulação é mais estreita e a substância branca já está comprometida antes do evento.

Com o capítulo 3: a mesma alteração metabólica — uma hiponatremia moderada, uma uremia leve, uma hipoglicemia breve — produz encefalopatia franca no idoso e nada no jovem. O limiar não mudou; a reserva mudou.

Com o capítulo 8: o mesmo trauma produz hematoma subdural no idoso e nada no jovem, por atrofia e veias-ponte estiradas; e a doutrina de Monro-Kellie ganha uma folga inicial pela atrofia, o que atrasa o aparecimento de sinais de hipertensão intracraniana e faz o diagnóstico chegar tarde.

Com o capítulo 9: os dois extremos da vida se espelham. No lactente, a mielinização está incompleta e por isso o Babinski é normal; no muito idoso, a perda de fibras proprioceptivas torna o reflexo aquileu ausente e a sensibilidade vibratória distal reduzida — dois achados que seriam patológicos no adulto e que são esperados nas pontas da curva.

Com o capítulo 10: a farmacocinética e a farmacodinâmica mudam em todos os parâmetros ao mesmo tempo, e o idoso é a população em que a iatrogenia neurológica é mais frequente que a doença neurológica.

Com o capítulo 11: a reserva cognitiva explica por que a mesma patologia produz quadros clínicos tão diferentes, e a patologia mista é a regra, e não a exceção.

Com o capítulo 12: o álcool comprime em anos o que o envelhecimento faz em décadas, e por isso serve de modelo — e por isso, também, o idoso que bebe soma as duas curvas.

O fio comum é uma única frase: no encéfalo envelhecido, a doença não é diferente; o que mudou foi a margem que existia entre a doença e o sintoma.

FECHAMENTO

Se olharmos este capítulo como um todo, o fio condutor é sempre o mesmo: envelhecer não é uma doença, é a perda gradual e universal de reserva funcional em todos os sistemas simultaneamente, e cada hábito ou fator de risco discutido aqui apenas acelera ou desacelera essa perda, sem alterar a direção geral do processo.

Vale, porém, terminar com a consequência prática dessa ideia, que é mais otimista do que ela sugere à primeira vista. Se o que separa o idoso funcional do idoso incapaz é a margem de reserva, e se boa parte dessa margem é determinada por fatores modificáveis acumulados ao longo de décadas, então a intervenção mais poderosa da neurologia geriátrica não acontece no consultório do neurologista aos oitenta anos — ela acontece aos quarenta, no controle da pressão, na atividade física, no sono, na audição e na ausência de tabaco. E, quando o paciente já chega aos oitenta, a intervenção mais poderosa raramente é um fármaco novo: é retirar três dos que ele já toma, corrigir o que ele não está ouvindo e enxergando, e colocá-lo para andar.

Depois de termos percorrido, ao longo deste livro, praticamente todo o ciclo da vida neurológica — a sua formação no capítulo 9, as suas doenças adquiridas ao longo da vida adulta, e agora o seu desgaste natural no envelhecimento —, fecha-se um círculo interessante voltarmos, no próximo capítulo, exatamente ao ponto de partida: não ao envelhecimento do sistema nervoso, mas à sua formação, e a tudo que pode dar errado nesse processo construtivo antes mesmo do primeiro dia de vida.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. Cell, v. 186, n. 2, p. 243-278, 2023. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001.

BADHIWALA, J. H. et al. Degenerative cervical myelopathy: update and future directions. Nature Reviews Neurology, v. 16, p. 108-124, 2020.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. PNAS, v. 108, p. 3017-3022, 2011.

FRANCESCHI, C.; CAMPISI, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. Journals of Gerontology Series A, v. 69, supl. 1, p. S4-S9, 2014.

GUIDELINE FOR THE PREVENTION OF FALLS IN OLDER PERSONS. Journal of the American Geriatrics Society, v. 59, p. 148-157, 2011.

ILIFF, J. J. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma. Science Translational Medicine, v. 4, 147ra111, 2012.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. Cell, v. 186, p. 243-278, 2023.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. The hallmarks of aging. Cell, v. 153, p. 1194-1217, 2013.

NEDERGAARD, M.; GOLDMAN, S. A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. Science, v. 370, p. 50-56, 2020.

POP-BUSUI, R. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care, v. 40, p. 136-154, 2017.

SPRINT MIND INVESTIGATORS. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia. JAMA, v. 321, p. 553-561, 2019.

XIE, L. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science, v. 342, p. 373-377, 2013.

CAPÍTULO 14

Principais Más-formações Embrionárias

NO CAPÍTULO 9 deixamos uma promessa em aberto: deixar a embriologia detalhada e as más-formações para o capítulo dedicado especificamente a esse tema. Chegou a hora de cumpri-la. E há algo esteticamente satisfatório em fazer isso logo depois do capítulo sobre envelhecimento, porque fechamos o ciclo completo da vida neurológica: entendemos como o sistema nervoso se desgasta no fim da vida e agora voltamos ao seu primeiro rascunho — às poucas semanas de vida embrionária em que toda a arquitetura estudada ao longo deste livro, do córtex à medula, é montada pela primeira vez, e a tudo o que pode dar errado nesse processo de montagem antes mesmo do nascimento.

A NEURULAÇÃO, PASSO A PASSO

Já estabelecemos que, por volta da terceira e da quarta semana de vida embrionária, o tubo neural se fecha e se diferencia nas vesículas primárias e secundárias que conhecemos. O que não detalhamos, e que é o ponto de partida indispensável para este capítulo, é como exatamente esse tubo se fecha.

O processo, chamado neurulação, começa com uma placa neural plana na superfície dorsal do embrião, induzida pela notocorda subjacente. Essa placa se dobra sobre si mesma: as suas bordas laterais, as pregas neurais, se elevam e se aproximam na linha média até se fundirem, transformando a placa achatada em um tubo oco que se separa do ectoderma de superfície, o qual se fecha por cima formando a futura pele.

Essa fusão não ocorre como um zíper único correndo de uma ponta à outra. Ela começa em uma região central, aproximadamente ao nível do que se tornará a região cervical, e progride simultaneamente em duas direções — uma onda rostral em direção à futura cabeça e uma onda caudal em direção à futura cauda —, deixando temporariamente duas aberturas nas extremidades, os neuróporos rostral e caudal, que se fecham por último: o rostral por volta do vigésimo quinto dia e o caudal por volta do vigésimo oitavo dia de gestação. Essa é a neurulação primária, responsável por formar o tubo desde a região cranial até aproximadamente a altura lombar superior.

A porção mais caudal do tubo, correspondente aos segmentos sacrais e coccígeos, se forma por um processo diferente, chamado neurulação secundária, no qual um cordão celular maciço se condensa na cauda do embrião e posteriormente se canaliza internamente, formando um tubo oco de dentro para fora em vez de se fechar de fora para dentro.

Guardar essa diferença não é detalhe embriológico decorativo: é o que explica diretamente por que os defeitos de fechamento se concentram tão previsivelmente em duas regiões, a

extremidade cranial e a região lombossacra — exatamente os dois pontos de fechamento mais tardio e, portanto, mais vulneráveis a qualquer interrupção.

Vale acrescentar duas peças que o resumo tradicional omite e que serão úteis adiante. A primeira é a crista neural: durante o fechamento, uma população de células se destaca das bordas das pregas neurais e migra extensamente por todo o embrião, dando origem aos gânglios sensitivos e autonômicos, à medula adrenal, aos melanócitos, às células de Schwann, a boa parte do esqueleto craniofacial e aos plexos entéricos. Guardar essa lista permite reconhecer, mais adiante, um grupo inteiro de doenças aparentemente desconexas — as neurocristopatias — como variações de um mesmo tema. A segunda é o processo de canalização e regressão retrógrada que segue a neurulação secundária: a extremidade caudal do tubo se canaliza, involui parcialmente e deixa como resquício o filamento terminal, e falhas nessa etapa final produzem as disrafias ocultas e a medula presa que discutiremos.

APROFUNDANDO *Como o tubo sabe onde é cima e onde é baixo: gradientes que definem o destino celular*

Há uma pergunta que quase nunca é feita e que organiza toda a embriologia do sistema nervoso: uma vez formado o tubo, como uma célula na sua parede sabe se deve se tornar um motoneurônio ventral ou um interneurônio sensitivo dorsal?

A resposta é um sistema de dois gradientes opostos de moléculas sinalizadoras, e ele é o mesmo princípio que a natureza usa repetidamente para construir eixos.

Do lado ventral, a notocorda secreta a proteína sonic hedgehog, que induz a placa do assoalho do tubo a secretar a mesma molécula, amplificando o sinal. A concentração é máxima na linha média ventral e decresce em direção ao dorso. Células expostas a concentração alta tornam-se placa do assoalho; a concentrações progressivamente menores, tornam-se motoneurônios e diferentes classes de interneurônios ventrais.

Do lado dorsal, o ectoderma de superfície secreta proteínas da família das proteínas morfogenéticas ósseas e outras da família wingless, que induzem a placa do teto, com gradiente máximo dorsal e decrescente em direção ventral, especificando os interneurônios sensitivos dorsais e a própria crista neural.

Cada célula, portanto, lê a razão entre dois gradientes e deduz a sua posição — e, a partir dela, o seu destino. É um sistema de coordenadas químicas, e a sua elegância está em que uma única molécula, em concentrações diferentes, especifica tipos celulares diferentes.

Três consequências clínicas decorrem diretamente disso, e elas transformam a embriologia em medicina.

Primeira: a holoprosencefalia. A mesma via sonic hedgehog, atuando mais rostralmente e mais tarde, é o que separa o prosencéfalo em dois hemisférios e induz as estruturas faciais da linha média. Falha nessa sinalização produz simultaneamente o defeito cerebral e o defeito facial — e é exatamente por isso que a face prediz o cérebro nessa malformação. Mutações nos genes dessa via, e a exposição a substâncias que a inibem, produzem o quadro.

Segunda: os colesteróis e os teratógenos. A sinalização sonic hedgehog depende de modificação da própria proteína por colesterol e da função de receptores que dependem de colesterol de membrana. É por isso que erros inatos da síntese de colesterol, como a síndrome de Smith-Lemli-Opitz, cursam com holoprosencefalia e outras malformações de linha média — e é por

isso que inibidores dessa via, incluindo alcaloides vegetais que causam ciclopia em ovelhas e alguns fármacos modernos usados em oncologia, são teratógenos potentes.

Terceira: a especificidade dos defeitos. Como cada gradiente atua em uma janela e em um eixo, uma agressão produz um defeito previsível a partir de quando ela ocorre — o que é exatamente o princípio de teratologia que veremos na seção seguinte.

PRINCÍPIOS DE TERATOLOGIA

Antes de entrarmos doença por doença, vale estabelecer o princípio geral que explica por que agressões muito diferentes entre si — genéticas, nutricionais, infecciosas ou tóxicas — podem gerar o mesmo tipo de malformação, e por que a mesma agressão pode gerar malformações completamente diferentes dependendo apenas do momento em que ocorre.

O que determina o tipo de malformação resultante não é tanto a natureza específica do agente, e sim o estágio do desenvolvimento em que a agressão ocorre, já que cada estrutura tem a sua própria janela crítica de formação. Uma agressão durante a terceira e a quarta semana, quando o tubo neural ainda está se fechando, tende a gerar defeitos de fechamento. Uma agressão um pouco mais tardia, quando o prosencéfalo está se dividindo, tende a gerar defeitos de clivagem. Uma agressão entre a oitava e a vigésima semana, durante a proliferação e a migração neuronal, tende a gerar defeitos de migração. E uma agressão no terceiro trimestre, quando a arquitetura já está montada e o que ocorre é crescimento, organização sináptica e mielinização, produz não uma malformação estrutural, e sim uma lesão destrutiva ou um defeito de organização — o que explica por que uma infecção congênita precoce produz malformação e uma tardia produz calcificações e destruição.

Três princípios complementares fecham o quadro. O primeiro é o da dose e do limiar: para a maioria dos teratógenos existe uma relação dose-resposta e um limiar abaixo do qual não há efeito detectável — com a advertência honesta de que, para vários agentes, esse limiar não é conhecido, e é por isso que se recomenda abstinência em vez de moderação. O segundo é o da suscetibilidade genética: o mesmo agente, na mesma dose e na mesma janela, produz efeitos diferentes em embriões com genótipos diferentes, o que explica gemelares discordantes e a variabilidade familiar. E o terceiro é o da especificidade do mecanismo: o teratógeno não age ao acaso, ele interfere em uma via específica — a talidomida na angiogênese, os retinoides na sinalização por ácido retinoico que padroniza o eixo rostrocaudal, o valproato na inibição de histona-desacetilases e no metabolismo do folato, o álcool na adesão e na migração celular.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *O que evitar e o que oferecer no período periconcepcional*

Boa parte deste capítulo descreve condições que não têm tratamento. Esta caixa reúne o que efetivamente previne, e é a parte com maior retorno prático de todo o capítulo.

Ácido fólico. Suplementação periconcepcional, iniciada idealmente antes da concepção e mantida no primeiro trimestre, reduz de forma substancial a incidência de defeitos de fechamento do tubo neural. Em mulheres com filho anterior afetado, com uso de anticonvulsivantes, com diabetes, com obesidade, com má absorção ou após cirurgia bariátrica, a dose recomendada é maior. O ponto crítico, e que precisa ser dito em toda consulta com mulher em idade fértil, é temporal: o tubo neural se fecha antes do fim da quarta semana,

frequentemente antes de a gestação ser descoberta, de modo que começar a suplementar quando o teste dá positivo é começar tarde. É por isso que a fortificação de farinhas com ácido fólico, adotada no Brasil e em muitos países, teve impacto populacional mensurável — ela alcança quem não planejou.

Fármacos a revisar antes da concepção. Anticonvulsivantes, com o valproato à frente, que tem o maior risco de defeito de fechamento e de comprometimento do neurodesenvolvimento e que deve ser substituído, quando possível, antes e não durante a gestação — assunto discutido em 10.6. Retinoides, incluindo a isotretinoína, que são teratógenos potentes e exigem contracepção rigorosa e interrupção com antecedência. Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina, que produzem lesão renal fetal e oligoâmnio. Varfarina. Metotrexato e outros antimetabólitos. Micofenolato. E os antibióticos e antifúngicos com restrição específica.

Infecções a prevenir e rastrear. Rubéola, com vacinação antes da gestação. Toxoplasmose, com orientação sobre carne mal cozida, higiene de vegetais e contato com fezes de gato. Citomegalovírus, com higiene das mãos e cuidado com secreções de crianças pequenas — que é a principal fonte de contágio e a orientação que quase nunca é dada. Sífilis, com rastreio e tratamento. E arboviroses, com destaque para o vírus Zika, com proteção contra mosquitos e orientação de viagem.

Condições maternas a controlar. Diabetes, cujo controle glicêmico pré-concepcional reduz substancialmente o risco de malformação — a hiperglicemia é, em números absolutos, um dos teratógenos mais importantes que existem. Obesidade. Fenilcetonúria materna, em que o controle dietético rigoroso antes da concepção evita dano fetal grave. Hipotireoidismo. Hipertermia prolongada, incluindo febre alta não tratada no primeiro trimestre.

E o que se deve dizer sobre álcool e tabaco: não há dose comprovadamente segura de álcool na gestação, e a orientação é abstinência total, como discutido no capítulo anterior.

DEFEITOS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL

É, de longe, o grupo mais comum e mais importante de más-formações do sistema nervoso central, e decorre exatamente do que acabamos de descrever: uma falha, parcial ou completa, do fechamento normal do tubo neural durante a terceira e a quarta semana de gestação.

Antes de detalhar cada apresentação, vale destacar o fator de risco mais importante e mais modificável de todo o grupo, porque ele conecta diretamente com o capítulo 5: a deficiência de ácido fólico no período periconcepcional. O folato é indispensável para reações de metilação e para a síntese de bases nitrogenadas necessárias à intensa proliferação celular que ocorre durante o fechamento do tubo, e a sua deficiência nesse período específico aumenta substancialmente o risco — o que explica por que a suplementação é recomendada de forma periconcepcional, e não apenas após a confirmação da gravidez.

Prevenção baseada em evidência: a recomendação USPSTF de 2023 indica suplementação diária de ácido fólico entre 400 e 800 microgramas para pessoas que planejam ou podem engravidar, iniciada idealmente ao menos um mês antes da concepção e mantida no início da gestação. Essa recomendação para risco habitual não substitui avaliação individual em histórico de defeito de tubo neural ou outras condições de alto risco (USPSTF, 2023).

APROFUNDANDO *Por que o folato: o metabolismo de um carbono e o fechamento do tubo*

Dizer que o folato previne defeitos de fechamento é correto e insuficiente. Entender por quê explica de uma vez a suplementação, a interação com anticonvulsivantes, o papel da homocisteína e a razão de algumas famílias terem risco maior.

O folato é o carregador de grupos de um carbono do metabolismo celular, e ele alimenta duas rotas simultâneas que o embrião em neurulação precisa em quantidade excepcional.

A primeira rota é a síntese de nucleotídeos. O tetra-hidrofolato doa carbonos para a síntese de purinas e para a conversão de desoxiuridina em desoxitimidina, ou seja, para fabricar DNA. O fechamento do tubo neural é um dos momentos de maior taxa de proliferação celular de toda a embriogênese, e uma célula que não consegue replicar o seu DNA não se divide, não migra e por vezes morre — o que interrompe a mecânica do fechamento em um processo que depende de proliferação coordenada e de mudança de forma celular.

A segunda rota é a metilação. O metiltetra-hidrofolato doa o seu grupo metil à homocisteína, convertendo-a em metionina em uma reação que depende da cobalamina como cofator. A metionina é então convertida em S-adenosilmetionina, que é o doador universal de grupos metil do organismo — usado para metilar DNA, histonas, proteínas, fosfolipídios e neurotransmissores. Ou seja, sem folato não há metilação de DNA adequada, e a metilação de DNA é justamente o mecanismo epigenético que liga e desliga genes ao longo do desenvolvimento.

Daí decorrem quatro consequências que amarram o capítulo.

Primeira: a deficiência de folato bloqueia as duas rotas ao mesmo tempo, e o resultado é proliferação insuficiente somada a regulação epigenética alterada, exatamente na janela em que ambas são críticas.

Segunda: a homocisteína se acumula quando a via está bloqueada, e ela é, por si só, tóxica ao endotélio e pró-trombótica — o mesmo mecanismo que discutimos no capítulo 5 e no capítulo 11 como acelerador silencioso de doença de pequenos vasos, aqui atuando sobre a circulação uteroplacentária.

Terceira: a cobalamina é indispensável na mesma reação, o que explica por que a deficiência de vitamina B12 também aumenta o risco de defeito de fechamento, e por que suplementar apenas folato em uma mulher com deficiência de cobalamina é incompleto.

Quarta: existem variantes genéticas comuns nas enzimas dessa via — a mais estudada é a da metilenotetra-hidrofolato redutase, a enzima que gera o metiltetra-hidrofolato — que reduzem a eficiência enzimática e elevam a homocisteína, sobretudo quando a ingestão de folato é baixa. Isso explica parte da agregação familiar e explica por que o efeito da suplementação é maior em algumas populações. Vale a ressalva prática: a pesquisa rotineira dessas variantes não é recomendada, porque a conduta não muda — a suplementação é indicada de todo modo.

E fecha o raciocínio a interação com anticonvulsivantes: valproato e carbamazepina interferem no metabolismo do folato por múltiplas vias, e é por isso que a dose de suplementação recomendada em mulheres que os usam é maior — ainda que o risco não seja anulado, e que a substituição do fármaco, quando possível, continue sendo a medida mais eficaz.

Anencefalia

Quando a falha ocorre na extremidade rostral, no neuróporo cranial, o resultado é a anencefalia, a mais grave e uniformemente letal dessas condições. Sem o fechamento nessa região, as estruturas encefálicas que se formariam a partir dele ficam expostas diretamente ao líquido amniótico, degenerando progressivamente ao longo da gestação por exposição e traumatismo mecânico repetido, restando ao nascimento pouco ou nenhum tecido telencefálico reconhecível. A calvária não se desenvolve, porque a sua formação depende da indução exercida pelo tubo neural fechado sobre o mesênquima adjacente — o que é, em si, uma lição sobre indução recíproca no desenvolvimento. O quadro é incompatível com sobrevida além de horas a poucos dias.

Do ponto de vista prático, vale registrar que o diagnóstico é feito por ultrassonografia a partir do primeiro trimestre, com a ausência de calota craniana e o aspecto característico do polo cefálico, e que se associa a polidrâmnio, por prejuízo da deglutição fetal, e a elevação da alfafetoproteína materna. A conduta envolve cuidado obstétrico, apoio ao luto e aconselhamento sobre o risco de recorrência e sobre a suplementação em dose maior em gestação futura — e é um dos momentos em que a comunicação vale tanto quanto a medicina.

Encefalocele

Quando o fechamento cranial falha de forma localizada, e não ao longo de toda a extensão rostral, o resultado é a encefalocele: herniação de meninges, líquor e, frequentemente, tecido encefálico, através de um defeito ósseo focal no crânio, mais comumente na região occipital. Diferentemente da anencefalia, existe calvária formada ao redor do defeito, e o prognóstico varia enormemente conforme a quantidade e a funcionalidade do tecido herniado — de desenvolvimento relativamente preservado após correção até déficits graves.

Vale registrar as variantes de localização, porque mudam a apresentação: a occipital, mais comum na maioria das séries ocidentais, frequentemente associada a hidrocefalia e a malformações de fossa posterior; a frontoetmoidal, mais frequente no sudeste asiático, com deformidade facial; e a basal, que hernia para a nasofaringe e pode se apresentar como uma massa nasal — cujo reconhecimento é crítico, porque biopsiar ou ressecar uma massa nasal que é, na verdade, tecido encefálico produz fístula liquórica e meningite. A regra prática é que qualquer massa em linha média nasal em criança exige imagem antes de qualquer procedimento.

Espinha bífida: um espectro, não uma doença

Quando a falha ocorre no neuróporo caudal ou na região de neurulação secundária, o resultado é a espinha bífida — e aqui é essencial entender que não se trata de uma condição única, e sim de um espectro de gravidade que depende de quanto e de quais tecidos herniam através do defeito ósseo vertebral posterior.

Na forma mais leve, a espinha bífida oculta, existe apenas falha de fusão dos arcos vertebrais posteriores, tipicamente lombossacros, sem qualquer herniação de meninges ou de tecido neural. A medula permanece em posição normal, coberta por pele intacta, e a condição é frequentemente um achado incidental assintomático — presente, aliás, em uma fração considerável da população geral.

Na meningocele, o defeito permite a herniação de meninges e líquor, formando um saco cístico visível externamente e coberto por pele, mas sem tecido neural dentro. A medula permanece em posição e configuração normais, o que torna essa forma relativamente mais benigna, com correção cirúrgica geralmente resultando em bom prognóstico neurológico.

Na forma mais grave e mais comum entre as abertas, a mielomeningocele, o próprio tecido neural — a medula e as suas raízes — hernia junto com as meninges, frequentemente sem cobertura cutânea completa, deixando o tecido exposto e vulnerável a infecção e a lesão mecânica desde o nascimento até a correção. Vale entender que o dano neurológico nesse quadro tem duas origens somadas, e isso é o que justifica a cirurgia fetal discutida adiante: existe o defeito primário de formação e existe o dano secundário adquirido ao longo da gestação, por exposição do tecido ao líquido amniótico e por trauma mecânico contra a parede uterina.

O nível vertebral determina diretamente a extensão do déficit, seguindo a lógica de organização segmentar já construída no capítulo 1: tipicamente paralisia flácida dos membros inferiores abaixo do nível, perda sensitiva correspondente, e disfunção vesical e intestinal neurogênica por comprometimento das raízes sacrais. Como regra grosseira e útil: lesões sacras baixas permitem marcha com órteses e preservam alguma função esfincteriana; lesões lombares médias permitem marcha com apoio na infância, frequentemente perdida na adolescência pelo aumento de peso; e lesões torácicas implicam cadeira de rodas.

E vale destacar a associação mais cobrada do capítulo: a mielomeningocele está fortemente associada à malformação de Chiari tipo dois, e a associação não é coincidência. Existe uma teoria mecânica bem aceita de que a perda crônica de líquor através do defeito espinhal aberto durante a gestação reduz a pressão intracraniana fetal o suficiente para alterar o desenvolvimento da fossa posterior, favorecendo o deslocamento caudal das estruturas do rombencéfalo. É a teoria da tração unificada, e a sua melhor evidência é o fato de o fechamento intrauterino do defeito reduzir a necessidade de derivação ventricular e melhorar a herniação posterior.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Os sinais cutâneos da linha média dorsal*

Esta é uma das melhores relações entre esforço e rendimento do exame pediátrico: olhar as costas de todo recém-nascido e de toda criança, da nuca ao cóccix, procurando marcadores de disrafismo oculto. Leva segundos e evita déficits irreversíveis.

Os sinais de alto risco, que exigem imagem. Apêndice cutâneo ou cauda rudimentar. Lipoma ou massa subcutânea em linha média. Hemangioma ou mancha vascular sobre a linha média lombossacra. Tufo de pelos grosseiros, a chamada hipertricose em cauda de fauno. Fosseta ou seio dérmico atípico, ou seja, acima do nível da fenda glútea, com mais de cinco milímetros de diâmetro, com secreção, ou de fundo não visível. Aplasia cutânea ou área de pele atrófica. Cicatriz sem história de trauma. Nevo melanocítico grande. E a combinação de dois ou mais achados, que aumenta muito a probabilidade.

Os sinais de baixo risco, que geralmente não exigem investigação. A fosseta sacrococcígea simples, localizada na fenda glútea, pequena, de fundo visível e sem outros achados, que é comum e habitualmente benigna. E a mancha mongólica isolada, que é uma variação pigmentar sem relação com disrafismo.

Por que isso importa: os achados de alto risco podem sinalizar disrafias ocultas — lipomielomeningocele, seio dérmico com trajeto até o canal, diastematomielia com esporão

ósseo dividindo a medula, filamento terminal espessado — cuja consequência comum é a medula presa, em que a medula fica ancorada anormalmente baixa e sob tração progressiva conforme a criança cresce.

Como a medula presa se manifesta, e por que o diagnóstico costuma chegar tarde. Ela é insidiosa e progressiva, e os seus sinais aparecem em fases de crescimento rápido. Nos pés e pernas: assimetria de tamanho ou de comprimento, deformidade progressiva como pé cavo ou equinovaro, fraqueza distal, atrofia, perda de reflexo. Na função esfincteriana: regressão do controle urinário já adquirido, infecções urinárias de repetição, constipação refratária, incontinência. Na coluna: escoliose de instalação rápida. E dor lombar ou em membros inferiores, atípica na criança e que nunca deve ser atribuída a crescimento.

A conduta. No lactente com fontanela e arcos posteriores ainda não ossificados, a ultrassonografia da coluna é excelente exame inicial, rápido e sem radiação; a partir de alguns meses de idade, a ressonância é o exame de escolha. E o ponto que decide o desfecho: a soltura cirúrgica da medula presa estabiliza e frequentemente melhora o déficit, mas a recuperação do que já se perdeu é limitada — o que faz do reconhecimento precoce, e não do acompanhamento expectante, a conduta correta.

MALFORMAÇÃO DE CHIARI E SIRINGOMIELIA

A malformação de Chiari se refere ao deslocamento caudal, através do forame magno, de estruturas normalmente confinadas à fossa posterior, e existe diferença fisiopatológica e clínica importante entre os seus tipos.

No tipo um, o mais comum e geralmente o mais benigno, apenas as tonsilas cerebelares descem através do forame magno. O mecanismo mais aceito não é o de um cerebelo grande demais, e sim o de uma fossa posterior pequena demais, por hipodesenvolvimento do mesoderma paraxial occipital — ou seja, o problema é do continente, e não do conteúdo. Ela tipicamente permanece silenciosa por anos ou décadas, manifestando-se já na vida adulta com cefaleia occipital e cervical desencadeada ou piorada por manobras de Valsalva, tosse, riso e esforço, justamente porque esses movimentos aumentam transitoriamente a pressão e comprimem as tonsilas já deslocadas contra o forame magno. Acompanham, com frequência, tontura, disfagia, rouquidão, apneia do sono e sinais de siringomielia.

Duas observações práticas importam. A primeira é que a ectopia tonsilar é um achado radiológico frequente e frequentemente assintomático, e que o diagnóstico exige correlação clínica — operar um achado de imagem em paciente sem sintoma compatível é um erro comum. A segunda é que existe a Chiari adquirida, secundária a hipotensão liquórica — por fístula espontânea ou por derivação lombar —, em que as tonsilas descem por sucção e não por malformação, e cujo tratamento é o da fístula, e não a descompressão da fossa posterior.

No tipo dois, praticamente sempre associado à mielomeningocele, o deslocamento é muito mais extenso, envolvendo não apenas as tonsilas, mas o verme cerebelar inferior, o quarto ventrículo alongado e porções do próprio tronco encefálico. Ele se manifesta já no período neonatal ou na primeira infância, com sinais de disfunção de tronco: estridor por paralisia de cordas vocais, apneia central, engasgos e dificuldade de deglutição, refluxo, e fraqueza de membros superiores. Esses sinais refletem compressão direta dos núcleos de nervos cranianos baixos estudados no capítulo 1, e constituem a principal causa de mortalidade nessas crianças —

o que faz de estridor e apneia em lactente com mielomeningocele uma emergência, e não um sintoma a ser observado.

Em ambos os tipos, o deslocamento caudal obstrui parcialmente o fluxo normal de líquor através do forame magno, gerando duas consequências que vale reconectar com a dinâmica liquórica do capítulo 1.

A primeira é a hidrocefalia, por dificuldade de circulação e de reabsorção do líquor produzido nos ventrículos. A segunda, mais sutil e igualmente importante, é a siringomielia: a obstrução ao fluxo favorece a formação e a expansão progressiva de uma cavidade preenchida por líquido dentro do próprio parênquima medular. O mecanismo mais aceito hoje é hidrodinâmico — com o forame parcialmente obstruído, as ondas de pressão liquórica transmitidas a cada sístole e a cada manobra de Valsalva deixam de se dissipar livremente no espaço subaracnóideo espinhal e passam a ser dirigidas para dentro do parênquima, dissecando e ampliando a cavidade ao longo dos anos.

A siringe cresce a partir do centro da medula e comprime primeiro as fibras que cruzam a linha média na comissura branca anterior — exatamente as fibras espinotalâmicas responsáveis pela sensibilidade térmica e dolorosa detalhadas no capítulo 1. Isso explica o achado clássico: uma perda sensitiva dissociada, com perda de sensibilidade térmica e dolorosa e preservação da tátil e proprioceptiva, tipicamente em distribuição em capa sobre os ombros e os membros superiores, já que a região cervical é a mais afetada.

ANALOGIA *A siringe como uma rachadura que cresce de dentro para fora*

A distribuição dos sintomas da siringomielia parece arbitrária até que se pense na medula como um cabo com camadas concêntricas, e na siringe como uma rachadura que se abre a partir do miolo.

O miolo do cabo, ao redor do canal central, é onde passam as fibras que cruzam de um lado ao outro: as fibras espinotalâmicas que acabaram de entrar por uma raiz e estão atravessando a comissura anterior para subir do lado oposto. São elas as primeiras a serem cortadas por uma rachadura central. Daí o primeiro sintoma: perda de dor e temperatura, bilateral, restrita aos segmentos onde a rachadura está — a capa sobre os ombros — com tato e propriocepção intactos, porque essas fibras sobem pelos cordões posteriores, na periferia do cabo, longe do miolo.

Conforme a rachadura se alarga, ela alcança o que está ao redor. Logo à frente estão os corpos dos motoneurônios do corno anterior: aparecem então fraqueza, atrofia e arreflexia nos membros superiores, com fasciculações — sinais de neurônio motor inferior no nível da lesão. Um pouco mais lateralmente, na região cervical alta, está o centro simpático que sobe para a cabeça: aparece síndrome de Horner. Mais perifericamente ainda estão os tratos corticoespinhais laterais, que descem para as pernas: aparecem espasticidade, hiper-reflexia e Babinski nos membros inferiores.

O padrão final é, então, perfeitamente dedutível da geometria: dissociação sensitiva em capa, sinais de neurônio motor inferior nos braços, sinais de neurônio motor superior nas pernas. Não é uma lista a decorar, é o que acontece quando algo cresce do centro para a periferia de um cabo cujas camadas você conhece.

A analogia rende ainda duas consequências clínicas. Primeira, a perda da sensibilidade dolorosa sem perda do tato produz um risco específico e cruel: queimaduras e ferimentos indolores nas

mãos, com artropatia destrutiva de ombro e cotovelo — as chamadas articulações de Charcot —, porque a proteção contra a lesão é justamente a dor. Perguntar por queimaduras que o paciente não sentiu é uma pergunta diagnóstica. Segunda, a escoliose progressiva na criança pode ser o primeiro sinal, por comprometimento assimétrico da inervação da musculatura paravertebral — e é por isso que toda escoliose atípica, de rápida progressão, dolorosa, com curva torácica esquerda ou com qualquer achado neurológico, exige ressonância antes de qualquer tratamento ortopédico.

HOLOPROSENCEFALIA

Decorre de falha na clivagem normal do prosencéfalo em dois hemisférios durante aproximadamente a quinta e a sexta semana de gestação, processo que depende de sinais indutores originados de estruturas da linha média — a via sonic hedgehog detalhada na primeira caixa deste capítulo. É justamente por essa origem embriológica compartilhada entre o prosencéfalo e as estruturas faciais da linha média que a holoprosencefalia vem, na grande maioria dos casos, acompanhada de anomalias faciais correspondentes, cuja gravidade tende a acompanhar proporcionalmente a do defeito cerebral — princípio conhecido como a face prediz o cérebro.

Na forma mais grave, a variante alobar, os hemisférios permanecem completamente não separados, formando uma única câmara ventricular contígua em vez de ventrículos laterais distintos, tipicamente acompanhada da anomalia facial mais extrema, a ciclopia, com um único olho central ou olhos fundidos e proboscis. Formas intermediárias e mais leves — semilobar e lobar — apresentam graus progressivamente menores de fusão e anomalias faciais proporcionalmente mais sutis, podendo se manifestar apenas como hipotelorismo discreto, fenda labiopalatina mediana ou um único incisivo central superior, que é um marcador surpreendentemente específico e que vale conhecer.

Clinicamente, as formas graves cursam com microcefalia, crises convulsivas refratárias, atraso profundo do desenvolvimento e, notavelmente, disfunção hipotalâmica e hipofisária — diabetes insípido central, instabilidade térmica e disfunção do ritmo circadiano —, o que faz sentido, já que o hipotálamo é uma estrutura de linha média diencefálica. As etiologias reúnem alterações cromossômicas, com a trissomia do cromossomo treze à frente, mutações em genes da via de sinalização, diabetes materno, erros da síntese de colesterol e exposições teratogênicas.

AGENESIA DO CORPO CALOSO

Decorre de falha, parcial ou completa, no desenvolvimento das fibras comissurais que cruzariam a linha média conectando os dois hemisférios. Diferentemente de praticamente todas as malformações discutidas aqui, ela é notável pela apresentação clínica frequentemente discreta ou até assintomática, já que outras vias comissurais menores e mecanismos de reorganização durante o desenvolvimento compensam parcialmente a ausência da via principal — especialmente quando a agenesia é isolada.

Vale explicar por que a compensação é tão eficiente aqui e não é em uma calosotomia cirúrgica do adulto: na agenesia congênita, os axônios que não conseguem cruzar formam feixes longitudinais aberrantes ao longo da parede ventricular, os feixes de Probst, e o encéfalo se desenvolve desde o início com uma arquitetura de conectividade alternativa. Ou seja, ele nunca

teve a via e organizou-se sem ela — o que é um exemplo particularmente bonito da plasticidade discutida no capítulo 9. No adulto que tem o corpo caloso seccionado, o sistema já estava dependente dele, e a síndrome de desconexão se manifesta plenamente.

Quando sintomática, manifesta-se de forma sutil, com dificuldades em tarefas que exigem integração inter-hemisférica rápida, em coordenação bimanual e em transferência tátil entre as mãos. Os achados radiológicos associados são característicos e vale reconhecê-los: ventrículos laterais paralelos e afastados, com os cornos frontais em aspecto de chifres de touro no corte coronal, dilatação do terceiro ventrículo que se eleva entre eles, e colpocefalia, que é a dilatação desproporcional dos átrios e cornos occipitais. E, sobretudo, o ponto que decide o prognóstico: a agenesia é frequentemente marcador de algo maior — síndrome genética, malformação de migração associada, infecção congênita —, e a investigação existe justamente para procurar o que está acompanhando.

DEFEITOS DE MIGRAÇÃO NEURONAL

Depois de gerados pelas células progenitoras que revestem a parede dos ventrículos, os neurônios precisam migrar até a sua posição cortical final, um trajeto que percorrem majoritariamente guiados por prolongamentos radiais de células da glia radial, que funcionam como trilhos físicos esticados da região periventricular até a superfície pial. O córtex se forma em sequência de dentro para fora: os neurônios gerados mais precocemente ocupam as camadas mais profundas, e os gerados mais tardiamente migram além deles para ocupar camadas progressivamente mais superficiais.

Vale acrescentar que existem duas populações com rotas distintas: os neurônios excitatórios piramidais, que fazem a migração radial descrita, e os interneurônios inibitórios gabaérgicos, que nascem nas eminências ganglionares, na base do telencéfalo, e migram tangencialmente até alcançar o córtex. Essa dualidade importa, porque defeitos que afetam preferencialmente uma das populações produzem quadros diferentes — e porque explica em parte por que essas malformações são tão epileptogênicas: um córtex com déficit relativo de inibição é um córtex hiperexcitável por construção.

As malformações do desenvolvimento cortical se organizam, hoje, por etapa comprometida.

Nas falhas de proliferação, temos a microcefalia por proliferação insuficiente e, no extremo oposto, a hemimegalencefalia, com um hemisfério aumentado, desorganizado e gravemente epileptogênico, frequentemente por mutações somáticas em vias de crescimento celular — o que significa que a mutação não está em todas as células do corpo, e sim em uma linhagem que se expandiu durante o desenvolvimento do encéfalo, um conceito que mudou a compreensão dessas doenças.

Nas falhas de migração, temos a lisencefalia, em que a migração fica tão globalmente comprometida que o córtex não desenvolve giros e sulcos normais, permanecendo com superfície lisa e com um córtex anormalmente espesso de quatro camadas, associada a epilepsia grave e refratária e a atraso profundo. A sua variante em duplo córtex, ou heterotopia em banda subcortical, é uma forma mais leve do mesmo espectro, ligada ao gene do cromossomo X que codifica a doublecortina — e por isso produz lisencefalia grave em meninos e duplo córtex com epilepsia e comprometimento variável em meninas, um exemplo didático de doença ligada ao X com expressão diferente por sexo. E temos as heterotopias nodulares periventriculares, em que

grupos de neurônios simplesmente não iniciam ou não completam a migração e permanecem alojados em fileiras ao longo da parede ventricular, funcionando como ilhas de tecido mal posicionado que se tornam focos epilépticos, já que as conexões que formam fora do circuito normal tendem a ser desorganizadas e hiperexcitáveis.

Nas falhas de organização pós-migratória, temos a polimicrogiria, em que a superfície desenvolve excesso de giros pequenos e mal organizados, frequentemente em distribuição perissilviana bilateral — cujo quadro clínico característico reúne dificuldade de fala e de deglutição, paralisia pseudobulbar e epilepsia —, e que tem entre as suas causas a infecção congênita por citomegalovírus e eventos isquêmicos intrauterinos. E temos as displasias corticais focais, que são a causa mais frequente de epilepsia focal refratária operável na infância e uma das mais frequentes no adulto, e cuja lição prática é importante: elas podem ser sutis ou invisíveis em ressonância de rotina, e exigem protocolo dedicado e releitura dirigida pelo achado eletroencefalográfico.

E temos a esquizencefalia, uma fenda que atravessa todo o hemisfério da superfície pial até o ventrículo, revestida por córtex displásico, de origem provavelmente isquêmica ou infecciosa precoce, com apresentação que vai de hemiparesia leve, na forma unilateral com lábios fechados, a tetraparesia com epilepsia grave e atraso profundo, na forma bilateral com lábios abertos.

O fio comum de todo esse grupo é clínico e vale ser dito com clareza: a tríade de epilepsia de início precoce e frequentemente refratária, atraso do desenvolvimento e déficit motor variável. E o desdobramento prático mais importante é que uma parcela desses pacientes é candidata a cirurgia de epilepsia, com resultados que podem ser transformadores — o que faz da ressonância com protocolo adequado, e do encaminhamento a um centro especializado diante de epilepsia refratária na infância, uma decisão que muda vidas.

MALFORMAÇÕES DA FOSSA POSTERIOR

A malformação de Dandy-Walker se caracteriza por uma tríade: agenesia ou hipoplasia do verme cerebelar, dilatação cística do quarto ventrículo que preenche praticamente toda a fossa posterior, e aumento compensatório da própria fossa posterior óssea, com elevação do tentório. Decorre de falha no desenvolvimento do teto do quarto ventrículo, e, assim como na Chiari, frequentemente resulta em hidrocefalia — aqui por obstrução direta da drenagem do quarto ventrículo dilatado, e não pela obstrução mais periférica ao nível do forame magno. Clinicamente, cursa com macrocefalia progressiva no lactente, sinais de hipertensão intracraniana, ataxia, nistagmo e atraso do desenvolvimento de gravidade variável, sendo o prognóstico determinado mais pelas malformações supratentoriais associadas do que pelo defeito cerebelar em si.

Vale distinguir dois diagnósticos diferenciais que a imagem separa e que têm prognóstico muito melhor: a mega cisterna magna, que é um alargamento do espaço liquórico retrocerebelar com verme e quarto ventrículo normais, habitualmente assintomática e não uma doença; e o cisto da bolsa de Blake, em que uma evaginação persistente do teto do quarto ventrículo produz dilatação com verme preservado.

Completam o grupo duas entidades que vale ao menos reconhecer. A síndrome de Joubert, com hipoplasia ou aplasia do verme e um achado radiológico característico e quase diagnóstico — o sinal do dente molar no corte axial do mesencéfalo, produzido pelo alongamento dos pedúnculos cerebelares superiores e pelo aprofundamento da fossa interpeduncular —, que cursa

com hipotonia neonatal, padrão respiratório anormal alternando taquipneia e apneia, apraxia oculomotora, ataxia e, frequentemente, doença renal e distrofia retiniana. E a rombencefalossinapse, em que os hemisférios cerebelares se fundem na ausência do verme, com ataxia e estereotipias.

HIDROCEFALIA CONGÊNITA

Vale um tópico próprio, porque é a complicação final comum de várias das malformações discutidas e porque a sua fisiopatologia amarra o capítulo 1 ao capítulo 9.

A causa mais comum de hidrocefalia obstrutiva congênita é a estenose do aqueduto mesencefálico, que pode ser isolada, ligada a uma forma recessiva ligada ao X em meninos — classicamente associada ao polegar aduzido —, ou secundária a infecção congênita, a hemorragia intraventricular, a malformação vascular ou a tumor. Seguem-se as malformações de fossa posterior, a mielomeningocele com Chiari tipo dois, e as causas adquiridas intrauterinas ou perinatais.

A apresentação depende inteiramente do estado das suturas, o que retoma a inversão de Monro-Kellie discutida no capítulo 9: no lactente com fontanela aberta, a hidrocefalia se apresenta como macrocefalia progressiva, com cruzamento de percentis no perímetro cefálico, fontanela abaulada e tensa, disjunção de suturas, veias do escalpo ingurgitadas, irritabilidade, vômitos, olhar em sol poente — por compressão da região tectal e paralisia do olhar conjugado para cima — e, tardiamente, sonolência e bradicardia. Após o fechamento das suturas, a apresentação passa a ser a clássica de hipertensão intracraniana, com cefaleia pior ao acordar, vômitos, papiledema e rebaixamento.

O tratamento é a derivação — ventriculoperitoneal, na maioria dos casos — ou a terceiroventriculostomia endoscópica, que é particularmente adequada nas obstruções de aqueduto porque cria uma comunicação interna e dispensa material implantado. E o ponto prático que todo médico precisa carregar é o reconhecimento da disfunção de derivação: qualquer criança com derivação que apresente cefaleia, vômitos, sonolência, irritabilidade, alteração do olhar, febre ou mudança de comportamento deve ser avaliada como possível disfunção ou infecção de derivação, que é emergência — e a avaliação combina imagem para medir os ventrículos, radiografias do trajeto do cateter e, quando indicado, punção do reservatório.

HIRSCHSPRUNG, A CRISTA NEURAL E AS NEUROCRISTOPATIAS

A doença de Hirschsprung merece espaço à parte porque, diferentemente de todas as condições anteriores, ela não é uma malformação do sistema nervoso central, e sim do sistema nervoso periférico autônomo — e nos dá a oportunidade de reconectar com a crista neural apresentada no início deste capítulo.

Na doença de Hirschsprung, células precursoras da crista neural destinadas a colonizar os plexos entéricos do intestino distal falham em completar a migração até o segmento mais distal do cólon e do reto. O segmento terminal fica completamente desprovido de gânglios entéricos, e essa aganglionose, por não conseguir gerar o relaxamento necessário para propelir o conteúdo fecal, funciona como obstrução funcional crônica. Note o detalhe que explica a topografia: a migração da crista neural no intestino ocorre em sentido craniocaudal, de modo que o segmento

mais distal é o último a ser colonizado e, portanto, o mais vulnerável — o mesmo princípio de último a formar, primeiro a falhar que explica os neuróporos.

Clinicamente, manifesta-se no período neonatal como atraso na eliminação do mecônio além das primeiras quarenta e oito horas, distensão abdominal progressiva e vômitos biliosos, com o achado semiológico característico de esvaziamento explosivo de gases e fezes após o toque retal. Na criança maior, apresenta-se como constipação crônica grave desde o nascimento — e é aqui que está o diagnóstico diferencial mais importante, com a constipação funcional, que começa mais tarde, tipicamente após o desfralde, cursa com escape fecal e com ampola retal cheia de fezes, enquanto no Hirschsprung a ampola está vazia e não há escape. A complicação temida é a enterocolite associada, com febre, distensão, diarreia explosiva e sepse, que é a principal causa de mortalidade. O diagnóstico se confirma por biópsia retal mostrando ausência de células ganglionares, e o tratamento é a ressecção do segmento agangliônico.

Vale aproveitar para reunir o grupo das neurocristopatias, porque o conceito rende muito: doenças que se explicam por falha de desenvolvimento, migração ou diferenciação da crista neural, e que por isso combinam achados aparentemente desconexos. A síndrome de Waardenburg reúne surdez neurossensorial, heterocromia de íris, mecha branca de cabelo e distopia dos cantos internos — pigmento e audição juntos porque os melanócitos da pele e os da estria vascular da cóclea têm a mesma origem. A síndrome de hipoventilação central congênita, ou síndrome de Ondine, reúne falência do controle automático da respiração durante o sono com disfunção autonômica difusa, e associa-se a Hirschsprung e a tumores de crista neural, compondo uma associação reconhecível. Os feocromocitomas, os paragangliomas e o neuroblastoma são tumores de derivados da crista. As neoplasias endócrinas múltiplas do tipo dois reúnem carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma e, em uma das variantes, ganglioneuromatose intestinal e hábito marfanoide. E as facomatoses, como a neurofibromatose, que retomaremos no capítulo 15, também têm componentes derivados da crista.

CRANIOSSINOSTOSE

Refere-se à fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas — as mesmas que discutimos no capítulo 9 como estruturas deliberadamente mantidas abertas durante a infância para acomodar o crescimento encefálico. Quando uma sutura se fecha precocemente, o crescimento craniano naquela direção fica restringido, mas o encéfalo, que continua crescendo, força crescimento compensatório nas direções ainda livres, gerando formatos característicos e previsíveis conforme a sutura acometida. A regra que permite deduzir cada formato sem decorar é a de que o crânio deixa de crescer perpendicularmente à sutura fundida e cresce paralelamente a ela.

Aplicando a regra: a fusão da sutura sagital, que é a mais comum, impede o crescimento em largura e produz um crânio longo e estreito, a escafocefalia. A fusão de uma sutura coronal impede o crescimento anterior daquele lado e produz assimetria, com achatamento frontal ipsilateral, elevação da órbita e desvio da raiz nasal — a plagiocefalia anterior. A fusão de ambas as coronais produz um crânio curto e alto, a braquicefalia ou turricefalia. A fusão da metópica produz uma fronte triangular com crista mediana palpável e hipotelorismo, a trigonocefalia. E a fusão de uma sutura lambdoide, que é a mais rara, produz achatamento occipital verdadeiro com deslocamento posterior da orelha e crista palpável.

Na maioria dos casos isolados, o crescimento encefálico total não fica comprometido, e o problema é predominantemente morfológico e ortopédico craniano. Mas quando múltiplas suturas se fecham precocemente, o espaço total disponível pode ficar genuinamente insuficiente, gerando hipertensão intracraniana verdadeira, com papiledema, atraso do desenvolvimento e, na imagem, o aspecto de impressões digitiformes na tábua interna — cenário que exige correção cirúrgica por motivos neurológicos, e não estéticos. As formas sindrômicas, como as síndromes de Crouzon, de Apert e de Pfeiffer, envolvem múltiplas suturas, hipoplasia de face média, exoftalmia, obstrução de via aérea superior e maior risco de hipertensão intracraniana e de hidrocefalia.

E o diagnóstico diferencial que resolve a maioria das dúvidas no consultório é a plagiocefalia posicional, que é benigna, extremamente comum desde a recomendação de posicionar o lactente em decúbito dorsal para dormir, e decorre de o bebê apoiar sempre o mesmo lado da cabeça. Ela se distingue da craniossinostose lambdoide por três achados: a forma do crânio visto de cima é um paralelogramo, com o occipital achatado de um lado e a fronte proeminente do mesmo lado, em vez do trapézio da sinostose; a orelha do lado achatado está deslocada para frente, e não para trás; e não há crista óssea palpável sobre a sutura. O tratamento é posicional, com reposicionamento ativo, tempo de barriga para baixo supervisionado e fisioterapia quando há torcicolo congênito associado — que é, aliás, a causa mais frequente do posicionamento preferencial e que deve ser procurado ativamente.

O QUE O PRÉ-NATAL MUDOU

Vale uma seção final sobre o que hoje se faz antes do nascimento, porque isso transformou o manejo de boa parte deste capítulo.

O rastreio morfológico por ultrassonografia detecta a maioria dos defeitos abertos do tubo neural, e vale conhecer os dois sinais cranianos indiretos que aumentam muito a sensibilidade na mielomeningocele, justamente porque decorrem da teoria da tração: o sinal do limão, que é o afilamento bifrontal do crânio, e o sinal da banana, que é o aspecto encurvado do cerebelo deslocado caudalmente. Some-se a elevação da alfafetoproteína materna nos defeitos abertos, e a ressonância fetal, que hoje caracteriza com precisão malformações de fossa posterior, de migração e de linha média.

E, sobretudo, vale registrar a cirurgia fetal para mielomeningocele, que é um dos exemplos mais bonitos de uma intervenção derivada diretamente de um raciocínio fisiopatológico. Se parte do dano é secundário — exposição do tecido neural ao líquido amniótico e trauma mecânico ao longo da gestação — e se a perda crônica de líquor pelo defeito é o que altera o desenvolvimento da fossa posterior, então fechar o defeito antes do nascimento deveria reduzir ambos. O ensaio randomizado que testou essa hipótese confirmou o raciocínio: o fechamento intrauterino reduziu a necessidade de derivação ventricular e melhorou o desfecho motor em comparação com a correção pós-natal, ao custo de maior risco de prematuridade e de complicações obstétricas maternas. É hoje uma opção em centros especializados, com critérios de seleção rigorosos — e é um bom lembrete de que entender o mecanismo é o que gera tratamento novo.

O CUIDADO LONGITUDINAL, QUE É ONDE A MEDICINA DE VERDADE ACONTECE

Termino com o que raramente aparece nos livros e que define a vida dessas crianças. A criança com mielomeningocele não tem uma doença, tem um conjunto de sistemas a acompanhar por décadas, e o cuidado é necessariamente multiprofissional.

A derivação ventricular exige vigilância permanente para disfunção e infecção. A bexiga neurogênica exige cateterismo intermitente limpo, vigilância da função renal e tratamento de refluxo vesicoureteral — e vale insistir que a principal causa histórica de mortalidade tardia nessa população foi insuficiência renal, não o defeito neurológico, o que faz do acompanhamento urológico uma prioridade e não um detalhe. O intestino neurogênico exige um programa intestinal estruturado, porque a continência fecal é determinante de inclusão social. A medula presa secundária, que ocorre após a correção pelo próprio tecido cicatricial, produz deterioração neurológica tardia e precisa ser procurada diante de qualquer piora motora, escoliose de rápida progressão, mudança do padrão urinário ou dor. A escoliose e as deformidades de membros exigem acompanhamento ortopédico. As úlceras de pressão, em áreas insensíveis, exigem inspeção diária da pele e educação da família. A obesidade e a puberdade precoce são frequentes. E vale conhecer um detalhe prático de segurança que salva vidas: a alergia ao látex é muito prevalente nessa população, por exposição repetida em cirurgias e cateterismos, e o ambiente de cuidado deve ser livre de látex desde o início, preventivamente.

Do lado cognitivo, o perfil típico combina inteligência verbal relativamente preservada com déficits de função executiva, de atenção, de memória de trabalho e de habilidade visuoespacial e matemática, o que produz uma criança que conversa bem e tem dificuldades escolares específicas — e que se beneficia enormemente de apoio educacional dirigido, quando alguém se dá o trabalho de avaliar em vez de presumir.

FECHAMENTO

Se olharmos este capítulo de forma panorâmica, o princípio que amarra tudo é o mesmo que usamos para entender o envelhecimento, só que espelhado no tempo: assim como o envelhecimento é a perda gradual de uma arquitetura que já existia, a embriologia é a construção gradual dessa mesma arquitetura, camada por camada, processo por processo. Cada uma das más-formações discutidas aqui representa simplesmente um desses processos — fechamento do tubo, clivagem hemisférica, migração neuronal, colonização pela crista neural — sendo interrompido em uma janela temporal específica e insubstituível.

Entender essas malformações não é apenas decorar uma lista de síndromes: é entender, em retrospecto, cada uma das etapas que tiveram de dar certo, na sequência exata e no momento exato, para que o sistema nervoso estudado ao longo deste livro inteiro pudesse existir. E é entender, também, que a maior parte da prevenção possível acontece antes da primeira consulta de pré-natal — no ácido fólico de quem ainda não sabe que está grávida, na revisão de um anticonvulsivante meses antes da concepção, no controle glicêmico de uma mulher com diabetes que quer engravidar. No próximo capítulo, sobre genética, vamos completar o quadro olhando o outro lado dessa mesma moeda: não o momento da agressão, mas as instruções com que a construção foi feita.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Preventive Medication. JAMA, 2023.

ADZICK, N. S. et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. New England Journal of Medicine, v. 364, p. 993-1004, 2011.

BARKOVICH, A. J. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain, v. 135, p. 1348-1369, 2012.

COPP, A. J. et al. Spina bifida. Nature Reviews Disease Primers, v. 1, 15007, 2015.

GREENE, N. D. E.; COPP, A. J. Neural tube defects. Annual Review of Neuroscience, v. 37, p. 221-242, 2014.

GUERRINI, R.; DOBYNS, W. B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. The Lancet Neurology, v. 13, p. 710-726, 2014.

JOHNSON, D.; WILKIE, A. O. M. Craniosynostosis. European Journal of Human Genetics, v. 19, p. 369-376, 2011.

KAHLE, K. T. et al. Hydrocephalus in children. The Lancet, v. 387, p. 788-799, 2016.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. Embriologia Clínica. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

ROESSLER, E.; MUENKE, M. The molecular genetics of holoprosencephaly. American Journal of Medical Genetics Part C, v. 154C, p. 52-61, 2010.

SADLER, T. W. Langman Embriologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

CAPÍTULO 15

Genética

ESTE CAPÍTULO estava esperando para ser escrito desde muito antes do anterior. No capítulo 9, ao falarmos da diferença entre atraso e regressão do desenvolvimento, adiamos a discussão sobre doenças de depósito lisossômico e distúrbios mitocondriais para o capítulo sobre genética. No capítulo 11, ao explicarmos a doença de Huntington como contraponto genético do Parkinson, deixamos essa profundidade para depois. No capítulo 4, ao descrevermos o neurofibroma espinhal, descrevemos a anatomia e o comportamento do tumor, mas não o motivo pelo qual algumas famílias inteiras desenvolvem múltiplos desses tumores. E em 10.2, ao falarmos da temozolomida, mencionamos de passagem uma enzima de reparo sem entrar em detalhe. Este capítulo é onde cobramos, uma a uma, todas essas dívidas.

AS FERRAMENTAS CONCEITUAIS

Antes de entrarmos doença por doença, vale estabelecer as ferramentas que vão nos acompanhar do início ao fim, porque elas transformam uma lista de síndromes decoradas em uma estrutura de raciocínio.

Germinativa e somática

A primeira distinção, e a mais importante para não misturarmos dois assuntos completamente diferentes, é entre mutação germinativa e mutação somática.

As mutações germinativas, foco deste capítulo, estão presentes em todas as células do corpo desde a concepção, porque estavam nos próprios gametas que originaram aquele indivíduo. São, por isso, hereditárias, transmissíveis para a próxima geração, e seguem os padrões de herança que detalharemos. Já as mutações somáticas — como a metilação do promotor da enzima de reparo no glioblastoma discutida em 10.2 — ocorrem dentro de um tecido específico ao longo da vida, tipicamente dentro do próprio tumor, não estão presentes no resto do corpo e não são transmitidas a filho algum.

Vale, porém, acrescentar uma terceira categoria que o esquema tradicional esquece e que explica muitos casos aparentemente inexplicáveis: o mosaicismo. Uma mutação que ocorre depois da fecundação, durante as primeiras divisões do embrião, está presente apenas na linhagem de células descendentes daquela em que ocorreu — e a proporção e a distribuição dessas células dependem de quando, no desenvolvimento, o evento aconteceu. Isso produz três situações clinicamente relevantes. Primeira, doenças em distribuição segmentar, como a neurofibromatose segmentar, em que as manchas e os neurofibromas se restringem a uma região do corpo. Segunda, doenças que seriam letais se afetassem todas as células e que só existem em mosaico, como a síndrome de Proteus e algumas malformações de crescimento cortical discutidas no capítulo 14 — e é por isso que a análise de sangue pode vir normal e a mutação só aparecer no tecido cerebral ressecado na cirurgia de epilepsia. E terceira, o mosaicismo

germinativo em um dos pais, que explica a recorrência de uma doença dominante em dois filhos de pais clinicamente normais, cenário em que dizer à família que o risco de recorrência é desprezível é um erro.

Os padrões de herança

Dentro das mutações germinativas, o padrão de herança determina, antes mesmo de sabermos qualquer detalhe molecular, o tipo de risco que aquela família carrega.

Na herança autossômica dominante, basta uma cópia alterada, herdada de qualquer um dos pais, para manifestar a doença, e cada filho de um indivíduo afetado tem cinquenta por cento de chance de herdá-la, independentemente do sexo. O padrão de árvore genealógica é de transmissão vertical, com afetados em todas as gerações. Vale conhecer os dois mecanismos moleculares que produzem dominância, porque eles explicam comportamentos diferentes: a haploinsuficiência, em que metade da quantidade de proteína não é suficiente — típica dos genes supressores tumorais deste capítulo —, e o efeito dominante negativo, em que a proteína alterada não apenas não funciona como interfere na função da normal, sendo pior do que a simples ausência.

Na herança autossômica recessiva, são necessárias duas cópias alteradas, uma de cada pai, o que significa que os pais costumam ser portadores assintomáticos, e o risco de filho afetado é de vinte e cinco por cento a cada gestação. O padrão é de transmissão horizontal, com irmãos afetados e gerações anteriores livres, e a consanguinidade e o isolamento geográfico aumentam muito a probabilidade — informação prática relevante no Brasil, onde existem comunidades com alta frequência de determinadas variantes por efeito fundador.

Na herança ligada ao X, o gene está no cromossomo X. Como o homem tem apenas uma cópia, ele manifesta a doença sempre que herda a cópia alterada, enquanto a mulher, com duas, geralmente funciona como portadora — o que explica por que a maioria dessas condições afeta quase exclusivamente homens. O padrão genealógico é característico: homens afetados em gerações alternadas, ligados por mulheres não afetadas, sem transmissão de homem para homem. Duas ressalvas importam. A primeira é que existem condições ligadas ao X dominantes, em que a mulher manifesta e em que a letalidade masculina pode fazer a doença parecer exclusiva de meninas, como na incontinência pigmentar e na síndrome de Rett. A segunda é que a inativação aleatória de um dos cromossomos X em cada célula da mulher — a lionização — faz com que portadoras possam manifestar a doença em grau variável, conforme a proporção de células em que o X normal foi inativado. É por isso que mães de meninos com distrofia muscular podem ter elevação de creatinoquinase e cardiomiopatia, e por isso que examinar a mãe é parte da avaliação.

E a herança mitocondrial segue uma lógica completamente diferente, porque o DNA mitocondrial não vem do espermatozoide, cuja mitocôndria é degradada após a fecundação, mas exclusivamente do citoplasma do óvulo. Essas condições são transmitidas apenas pela linha materna: uma mãe afetada transmite para todos os filhos, homens e mulheres, mas apenas as filhas continuam transmitindo. Vale desde já a advertência, que detalharemos em 15.2: a maioria das doenças mitocondriais na prática pediátrica é causada por mutações em genes nucleares que codificam proteínas mitocondriais, e essas seguem herança autossômica — ou seja, doença mitocondrial não é sinônimo de herança mitocondrial.

APROFUNDANDO *Quatro mecanismos que rompem as regras de Mendel*

Existem fenômenos que fazem uma árvore genealógica parecer não seguir nenhum padrão, e conhecê-los evita tanto o erro diagnóstico quanto o aconselhamento errado.

Imprinting genômico. Para a maioria dos genes, as duas cópias — a paterna e a materna — são funcionalmente equivalentes. Para um pequeno subconjunto, não: apenas uma delas é expressa, e a outra é silenciada epigeneticamente conforme a origem parental. A consequência é que perder a mesma região cromossômica produz doenças diferentes conforme o pai de origem. O exemplo clássico está na região do cromossomo quinze: a perda da contribuição paterna produz a síndrome de Prader-Willi, com hipotonia neonatal grave e dificuldade alimentar, seguida na infância de hiperfagia, obesidade, baixa estatura, hipogonadismo e deficiência intelectual; a perda da contribuição materna da mesma região produz a síndrome de Angelman, com deficiência intelectual grave, ausência de fala, epilepsia, ataxia com marcha de braços elevados, microcefalia e um fenótipo comportamental característico de riso frequente e temperamento alegre. A mesma deleção, dois quadros que não se parecem em nada — e a demonstração mais clara de que, em genética, a origem parental de uma cópia pode importar tanto quanto a sua sequência.

Dissomia uniparental. Uma variação do mesmo tema: as duas cópias de um cromossomo vêm do mesmo progenitor. Isso produz doença imprintada, pelo mecanismo acima, e também pode revelar doença recessiva quando um único progenitor portador transmite duas cópias da mesma variante — o que explica um filho afetado com apenas um dos pais portador, cenário que, sem esse conceito, parece impossível.

Expansão de repetições e antecipação. Discutiremos na doença de Huntington e nas ataxias, mas o conceito geral é que sequências repetitivas são instáveis na meiose e tendem a se expandir a cada transmissão, produzindo doença mais precoce e mais grave nas gerações seguintes. Uma árvore em que o filho adoece antes do pai não contradiz Mendel — ela revela expansão.

Penetrância incompleta e expressividade variável. Penetrância é a proporção de portadores que manifesta algum sinal da doença; penetrância incompleta significa que alguém pode carregar a mutação a vida inteira sem sintoma, o que faz a doença parecer saltar gerações. Expressividade variável descreve o fato de que, entre os que manifestam, a gravidade e o conjunto de sintomas variam enormemente, mesmo dentro da mesma família e com a mesma mutação — fenômeno que veremos se repetir constantemente, sobretudo nas síndromes neurocutâneas. A consequência prática é decisiva para o aconselhamento: examinar os pais de uma criança com doença aparentemente esporádica, e examiná-los bem, com lâmpada de fenda e exame de pele, frequentemente revela um portador leve que ninguém suspeitava.

COMO SE TESTA, E O QUE CADA TESTE RESPONDE

Vale uma seção sobre os exames, porque pedir o teste errado é a causa mais comum de investigação genética longa, caríssima e inconclusiva. A regra que organiza tudo é simples: cada teste responde a uma pergunta de escala diferente, e a escolha depende do tamanho da alteração que se suspeita.

O cariótipo enxerga alterações de número de cromossomos inteiros e grandes rearranjos estruturais. É o exame para suspeita de trissomia, de monossomia e de translocação equilibrada — e permanece insubstituível nessas indicações, sobretudo quando há necessidade de investigar translocação em pais de criança com trissomia por translocação, o que muda radicalmente o risco de recorrência.

A análise cromossômica por microarranjo enxerga ganhos e perdas de segmentos submicroscópicos, as chamadas variações de número de cópias, com resolução muito maior que o cariótipo. Permanece útil para detectar variações no número de cópias, mas não é exame de primeira linha obrigatório em todos esses quadros: exoma ou genoma podem integrar a investigação inicial ou secundária conforme o fenótipo, inclusive em malformações congênitas, atraso do desenvolvimento e deficiência intelectual. Não enxerga mutações de uma única base nem expansões de repetição, e não detecta translocação equilibrada.

Os painéis de genes sequenciam um conjunto pré-definido de genes associados a um grupo de doenças — painéis de epilepsia, de neuropatia, de ataxia, de distrofia muscular. São bons quando a suspeita clínica aponta para um grupo, e ruins quando o fenótipo é inespecífico.

O sequenciamento do exoma lê as regiões codificantes de praticamente todos os genes, e é hoje o exame de maior rendimento diagnóstico em quadros neurológicos indefinidos na infância. O sequenciamento do genoma acrescenta as regiões não codificantes, variações estruturais e expansões, com rendimento incremental crescente conforme a tecnologia avança.

Atualização em genética clínica: a diretriz ACMG de 2021 recomenda considerar sequenciamento de exoma ou genoma como exame de primeira ou segunda linha em crianças com anomalias congênitas, atraso do desenvolvimento ou deficiência intelectual de início precoce. A escolha entre análise cromossômica por microarranjo, exoma, genoma e testes específicos depende da hipótese diagnóstica, disponibilidade e aconselhamento genético (MANICKAM et al., 2021).

E existem exames dirigidos a mecanismos específicos que os anteriores não detectam, e é aqui que se erra mais. Expansões de repetição — Huntington, ataxias espinocerebelares, distrofia miotônica, X frágil, Friedreich — exigem técnica dedicada de dimensionamento da repetição, e não aparecem em exoma convencional. Deleções e duplicações de éxons dentro de um gene, como as da distrofia de Duchenne e a duplicação da doença de Charcot-Marie-Tooth tipo um, exigem técnicas de quantificação como a amplificação múltipla dependente de ligação. Alterações de metilação, como as das síndromes de Prader-Willi, de Angelman e do X frágil, exigem teste de metilação. E o DNA mitocondrial exige sequenciamento próprio, preferencialmente em tecido afetado — músculo, e não sangue —, porque a heteroplasmia pode ser baixa ou indetectável no sangue.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Quando pensar em doença genética, e o que pedir primeiro*

Não é necessário ser geneticista para levantar a suspeita. Existe um conjunto de pistas que, na prática, muda o rumo da investigação — e vale conhecê-las.

As pistas que sugerem doença genética. História familiar de quadro semelhante, incluindo abortos de repetição e óbitos neonatais sem causa definida. Consanguinidade entre os pais. Início precoce de uma doença que costuma ser do adulto. Acometimento de múltiplos sistemas sem causa unificadora adquirida. Curso progressivo com regressão de marcos já adquiridos. Dismorfismos, mesmo discretos — examine mãos, orelhas, filtro nasal, palato, distância interpupilar. Achados cutâneos: manchas hipocrômicas, manchas café com leite, angiofibromas, telangiectasias, lesões em linha de Blaschko. Baixa estatura, macrocefalia ou microcefalia. Surdez ou baixa visão associadas. Cardiomiopatia, hepatoesplenomegalia, alteração óssea. E a combinação improvável: um paciente jovem com acidente vascular, ou com catarata, ou com

surdez, ou com insuficiência renal — cada um desses, isoladamente, tem explicações comuns; dois deles juntos em alguém jovem quase sempre têm uma explicação única.

A avaliação inicial, que qualquer médico pode fazer. Uma genealogia de três gerações, desenhada, com idades, óbitos, causas e origem geográfica das famílias — é o exame mais barato e mais informativo da genética clínica. Um exame físico dirigido a dismorfismos e à pele, com o paciente desvestido e sob boa iluminação. Fundoscopia. Avaliação auditiva. E medidas antropométricas plotadas, incluindo perímetro cefálico dos pais.

Os exames de primeira linha conforme o quadro. Atraso global, deficiência intelectual ou autismo: microarranjo cromossômico e teste para X frágil. Regressão do desenvolvimento: triagem metabólica ampla — lactato, amônia, aminoácidos plasmáticos, ácidos orgânicos urinários, ácidos graxos de cadeia muito longa, enzimas lisossômicas —, ressonância com espectroscopia e, em seguida, exoma. Epilepsia de início precoce e refratária: ressonância com protocolo de epilepsia e painel ou exoma. Neuropatia progressiva com história familiar: painel de neuropatias hereditárias, incluindo pesquisa da duplicação clássica. Ataxia progressiva: dimensionamento de expansões e painel de ataxias. Fraqueza proximal com creatinoquinase elevada: pesquisa dirigida de distrofinopatia e painel de distrofias. Fraqueza flácida com arreflexia no lactente: pesquisa de atrofia muscular espinhal, em caráter de urgência, porque existe tratamento e o tempo importa.

E o item que mais frequentemente falta: antes de pedir qualquer exame, pergunte-se o que a resposta vai mudar. Um diagnóstico genético muda conduta quando existe tratamento, quando muda vigilância de complicações, quando encerra uma investigação diagnóstica interminável, quando permite aconselhamento reprodutivo, ou quando dá à família um nome e um prognóstico. Nenhuma dessas razões é pequena — mas explicitá-la antes do pedido é o que separa investigação de coleta.

15.1 Mutações do Sistema Nervoso Periférico

Doença de Charcot-Marie-Tooth

É a neuropatia hereditária mais comum, e vale reconectar diretamente com o mecanismo já construído em mais de um capítulo: assim como nas neuropatias tóxicas e metabólicas, o que determina o padrão clínico é o comprimento do axônio, e os nervos mais longos são os primeiros e os mais gravemente afetados. A diferença central é que, em vez de uma agressão externa, aqui o defeito já nasce com o paciente, embutido na maquinaria estrutural do nervo.

A forma mais comum decorre de uma duplicação de um gene responsável por uma proteína estrutural da mielina periférica, herdada de forma autossômica dominante, e o excesso dessa proteína desestabiliza a arquitetura da bainha, gerando um processo lento de desmielinização e remielinização repetidas. A marca eletrofisiológica é a velocidade de condução acentuadamente reduzida e uniforme em todos os nervos — o que a distingue das neuropatias desmielinizantes adquiridas, em que a lentificação é irregular e há bloqueios de condução focais, refletindo um processo inflamatório em placas. Histologicamente, os ciclos repetidos de desmielinização e remielinização produzem camadas concêntricas de células de Schwann ao redor do axônio, o achado descrito como bulbo de cebola, e clinicamente pode-se palpar nervos espessados, sobretudo o auricular magno e o fibular.

Clinicamente, o quadro é de fraqueza e atrofia distal simétrica e lentamente progressiva, classicamente descrita como perna de cegonha ou garrafa de champanhe invertida, pela atrofia da panturrilha contrastando com a preservação relativa da coxa, associada a pés cavos e dedos em martelo pela fraqueza crônica e pelo desequilíbrio entre músculos intrínsecos e extrínsecos do pé, e perda sensitiva distal que acompanha a fraqueza. O pé cavo com dedos em martelo em uma criança ou adolescente, aliás, é um dos achados que devem sempre disparar exame neurológico completo e história familiar — e olhar os pés dos pais.

Vale conhecer a organização do grupo, porque ela orienta o teste. As formas desmielinizantes, com velocidades de condução muito reduzidas, correspondem ao tipo um; as axonais, com velocidades preservadas ou pouco reduzidas e amplitudes baixas, ao tipo dois; as ligadas ao X, com homens mais gravemente afetados e mulheres com quadro leve, formam um grupo próprio e são a segunda causa mais comum; e as formas recessivas, mais graves e de início precoce, o tipo quatro. E existe uma condição relacionada que vale reconhecer pela apresentação inconfundível: a neuropatia hereditária com predisposição a paralisias por pressão, causada pela deleção do mesmo gene que está duplicado na forma clássica — nela, o paciente desenvolve mononeuropatias compressivas recorrentes e indolores após compressões banais, como dormir sobre o braço ou cruzar as pernas, com recuperação em semanas.

Não há tratamento modificador. O manejo é reabilitador e ortopédico: fisioterapia, órteses de tornozelo para o pé caído, cuidado com os pés e correção cirúrgica de deformidades quando necessário. E vale registrar a lista de fármacos neurotóxicos a evitar nesses pacientes, com a vincristina em destaque, cuja administração a um portador não diagnosticado pode produzir tetraparesia grave.

Amiloidose hereditária por transtirretina

Merece uma seção própria, ainda que breve, porque é uma neuropatia hereditária que tem tratamento — e porque tem relevância epidemiológica direta no Brasil, com focos endêmicos e origem em populações de ascendência portuguesa.

O mecanismo é elegante: uma mutação na transtirretina, proteína produzida majoritariamente no fígado, torna o tetrâmero instável, e os monômeros liberados se dobram mal e se depositam como fibrilas amiloides em nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rim e olhos. O quadro é de polineuropatia sensitivo-motora e autonômica progressiva, de início por fibras finas, com dor e perda de sensibilidade térmica e dolorosa, seguida de fraqueza; a disautonomia é proeminente e precoce, com hipotensão ortostática, alternância de diarreia e constipação, perda de peso, disfunção erétil e retenção urinária; e a cardiomiopatia infiltrativa domina o prognóstico. Herança autossômica dominante com penetrância incompleta e idade de início variável.

O que torna o reconhecimento urgente é que hoje existem terapias que atuam sobre o mecanismo: estabilizadores do tetrâmero e, sobretudo, terapias de silenciamento gênico que reduzem a produção hepática da proteína. Elas modificam o curso, e o benefício é maior quanto mais cedo se inicia. A regra prática é pensar nessa doença diante de polineuropatia progressiva com componente autonômico marcante, sobretudo quando há cardiopatia, perda ponderal, síndrome do túnel do carpo bilateral prévia ou história familiar — e não aceitar o rótulo de neuropatia inflamatória crônica que não responde a tratamento imunológico sem antes investigar amiloidose.

Neurofibromatose tipo 1

Já descrevemos, no capítulo 4, a anatomia e o comportamento do neurofibroma espinhal em ampulheta. O que acrescentamos agora é a camada genética: a neurofibromatose tipo um decorre de mutação autossômica dominante em um gene que codifica a neurofibromina, proteína que funciona como freio molecular sobre a via de sinalização de proliferação celular — um supressor tumoral clássico.

Quando esse freio está ausente, células de Schwann e fibroblastos ao longo de praticamente qualquer nervo periférico perdem parte do controle sobre a própria multiplicação, o que explica os neurofibromas múltiplos. Vale acrescentar dois conceitos gerais que se aplicam a todas as síndromes de supressor tumoral deste capítulo. O primeiro é o mecanismo dos dois eventos: o paciente nasce com uma cópia alterada em todas as células, e o tumor surge onde e quando a segunda cópia é perdida somaticamente — o que explica por que a doença é dominante na família e recessiva na célula, e por que os tumores são múltiplos mas não universais. O segundo é a alta taxa de mutação nova: uma fração substancial dos casos não tem história familiar, e a ausência de parentes afetados não afasta o diagnóstico.

Os critérios diagnósticos combinam achados que se acumulam com a idade, e conhecê-los é útil porque o diagnóstico é clínico: seis ou mais manchas café com leite, com tamanho mínimo diferente antes e depois da puberdade; efélides em regiões intertriginosas, axilas e virilhas, que são um sinal precoce e muito característico; dois ou mais neurofibromas, ou um neurofibroma plexiforme; glioma de vias ópticas; dois ou mais nódulos de Lisch, que são hamartomas de íris visíveis à lâmpada de fenda; uma lesão óssea característica, como displasia do esfenoide ou pseudoartrose de tíbia; e parente de primeiro grau afetado.

As complicações que motivam vigilância merecem ser sabidas, porque o acompanhamento é o que muda o desfecho. O glioma de vias ópticas na primeira infância, que exige exame oftalmológico regular por comprometer a visão antes de dar sintoma óbvio. As dificuldades específicas de aprendizagem e o transtorno de déficit de atenção, que são a manifestação mais prevalente e a que mais afeta a vida cotidiana. O neurofibroma plexiforme, que pode ser desfigurante e comprimir estruturas. A transformação maligna em tumor maligno de bainha de nervo periférico, cujo sinal de alerta é dor persistente, crescimento rápido ou déficit neurológico novo em um plexiforme conhecido. A escoliose e a baixa estatura. A hipertensão arterial, que pode ser essencial, renovascular por estenose de artéria renal ou por feocromocitoma — e que por isso exige medida de pressão em toda consulta. A vasculopatia, incluindo estenoses intracranianas com padrão moyamoya. E a macrocefalia, que é a regra e não deve, isoladamente, disparar investigação de hidrocefalia.

Atrofia muscular espinhal e distrofia muscular de Duchenne

Vale fechar esta seção com uma comparação direta entre duas causas genéticas clássicas de fraqueza progressiva na infância, porque ambas se apresentam de forma superficialmente parecida e nascem de mecanismos completamente opostos — e diferenciá-las é um exercício de localização tão elegante quanto tudo o que construímos neste livro.

Na atrofia muscular espinhal, de herança autossômica recessiva, o defeito compromete a sobrevivência dos próprios neurônios motores inferiores no corno anterior da medula. A degeneração progressiva dessa população gera um quadro puro de neurônio motor inferior: fraqueza flácida, simétrica e predominantemente proximal, com reflexos abolidos precocemente,

fasciculações visíveis na língua, tremor fino de mãos, e sensibilidade completamente preservada — a doença nunca toca em via sensitiva alguma. No lactente, o quadro é o do bebê hipotônico com alerta e interação preservados descrito no capítulo 9: ele olha, sorri e acompanha, mas não se move; respira com padrão paradoxal e tórax em sino, porque o diafragma é relativamente poupado e os intercostais não; e a história frequentemente inclui redução de movimentos fetais.

Vale detalhar o mecanismo molecular, porque ele é a chave de tudo o que veio depois. A doença decorre da perda de um gene específico, e o organismo possui um gene quase idêntico, praticamente uma cópia, que difere por uma única base. Essa diferença faz com que a maior parte do RNA mensageiro produzido pela cópia exclua um éxon e gere uma proteína instável e não funcional — apenas uma fração pequena vira proteína íntegra. A consequência é linear e previsível: quanto mais cópias desse gene de reserva a pessoa tiver, mais proteína funcional ela produz, e mais leve é a doença. É por isso que a mesma perda gênica produz quadros que vão da forma neonatal, com óbito precoce por insuficiência respiratória, à forma do adulto com marcha preservada — e é por isso que o número de cópias desse gene é hoje parte do exame e do prognóstico.

E é exatamente esse mecanismo que gerou o tratamento, discutido em 15.5: fármacos que corrigem o processamento do RNA da cópia de reserva, fazendo com que ela passe a incluir o éxon e a produzir proteína funcional. Uma doença que era uniformemente fatal na forma mais grave passou a ter sobrevida e função motora dramaticamente melhores quando tratada precocemente — e é por isso que ela entrou nos programas de triagem neonatal e que a suspeita em um lactente hipotônico é urgência, e não investigação eletiva.

Já na distrofia muscular de Duchenne, de herança ligada ao X e por isso praticamente restrita a meninos, o defeito não está no neurônio motor, mas na distrofina, proteína estrutural que ancora o citoesqueleto interno da fibra muscular à membrana celular, funcionando como amortecedor mecânico que protege a fibra do estresse de cada contração. Sem ela, cada contração gera microrrupturas na membrana, com influxo de cálcio, ativação de proteases, necrose da fibra e substituição progressiva por tecido fibroso e gorduroso.

Isso explica tanto a fraqueza proximal progressiva, mais evidente na cintura pélvica — que gera a manobra de Gowers, em que a criança precisa escalar o próprio corpo com as mãos sobre as coxas para se levantar do chão —, quanto a pseudo-hipertrofia da panturrilha, que parece maior e mais forte mas está infiltrada por gordura e fibrose. O menino tipicamente anda mais tarde, cai com frequência, tem dificuldade para subir escadas e correr, anda na ponta dos pés e tem marcha anserina; a creatinoquinase está elevada em ordens de grandeza desde antes dos sintomas, e uma elevação incidental de transaminases — que também vêm do músculo — é uma via de diagnóstico surpreendentemente comum. Acrescentam-se comprometimento cognitivo leve em parcela dos casos, cardiomiopatia dilatada que hoje é a principal causa de óbito, e insuficiência respiratória restritiva com escoliose.

Vale conhecer a distinção com a distrofia de Becker, causada por mutações no mesmo gene: quando a mutação preserva a matriz de leitura, produz-se uma distrofina encurtada mas parcialmente funcional, e o quadro é mais leve e mais tardio; quando a mutação desloca a matriz de leitura, não há proteína, e o quadro é de Duchenne. Esse detalhe não é curiosidade acadêmica — é a base racional das terapias de salto de éxon, que buscam justamente restaurar a matriz de leitura e converter, molecularmente, um Duchenne em um Becker.

E vale registrar o que muda o desfecho hoje: corticoterapia, que prolonga a marcha por anos; vigilância e tratamento cardiológico precoces, iniciados antes de haver sintoma; suporte ventilatório não invasivo noturno; manejo da escoliose; e cuidado ósseo. Uma advertência prática e importante: esses pacientes têm risco de reação grave a anestésicos inalatórios e a succinilcolina, com hipercalemia e rabdomiólise, e todo procedimento exige comunicação prévia com a anestesia.

A diferenciação prática entre as duas doenças é direta e resume o raciocínio de localização testado ao longo deste livro: a atrofia muscular espinhal poupa completamente o músculo, e o problema está a montante, no neurônio; a distrofia de Duchenne poupa completamente o neurônio motor, e o problema está inteiramente a jusante, na fibra muscular. Reflexos abolidos precocemente e fasciculações de língua apontam para a primeira; creatinoquinase muito elevada, pseudo-hipertrofia e reflexos preservados até tarde apontam para a segunda.

Distrofia miotônica

Fecho a seção com a distrofia muscular mais comum do adulto, que costuma faltar nos resumos e que é um caso didático extraordinário por três motivos: é multissistêmica, é causada por expansão de repetição com antecipação, e o seu diagnóstico frequentemente se faz examinando o acompanhante em vez do paciente.

O mecanismo é diferente de tudo o que vimos: a expansão de repetição ocorre em região não codificante, e o RNA mensageiro expandido se acumula no núcleo, sequestrando proteínas reguladoras de processamento de RNA. O resultado é o processamento incorreto de dezenas de outros genes — uma doença de toxicidade do RNA, e não da proteína, o que explica por que ela afeta tantos sistemas simultaneamente.

Clinicamente, a fraqueza é distal e facial, e não proximal, o que a distingue das demais distrofias: há ptose, atrofia de temporais e masseteres com a fácies alongada característica, fraqueza de flexores cervicais, e fraqueza de mãos e pés. A miotonia é o achado que dá nome: dificuldade de relaxar a musculatura após a contração, demonstrada pedindo ao paciente que aperte a mão do examinador e observe a dificuldade de soltar, ou percutindo a eminência tenar. E o restante é sistêmico: catarata subcapsular precoce, calvície frontal, hipogonadismo, resistência à insulina, sonolência diurna excessiva, apatia, disfunção cognitiva executiva, disfagia, constipação e — o que domina o prognóstico — arritmias e distúrbios de condução cardíaca, que podem causar morte súbita e que exigem eletrocardiograma anual e, por vezes, marca-passo.

Vale insistir na forma congênita, mencionada no capítulo 9: quando transmitida pela mãe, a expansão pode ser muito maior, e o recém-nascido apresenta hipotonia grave, insuficiência respiratória, dificuldade alimentar, pé torto e fácies em tenda por diplegia facial. A mãe frequentemente não sabe que tem a doença — e o diagnóstico da família inteira se faz apertando a mão dela e percebendo que ela demora a soltar.

15.2 Mutações do Sistema Nervoso Central

Doenças de depósito lisossômico

Cumprindo a promessa deixada no capítulo 9, essas são doenças em sua grande maioria autossômicas recessivas, causadas pela deficiência de uma enzima lisossômica específica. Vale

relembrar o papel do lisossomo: ele funciona como o centro de reciclagem da célula, degradando continuamente macromoléculas complexas em componentes básicos para reaproveitamento. Quando uma enzima degradadora está ausente ou não funcional, o substrato que ela deveria quebrar se acumula progressivamente dentro do próprio lisossomo, que incha e se torna disfuncional.

Esse acúmulo é especialmente devastador no sistema nervoso central porque os neurônios são células pós-mitóticas: não se dividem nem se substituem, e portanto não têm como diluir o acúmulo redistribuindo-o para células-filhas — apenas acumulam até a morte celular. É o mesmo raciocínio que explica por que o fígado e o baço, cujas células se dividem, toleram por mais tempo o mesmo defeito enzimático.

O exemplo clássico é a doença de Tay-Sachs, na qual a enzima ausente é responsável por degradar um gangliosídeo específico da membrana neuronal, que se acumula maciçamente nos neurônios de todo o sistema nervoso central. Clinicamente, uma criança aparentemente normal ao nascimento começa a regredir marcos já conquistados por volta dos seis meses — exatamente o padrão de regressão, e não de atraso, identificado no capítulo 9 como sinal de doença neurodegenerativa ativa. Acrescentam-se uma resposta de sobressalto exagerada e persistente a sons, que é um sinal precoce e característico, perda visual com o achado fundoscópico de mancha vermelho-cereja na mácula, macrocefalia progressiva por acúmulo, crises refratárias e óbito na primeira infância. Vale notar por que a mácula fica vermelho-cereja: as células ganglionares da retina, carregadas de material acumulado, tornam-se esbranquiçadas em todo o polo posterior, e a fóvea, que não tem células ganglionares sobre ela, deixa transparecer a coroide vascular por contraste — ou seja, o vermelho é o normal, e o anormal é o branco ao redor.

Vale organizar o grupo por pistas clínicas, porque é assim que ele se apresenta.

As esfingolipidoses com acometimento predominantemente neuronal — Tay-Sachs, Sandhoff, gangliosidose GM1 — cursam com regressão, mancha vermelho-cereja e crises. A doença de Gaucher, a mais frequente do grupo, acumula glicocerebrosídeo em macrófagos e cursa com hepatoesplenomegalia maciça, citopenias e doença óssea com crises de dor e fraturas; a forma tipo um, do adulto, não tem acometimento neurológico primário, mas tem hoje uma associação bem estabelecida com doença de Parkinson, inclusive em portadores heterozigotos — um elo notável entre uma doença lisossômica e a sinucleinopatia discutida no capítulo 11. A doença de Niemann-Pick tipos A e B acumula esfingomielina, com hepatoesplenomegalia e mancha vermelho-cereja; o tipo C é diferente, sendo um defeito de tráfego intracelular de colesterol, e merece destaque pela apresentação: colestase neonatal seguida, anos depois, de ataxia, distonia, cataplexia gelástica — perda súbita de tônus desencadeada pelo riso — e, sobretudo, paralisia supranuclear do olhar vertical, que é o sinal mais específico e que se pesquisa pedindo ao paciente que siga o dedo para cima e para baixo. A doença de Fabry, ligada ao X, será detalhada em 15.4 pela sua importância como causa tratável de acidente vascular no jovem. E a doença de Krabbe e a leucodistrofia metacromática acumulam substratos da mielina e produzem quadros de substância branca.

As mucopolissacaridoses acumulam glicosaminoglicanos e têm um fenótipo somático inconfundível: fácies grosseira com traços progressivamente mais espessos, macroglossia, baixa estatura desproporcional, disostose múltipla com deformidades esqueléticas, contraturas articulares, hepatoesplenomegalia, hérnias, opacidade de córnea em alguns tipos, surdez e síndrome do túnel do carpo na infância — que, aliás, é um achado tão atípico nessa idade que

sozinho já sugere o grupo. A síndrome de Hurler tem opacidade de córnea e comprometimento neurológico; a de Hunter, ligada ao X, poupa a córnea; e a de Morquio poupa a inteligência mas produz instabilidade atlantoaxial, com risco de compressão medular — motivo pelo qual a avaliação cervical antes de qualquer anestesia é obrigatória.

E as lipofuscinoses ceroides neuronais formam um grupo com apresentação característica de regressão, epilepsia mioclônica progressiva e, crucialmente, perda visual precoce por degeneração retiniana — a combinação de cegueira progressiva com demência e mioclonias em criança aponta fortemente para esse grupo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A criança que regride: reconhecer os padrões que apontam a categoria*

No capítulo 9 estabelecemos a distinção entre atraso e regressão. Aqui vale o passo seguinte: dentro da regressão, quais achados apontam para qual grupo de doenças. Reconhecer o padrão encurta a investigação de meses para semanas.

Predomínio de substância branca. Espasticidade precoce e progressiva, ataxia, alteração visual por atrofia óptica, sinais piramidais dominando o quadro, com epilepsia relativamente tardia. Aponta para leucodistrofias. Na ressonância, hipersinal simétrico e confluente da substância branca. A adrenoleucodistrofia ligada ao X acomete preferencialmente as regiões parieto-occipitais e o esplênio, com realce em borda de progressão, e associa-se a insuficiência adrenal — que pode preceder o quadro neurológico em anos e cuja pesquisa em todo menino com regressão é obrigatória, porque é tratável e porque a insuficiência adrenal isolada mata. A leucodistrofia metacromática acomete a substância branca periventricular poupando as fibras em U subcorticais, com padrão tigroide, e cursa com neuropatia periférica associada — a combinação de sinais centrais e periféricos é uma pista forte. A doença de Krabbe cursa com irritabilidade extrema, hipertonia e calcificações talâmicas. A doença de Alexander cursa com macrocefalia e acomete preferencialmente as regiões frontais. E a doença de Canavan cursa com macrocefalia e um pico de N-acetilaspartato à espectroscopia que é praticamente diagnóstico.

Predomínio de substância cinzenta. Epilepsia precoce e refratária, mioclonias, demência dominando o quadro, com sinais piramidais mais tardios. Aponta para doenças de depósito e para as lipofuscinoses. Na imagem, atrofia cortical desproporcional.

Acometimento sistêmico associado. Visceromegalia, alterações ósseas, dismorfismos grosseiros, opacidade de córnea, mancha vermelho-cereja, cardiomiopatia. Aponta fortemente para doenças lisossômicas — e a presença de fenótipo somático é justamente o que as separa das leucodistrofias puras.

Descompensação episódica com intercorrências. Piora abrupta durante infecção, jejum, cirurgia ou aumento de aporte proteico, com vômitos, letargia e coma, retornando parcialmente ao basal depois. Aponta para erros inatos do metabolismo intermediário — distúrbios do ciclo da ureia, acidemias orgânicas, doenças de oxidação de ácidos graxos. Aqui a triagem precisa ser colhida durante a crise, e a conduta emergencial é interromper o catabolismo com aporte de glicose e suspender proteína até o diagnóstico.

Predomínio de movimento anormal. Distonia progressiva, coreia, parkinsonismo em criança. Aponta para doenças de neurotransmissores, para acúmulo de metais — Wilson, e as neurodegenerações com acúmulo cerebral de ferro, que mostram o sinal do olho do tigre no globo pálido — e para acidemias orgânicas, com destaque para a acidemia glutárica tipo um,

cuja crise encefalopática produz lesão estriatal e distonia permanente, e que é detectável e prevenível pela triagem neonatal ampliada.

Predomínio de acometimento multissistêmico com órgãos de alta demanda energética. Surdez, retinopatia, cardiomiopatia, diabetes, baixa estatura, miopatia, com história materna sugestiva. Aponta para doença mitocondrial.

E a regra que atravessa todas: a triagem metabólica ampla é o exame de primeira linha, a ressonância com espectroscopia orienta a categoria, o exame oftalmológico com fundoscopia rende desproporcionalmente, e o sequenciamento genético é hoje, na maior parte dos casos, o exame que fecha o diagnóstico.

Distúrbios mitocondriais

Já apresentamos a síndrome de MELAS no capítulo 3; vamos acrescentar aqui a camada genética que faltava. O ponto de partida é lembrar que a mitocôndria é a única organela humana com DNA próprio, separado do nuclear, relíquia da sua origem como bactéria endossimbionte — e é por isso que a herança mitocondrial é exclusivamente materna.

Um detalhe adicional explica boa parte da variabilidade clínica notável dessas doenças: a heteroplasmia. Cada célula contém centenas a milhares de cópias de DNA mitocondrial, e nem todas estão mutadas; a proporção entre cópias normais e mutadas varia de célula para célula, de tecido para tecido e de pessoa para pessoa na mesma família. Existe um limiar, variável por tecido, abaixo do qual a célula compensa com as mitocôndrias normais remanescentes e acima do qual a disfunção se torna clínica — o que explica por que a mesma mutação produz quadros de gravidade completamente diferente entre irmãos.

Some-se o gargalo mitocondrial: durante a formação dos oócitos, apenas uma pequena fração das mitocôndrias é transmitida a cada óvulo, o que faz a proporção de heteroplasmia variar drasticamente entre os filhos da mesma mãe — e é por isso que o aconselhamento genético em doença mitocondrial de DNA mitocondrial é notoriamente difícil, com risco de recorrência que não se calcula por regra simples.

Clinicamente, os distúrbios mitocondriais afetam preferencialmente os tecidos de maior demanda energética, o que explica a combinação característica: encéfalo, músculo esquelético, coração, retina, cóclea, ilhotas pancreáticas, epitélio tubular renal e fígado. Alguns fenótipos merecem reconhecimento. A síndrome de MELAS, com episódios semelhantes a acidente vascular que caracteristicamente não respeitam território arterial, cefaleia, crises, surdez, diabetes e baixa estatura, com lactato elevado no sangue e no líquor. A síndrome de MERRF, com epilepsia mioclônica, ataxia e fibras vermelhas rasgadas na biópsia. A síndrome de Kearns-Sayre, com oftalmoplegia externa progressiva, retinopatia pigmentar, bloqueio de condução cardíaco — que exige vigilância e por vezes marca-passo — e proteína elevada no líquor. A neuropatia óptica hereditária de Leber, com perda visual central subaguda, indolor, sequencial nos dois olhos, tipicamente em homens jovens, e com penetrância marcadamente incompleta e influência do tabagismo e do álcool. E a síndrome de Leigh, encefalopatia necrosante subaguda da infância, com regressão, distonia, alteração respiratória de origem central e lesões simétricas em núcleos da base e tronco encefálico na ressonância — e que, notavelmente, pode ser causada por mutações tanto do DNA mitocondrial quanto de dezenas de genes nucleares.

Esse último ponto merece ênfase, porque é a fonte de erro mais comum: a maioria das proteínas mitocondriais é codificada pelo DNA nuclear, e por isso a maior parte das doenças mitocondriais da prática pediátrica tem herança autossômica recessiva, e não materna. Uma árvore genealógica sem padrão materno não afasta doença mitocondrial.

Do ponto de vista prático, não há tratamento curativo. O manejo combina evitar fatores que precipitam descompensação — jejum prolongado, infecção não tratada, desidratação, e fármacos mitocondriotóxicos como valproato, que é formalmente contraindicado em algumas mutações por risco de falência hepática fulminante, além de aminoglicosídeos, linezolida e alguns antirretrovirais —, suplementação com coenzima Q10 e cofatores em esquemas de benefício modesto, tratamento agressivo das intercorrências, e vigilância sistemática de audição, visão, coração, endócrino e função renal.

Doença de Huntington

Retomamos a doença já discutida clinicamente no capítulo 11 para detalhar a genética. Ela é o exemplo mais clássico de expansão de repetição de trinucleotídeos: dentro do gene responsável existe uma sequência curta repetida um certo número de vezes, e a doença ocorre quando essa sequência se expande além de um limiar.

Vale conhecer as faixas, porque elas estruturam o aconselhamento. Abaixo de uma certa contagem, a repetição é normal e estável. Existe uma faixa intermediária de alelos que não causam doença no portador mas que são instáveis na transmissão e podem se expandir para a faixa patogênica no filho — o que explica casos aparentemente esporádicos. Acima do limiar, a doença ocorre, com penetrância completa nas contagens mais altas. E existe uma relação inversa entre o tamanho da expansão e a idade de início, com as expansões muito grandes produzindo a forma juvenil, chamada variante de Westphal, que é notavelmente diferente: em vez de coreia, predominam rigidez, bradicinesia, distonia, crises convulsivas e declínio cognitivo rápido — uma inversão do fenótipo que confunde quem espera coreia.

A herança é autossômica dominante, com o fenômeno da antecipação: a cada geração, especialmente na transmissão paterna, a expansão tende a crescer, o que se traduz em doença progressivamente mais precoce. A razão da assimetria entre pai e mãe é mecanística e vale saber: a instabilidade da repetição ocorre durante a replicação nas divisões da espermatogênese, que são muito mais numerosas ao longo da vida do que as da ovogênese. É por isso que os casos de início juvenil são, na esmagadora maioria, herdados do pai.

O mecanismo do dano é de ganho de função tóxica: a proteína expandida se agrega, sequestra fatores de transcrição, compromete o transporte axonal, a função mitocondrial e a autofagia. E a seletividade pelos neurônios espinhosos médios do estriado, apesar de a proteína ser expressa em todo o corpo, permanece um dos problemas em aberto mais interessantes da neurociência — as hipóteses envolvem a dependência dessa população do suporte neurotrófico cortical e a sua vulnerabilidade particular à excitotoxicidade.

Do ponto de vista prático, o teste preditivo em pessoa assintomática é um dos temas mais delicados da genética médica, e será retomado em 15.5. Vale antecipar apenas o essencial: ele não deve ser feito sem protocolo estruturado de aconselhamento antes e depois, não deve ser feito em menores assintomáticos, e a decisão de não testar é uma decisão legítima que precisa ser explicitamente apresentada como opção.

Ataxias hereditárias

Fechamos com um grupo que segue, em boa parte, a mesma lógica de expansão de repetição, atingindo preferencialmente o cerebelo e as suas conexões em vez dos núcleos da base.

As ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes são numeradas conforme foram descobertas, cada uma com a sua expansão em um gene diferente, mas todas convergindo para ataxia cerebelar lentamente progressiva, com marcha de base alargada, dismetria, disartria escandida e nistagmo. Os subtipos se distinguem pelos achados associados, e conhecer alguns rende: o tipo três, também chamado doença de Machado-Joseph, é o mais frequente no mundo e tem relevância especial no Brasil, associando ataxia a sinais piramidais, distonia, olhos esbugalhados por retração palpebral, fasciculações de face e língua e neuropatia; o tipo dois cursa com sacadas marcadamente lentificadas; o tipo seis é de início mais tardio e mais puramente cerebelar, com curso mais benigno; e o tipo sete é inconfundível por associar ataxia a degeneração macular com perda visual progressiva — a única do grupo em que a fundoscopia faz o diagnóstico.

E vale destacar, à parte, a ataxia de Friedreich, que é a ataxia hereditária mais comum, é autossômica recessiva, decorre de uma expansão de repetição em região não codificante que reduz a produção de frataxina, proteína mitocondrial envolvida no manejo de ferro, e cujo quadro é clinicamente distinto das anteriores: início na adolescência, ataxia mista cerebelar e sensitiva com Romberg positivo, arreflexia com sinal de Babinski presente — uma combinação aparentemente contraditória de neurônio motor inferior e superior que é a marca da doença —, perda de sensibilidade vibratória e proprioceptiva, disartria, escoliose, pés cavos, diabetes e, sobretudo, cardiomiopatia hipertrófica, que é a principal causa de óbito e que exige acompanhamento cardiológico independentemente do estágio neurológico.

E uma advertência prática que fecha a seção: diante de ataxia progressiva, antes de mergulhar em painéis genéticos, é obrigatório excluir as causas tratáveis — deficiência de vitamina E, deficiência de vitamina B12, doença celíaca, hipotireoidismo, deficiência de cobre, causas autoimunes e paraneoplásicas, e a doença de Wilson.

15.3 Principais Alterações Genéticas

Reunimos aqui as síndromes genéticas mais amplamente reconhecidas na prática, separadas das anteriores não porque sigam lógica fisiopatológica diferente, mas porque nenhuma se restringe a um único compartimento do sistema nervoso: todas afetam múltiplos sistemas simultaneamente, e é essa natureza multissistêmica que as torna reconhecíveis.

Esclerose tuberosa

Assim como a neurofibromatose tipo um, decorre da perda de função de um gene supressor tumoral — aqui, um de dois genes cujos produtos formam um complexo que freia uma via central de sinalização de crescimento e proliferação celular. A sua ausência libera esse freio em múltiplos órgãos ao mesmo tempo, gerando hamartomas, que são crescimentos desorganizados mas benignos de tecido normal, espalhados por encéfalo, pele, rins, coração, pulmões e retina.

No sistema nervoso, os hamartomas se manifestam como túberes corticais, focos displásicos altamente epileptogênicos; como nódulos subependimários ao longo da parede ventricular; e

como astrocitomas subependimários de células gigantes, tumores benignos que, por crescerem junto ao forame de Monro, podem obstruí-lo e gerar hidrocefalia — motivo pelo qual a vigilância por imagem é periódica e por que cefaleia, vômitos ou piora de crises nesses pacientes exigem imagem imediata.

As manifestações cutâneas são o que mais frequentemente leva ao diagnóstico, e vale conhecê-las por ordem de aparecimento. As máculas hipomelanóticas, em folha de freixo, estão presentes desde o nascimento e são mais bem vistas sob luz de Wood, sobretudo em pele clara — e é por isso que examinar com lâmpada de Wood todo lactente com espasmos é uma recomendação concreta. A placa em couro de porco, na região lombossacra, aparece na infância. Os angiofibromas faciais, em distribuição malar, aparecem na idade escolar e são frequentemente confundidos com acne. E os fibromas periungueais aparecem na adolescência e na vida adulta.

Os outros órgãos completam o quadro: rabdomiomas cardíacos, frequentemente detectados ainda no pré-natal e que caracteristicamente regridem espontaneamente ao longo da infância — o que faz de um rabdomioma fetal um dos motivos mais comuns de diagnóstico precoce da síndrome; angiomiolipomas renais, com risco de hemorragia e de insuficiência renal, que são a principal causa de mortalidade no adulto; linfangioleiomiomatose pulmonar, quase exclusiva de mulheres; e hamartomas retinianos.

Do lado neurológico, a apresentação mais frequente é a epilepsia, de início muito precoce, frequentemente como espasmos epilépticos no lactente. E vale reconectar diretamente com o capítulo 9: a combinação de epilepsia precoce, atraso do desenvolvimento e transtorno do espectro autista, presente em parcela significativa dos casos, reflete o princípio de que qualquer interferência significativa durante as janelas críticas de plasticidade tem consequências que se propagam por todo o desenvolvimento cognitivo subsequente. É por isso que o controle precoce e agressivo das crises é considerado, nessa síndrome, uma intervenção sobre o desenvolvimento, e não apenas sobre a epilepsia.

Dois pontos terapêuticos merecem destaque, porque tornam essa uma das poucas síndromes deste capítulo com tratamento dirigido. O primeiro é a vigabatrina, que é o fármaco de escolha para os espasmos nessa síndrome, com eficácia superior à das demais opções — ao custo da perda concêntrica de campo visual discutida em 10.7, que exige campimetria seriada e uma decisão explicitamente compartilhada com a família. O segundo é o inibidor da via de crescimento celular liberada pela mutação, que reduz o volume dos astrocitomas subependimários e dos angiomiolipomas renais e tem efeito adjuvante sobre as crises — o primeiro exemplo, neste capítulo, de terapia desenhada a partir do mecanismo molecular exato.

Neurofibromatose tipo 2 e schwannomatose

Apesar do nome quase idêntico, é uma doença geneticamente distinta, causada pela mutação de um gene supressor tumoral diferente, que codifica a merlina, e o quadro clínico também é bem diferente. Em vez de neurofibromas cutâneos múltiplos, a marca são os schwannomas vestibulares bilaterais, tumores benignos originados das células de Schwann do oitavo par craniano.

A bilateralidade é praticamente definidora: um schwannoma vestibular unilateral isolado na população geral é, na esmagadora maioria das vezes, esporádico e sem relação genética, mas schwannomas bilaterais definem a doença. Clinicamente, produzem perda auditiva progressiva e

assimétrica, zumbido e desequilíbrio — e vale a observação prática de que a perda auditiva neurossensorial assimétrica em adulto jovem justifica ressonância, e não apenas audiometria. Acompanham-se, com frequência, de meningiomas múltiplos, de ependimomas espinhais, de schwannomas de outros nervos periféricos, de catarata subcapsular posterior juvenil e de hamartomas retinianos.

O desafio terapêutico é que, diferentemente do schwannoma esporádico, a cirurgia aqui frequentemente custa a audição, e o paciente tende a perder os dois lados. O manejo, portanto, é conservador e escalonado, com observação, radiocirurgia, antiangiogênicos e planejamento antecipado da comunicação — incluindo aprendizado de leitura labial e implante auditivo de tronco encefálico quando a audição se perde bilateralmente.

Vale ainda registrar a schwannomatose, uma terceira entidade distinta, com schwannomas múltiplos e dolorosos em nervos periféricos e raízes, sem schwannomas vestibulares bilaterais, e cuja queixa dominante é dor, e não déficit — o que faz dela um diagnóstico frequentemente perdido por anos em pacientes rotulados como portadores de dor crônica inespecífica.

Síndrome de Down

É a causa mais comum de deficiência intelectual de origem genética e, diferentemente de tudo o que discutimos até aqui, não decorre de mutação pontual, e sim da presença de uma cópia extra do cromossomo vinte e um. A alteração ocorre predominantemente por erro de segregação durante a formação do óvulo, cujo risco aumenta de forma bem documentada com a idade materna. Vale conhecer as três formas, porque mudam o aconselhamento: a trissomia livre, responsável pela grande maioria e com risco de recorrência baixo; a translocação robertsoniana, em que o cromossomo extra está fundido a outro e que, quando herdada de um progenitor portador equilibrado, tem risco de recorrência muito maior — o que faz do cariótipo, e não apenas do microarranjo, um exame obrigatório nesses casos; e o mosaicismo, com fenótipo geralmente mais leve.

O excesso de material gera efeito de dose gênica que se manifesta de forma sistêmica: hipotonia neonatal marcante, fácies característica, cardiopatias congênitas — presentes em cerca de metade dos casos, com destaque para o defeito do septo atrioventricular —, atresia duodenal, doença de Hirschsprung, hipotireoidismo, doença celíaca, leucemias na infância e deficiência intelectual de grau variável.

Do lado neurológico, vale conhecer quatro pontos práticos que mudam conduta. Primeiro, a instabilidade atlantoaxial, por frouxidão ligamentar, que pode produzir compressão medular cervical alta — e cujos sinais de alerta, que devem ser perguntados ativamente, são alteração da marcha, dor cervical, torcicolo, mudança no controle esfincteriano e sinais piramidais. Segundo, a apneia obstrutiva do sono, extremamente prevalente por hipotonia, macroglossia relativa, hipoplasia de face média e hipertrofia adenoamigdaliana, e que contribui de forma subestimada para o comprometimento cognitivo e comportamental — de modo que polissonografia é recomendada de rotina. Terceiro, a epilepsia, com distribuição bimodal: espasmos epilépticos no lactente e crises de início tardio no adulto, associadas à demência. Quarto, o hipotireoidismo, que deve ser rastreado periodicamente porque produz lentificação que pode ser confundida com o próprio quadro de base.

Mas o achado que mais nos interessa reconectar é neurológico e tardio: o gene que codifica a proteína precursora amiloide, exatamente aquela detalhada no capítulo 11 como o ponto de partida da cascata do Alzheimer, está localizado no cromossomo vinte e um. Como esses indivíduos carregam três cópias, produzem ao longo da vida uma quantidade cronicamente maior dessa proteína e, portanto, mais substrato para a via amiloidogênica — o que explica por que praticamente todos desenvolvem, já na quarta década, as mesmas placas e emaranhados característicos do Alzheimer, décadas mais cedo que a população geral. É um dos exemplos mais elegantes que existem em medicina de como um simples excesso de dose gênica, sem qualquer mutação, reproduz fielmente uma cascata neurodegenerativa inteira.

Duas consequências práticas dessa conexão. A primeira é que o declínio cognitivo nessa população precisa ser avaliado com instrumentos adaptados e, sobretudo, comparado ao próprio basal do indivíduo — e que a primeira manifestação costuma ser mudança de comportamento e perda de habilidades funcionais previamente estabelecidas, e não queixa de memória. A segunda é que, antes de atribuir o declínio ao Alzheimer, é obrigatório excluir as causas tratáveis que são especialmente prevalentes nessa população: hipotireoidismo, apneia do sono, depressão, deficiência de cobalamina, doença celíaca, perda auditiva e visual, e mielopatia cervical.

X frágil

Merece figurar entre as principais porque é a causa hereditária mais comum de deficiência intelectual e a causa monogênica mais comum de transtorno do espectro autista — e porque o seu mecanismo, uma expansão de repetição em região não codificante de um gene do cromossomo X, produz um fenômeno de duas doenças diferentes em uma mesma família que é didaticamente extraordinário.

Na expansão completa, o gene é silenciado por metilação e a proteína que ele codifica, que regula a tradução local de RNAs mensageiros na sinapse, deixa de ser produzida. A consequência é uma falha na maturação e na poda sináptica — e é notável que os achados neuropatológicos mostrem espinhas dendríticas em excesso e com aspecto imaturo, ou seja, exatamente o contrário da poda descrita no capítulo 9. O fenótipo masculino combina deficiência intelectual de grau variável, atraso de linguagem, hiperatividade, ansiedade social intensa com aversão ao contato visual, estereotipias, e um fenótipo físico que se torna mais evidente após a puberdade: face alongada, orelhas grandes e proeminentes, palato ogival, hiperfrouxidão ligamentar, pés planos e macro-orquidia. Meninas com expansão completa têm quadro mais leve e variável, pela inativação aleatória do X.

O fenômeno notável é o dos portadores de pré-mutação, ou seja, de expansões intermediárias, que não têm a doença clássica mas têm duas condições próprias. Nos homens e em algumas mulheres, a síndrome de tremor e ataxia associada ao X frágil, que se manifesta após os cinquenta anos com tremor de intenção, ataxia cerebelar, parkinsonismo, neuropatia e declínio cognitivo executivo — frequentemente diagnosticada erroneamente como doença de Parkinson, tremor essencial ou atrofia de múltiplos sistemas por anos. E nas mulheres, a insuficiência ovariana precoce. Ou seja: um avô com ataxia e tremor, uma filha com menopausa precoce e um neto com deficiência intelectual e autismo podem ter, todos, a mesma origem genética — e essa é uma das anamneses familiares mais reveladoras de toda a neurologia.

Síndrome de Rett

Vale reconhecê-la porque tem uma apresentação inconfundível e porque é o exemplo mais claro de doença ligada ao X dominante com letalidade masculina. Causada por mutações em um gene do cromossomo X que codifica uma proteína reguladora da expressão gênica dependente de metilação, acomete quase exclusivamente meninas, praticamente sempre por mutação nova.

O curso tem quatro estágios reconhecíveis. Desenvolvimento aparentemente normal nos primeiros seis a dezoito meses. Depois, uma fase de estagnação e regressão, com perda da fala adquirida, perda do uso propositado das mãos, desaceleração do crescimento do perímetro cefálico com microcefalia adquirida, e afastamento social que pode ser confundido com autismo. Em seguida, o surgimento do achado mais característico: as estereotipias manuais em linha média, com movimentos contínuos de lavar as mãos, torcer, bater palmas ou levar as mãos à boca, que substituem completamente o uso funcional. E, por fim, uma fase de relativa estabilização cognitiva com deterioração motora, com ataxia, apraxia de marcha, distonia, escoliose progressiva e perda da deambulação.

Acrescentam-se epilepsia, presente na maioria; irregularidades respiratórias em vigília, com hiperventilação, apneias e prender a respiração, que são características e que desaparecem no sono; bruxismo; disautonomia com extremidades frias; e distúrbios do sono. O ponto prático mais relevante é que a criança mantém, tipicamente, contato visual intenso e comunicativo — o olhar torna-se o principal canal de comunicação, e a tecnologia de rastreamento ocular mudou substancialmente a vida dessas pacientes, permitindo demonstrar uma compreensão frequentemente muito maior do que se presumia.

15.4 Alterações Genéticas Raras

Fechando o panorama das condições hereditárias, vale um espaço para condições menos prevalentes, mas que carregam mecanismos elegantes o suficiente, ou consequências clínicas graves o bastante, para merecerem reconhecimento — e, em vários casos, porque são tratáveis e o custo de não pensar nelas é alto.

Doença de Wilson

Condição autossômica recessiva que compromete uma proteína transportadora responsável por excretar o excesso de cobre pela bile, principal mecanismo fisiológico de eliminação desse metal. Sem esse transportador, o cobre absorvido pela dieta se acumula progressivamente, primeiro no fígado, gerando hepatopatia crônica que converge para a mesma cascata de encefalopatia hepática detalhada nos capítulos 3, 7 e 12, apenas com o cobre, e não o álcool, como agressor inicial.

Quando a capacidade de armazenamento hepático se esgota, o cobre transborda para a circulação e se deposita preferencialmente em dois locais de grande relevância clínica: a córnea, onde gera o anel de Kayser-Fleischer, depósito acastanhado na periferia da córnea, na membrana de Descemet, visível à inspeção cuidadosa e com certeza à lâmpada de fenda; e os núcleos da base, especialmente o putâmen, onde a toxicidade direta gera parkinsonismo, distonia e tremor.

Vale detalhar a apresentação, porque a doença é uma grande imitadora. A forma hepática predomina em crianças e adolescentes e vai de elevação assintomática de transaminases a hepatite

aguda, cirrose e insuficiência hepática fulminante — e existe uma apresentação característica e mortal que precisa ser reconhecida: insuficiência hepática aguda com anemia hemolítica não imune, por liberação maciça de cobre, com fosfatase alcalina desproporcionalmente baixa e razão entre fosfatase alcalina e bilirrubina reduzida. A forma neurológica predomina em adultos jovens e reúne tremor — que pode ser de repouso, postural ou o característico tremor em bater de asas, com os braços abduzidos e cotovelos fletidos —, distonia com o clássico sorriso sardônico por distonia facial, disartria, sialorreia, ataxia e parkinsonismo. E a forma psiquiátrica, que precede as demais em uma parcela expressiva dos casos, com mudança de personalidade, queda de desempenho escolar, impulsividade, depressão e, por vezes, psicose — motivo pelo qual todo adolescente com mudança comportamental inexplicada e alteração hepática merece ser investigado.

O que torna essa doença obrigatória de saber é que ela é tratável e que o tratamento muda tudo: quelantes de cobre, sais de zinco que bloqueiam a absorção intestinal, restrição dietética e, na falência hepática, transplante — que é curativo, porque corrige o defeito no órgão em que ele se expressa. O diagnóstico se apoia em ceruloplasmina baixa, cobre urinário de vinte e quatro horas elevado, exame com lâmpada de fenda, cobre hepático em biópsia e teste genético. Duas ressalvas práticas: a ceruloplasmina pode estar normal em uma fração dos casos, porque é proteína de fase aguda, e portanto um valor normal não afasta; e o anel de Kayser-Fleischer está quase sempre presente na forma neurológica, mas pode faltar na hepática pura. E vale a advertência terapêutica: em pacientes com apresentação neurológica, o início do quelante pode produzir piora paradoxal transitória dos sintomas, o que exige titulação cuidadosa e não deve levar à suspensão do tratamento.

Doença de Fabry

Merece destaque desproporcional ao seu nome pouco familiar, porque é uma causa tratável de acidente vascular cerebral em jovens — e porque, sendo ligada ao X, é sistematicamente subdiagnosticada em mulheres, que também adoecem.

O defeito é a deficiência de uma enzima lisossômica, com acúmulo de globotriaosilceramida no endotélio vascular, nos podócitos, nos cardiomiócitos e nos gânglios sensitivos. O quadro começa na infância e na adolescência com acroparestesias — dor em queimação nas mãos e nos pés, desencadeada por calor, febre, exercício e estresse, frequentemente rotulada como dor de crescimento ou psicogênica por anos; angioqueratomas, pequenas lesões vasculares puntiformes de cor vinho, concentradas na região entre o umbigo e os joelhos, incluindo genitália e nádegas; hipoidrose, com intolerância ao calor; e córnea verticilada, um padrão de opacidade em espiral visto à lâmpada de fenda, que é assintomático e altamente característico.

Na vida adulta, somam-se as manifestações que definem o prognóstico: doença renal progressiva com proteinúria; cardiomiopatia hipertrófica com arritmias; e doença cerebrovascular, com acidentes vasculares isquêmicos em idade jovem, dolicoectasia da artéria basilar e um achado radiológico característico de hipersinal do pulvinar. A regra prática: diante de acidente vascular criptogênico em jovem, sobretudo com proteinúria, hipertrofia ventricular, intolerância ao calor ou dor neuropática desde a infância, pesquise Fabry — porque existe terapia de reposição enzimática e terapia com chaperona, e porque o diagnóstico de um caso desencadeia o rastreio de uma família inteira.

Síndrome de Von Hippel-Lindau

Doença autossômica dominante causada pela perda de função de um gene supressor tumoral envolvido na regulação da resposta celular à disponibilidade de oxigênio. Sem ele, os fatores induzíveis por hipóxia deixam de ser degradados e se acumulam mesmo com oxigenação normal, e a célula se comporta cronicamente como se estivesse em hipóxia, produzindo fator de crescimento endotelial vascular em excesso e estimulando angiogênese descontrolada e tumores altamente vascularizados. Note que é a mesma via discutida em 10.2, quando falamos do bevacizumabe.

No sistema nervoso, a manifestação clássica são os hemangioblastomas, tumores benignos ricamente vascularizados que se formam preferencialmente no cerebelo, no tronco encefálico e na medula — e cuja apresentação pode ser dramática por hemorragia ou por hidrocefalia. Fora dele, hemangioblastomas de retina, que podem causar descolamento e cegueira e que são frequentemente a primeira manifestação; carcinoma de células renais, que é a principal causa de mortalidade; feocromocitoma e paraganglioma; cistos e tumores neuroendócrinos pancreáticos; e tumores do saco endolinfático, com surdez. Vale registrar que a policitemia por produção ectópica de eritropoetina pelo hemangioblastoma é um achado laboratorial que pode chamar atenção.

O manejo é o de vigilância estruturada por toda a vida — exame oftalmológico anual desde a infância, ressonância de encéfalo e de coluna periódica, imagem abdominal e dosagem de metanefrinas —, e é o exemplo mais claro deste capítulo de que o diagnóstico genético serve, sobretudo, para organizar um calendário de rastreamento que detecta lesões antes que elas causem dano irreversível.

Ataxia-telangiectasia

Condição autossômica recessiva rara mas didaticamente valiosa, causada pela disfunção de uma proteína central na detecção e no reparo de quebras de fita dupla do DNA. Sem essa vigilância genômica, o dano se acumula continuamente em diversos tecidos.

No sistema nervoso, o acúmulo afeta desproporcionalmente as células de Purkinje do cerebelo, gerando ataxia progressiva de início na primeira infância, tipicamente quando a criança começa a andar, acompanhada de apraxia oculomotora — dificuldade de iniciar sacadas voluntárias, compensada por movimentos de cabeça —, coreoatetose, distonia e neuropatia. As telangiectasias oculocutâneas, pequenos vasos dilatados na conjuntiva bulbar e na pele exposta, aparecem alguns anos depois da ataxia, o que significa que a sua ausência não afasta o diagnóstico na criança pequena.

Acrescentam-se imunodeficiência combinada, porque a mesma maquinaria de reparo é indispensável ao rearranjo genético que gera a diversidade de anticorpos e de receptores de linfócitos, com infecções sinopulmonares de repetição e bronquiectasias; risco elevado de neoplasias, sobretudo linfomas e leucemias; e alfafetoproteína sérica persistentemente elevada, que é um marcador simples, barato e muito útil de rastreio diante de ataxia infantil. E a advertência mais importante do ponto de vista prático: esses pacientes têm hipersensibilidade extrema à radiação ionizante, e o uso indiscriminado de tomografias e de radioterapia é diretamente danoso — o que faz do reconhecimento precoce uma medida de proteção.

Síndrome de Sturge-Weber e as demais facomatoses

A síndrome de Sturge-Weber completa o grupo das síndromes neurocutâneas e é peculiar por não ser hereditária: ela decorre de uma mutação somática em mosaico, ocorrida no embrião, o que explica por que é esporádica e por que a distribuição das lesões é segmentar.

A tríade é reconhecível: mancha vinho do porto na face, em território de ramos do trigêmeo, sobretudo o oftálmico, presente ao nascimento; angioma leptomeníngeo ipsilateral, que produz isquemia crônica cortical com calcificações giriformes características — o padrão em trilho de trem na radiografia e na tomografia — e atrofia hemisférica; e glaucoma ipsilateral, que exige acompanhamento oftalmológico desde o nascimento. Clinicamente, cursa com epilepsia focal de início precoce e frequentemente refratária, hemiparesia contralateral progressiva, hemianopsia e comprometimento cognitivo cuja gravidade se correlaciona com o controle das crises. A pista prática: mancha vinho do porto que acomete a pálpebra superior e a fronte, e não apenas a face inferior, é a que se associa a acometimento intracraniano e ocular, e exige investigação — o angioma de face isolado abaixo do território oftálmico raramente se acompanha de doença cerebral.

CONEXÃO *As facomatoses lado a lado*

Vale reunir o grupo, porque a comparação ensina mais do que cada uma isoladamente. Todas compartilham o princípio de acometer simultaneamente estruturas derivadas do ectoderma — pele e sistema nervoso — e todas, exceto uma, são hereditárias.

Neurofibromatose tipo 1. Herança dominante. Pele: manchas café com leite, efélides intertriginosas, neurofibromas. Sistema nervoso: neurofibromas de nervos periféricos, glioma de vias ópticas, dificuldades de aprendizagem. Olho: nódulos de Lisch. Outros: displasia óssea, hipertensão, vasculopatia. Vigilância: oftalmológica, pressórica, e atenção a dor ou crescimento rápido em plexiforme.

Neurofibromatose tipo 2. Herança dominante, gene diferente. Pele: poucos schwannomas cutâneos, sem manchas típicas. Sistema nervoso: schwannomas vestibulares bilaterais, meningiomas, ependimomas. Olho: catarata subcapsular juvenil. Vigilância: audiológica e por imagem.

Esclerose tuberosa. Herança dominante. Pele: máculas hipomelanóticas, angiofibromas, placa em couro de porco, fibromas periungueais. Sistema nervoso: túberes, nódulos subependimários, astrocitoma de células gigantes, epilepsia precoce, autismo. Outros: rabdomioma cardíaco, angiomiolipoma renal, linfangioleiomiomatose. Vigilância: imagem cerebral e renal periódica, ecocardiograma, avaliação do desenvolvimento.

Von Hippel-Lindau. Herança dominante. Pele: nada característico — e é justamente essa ausência que a diferencia à primeira vista. Sistema nervoso: hemangioblastomas de cerebelo, tronco e medula. Olho: hemangioblastoma de retina. Outros: carcinoma renal, feocromocitoma, tumores pancreáticos. Vigilância: a mais estruturada de todas.

Sturge-Weber. Não hereditária, mosaico somático. Pele: mancha vinho do porto em território trigeminal. Sistema nervoso: angioma leptomeníngeo, calcificações, epilepsia refratária, hemiparesia. Olho: glaucoma. Vigilância: oftalmológica e controle agressivo da epilepsia.

Ataxia-telangiectasia. Herança recessiva. Pele: telangiectasias, que aparecem depois da ataxia. Sistema nervoso: degeneração cerebelar, apraxia oculomotora. Outros: imunodeficiência, neoplasias, radiossensibilidade.

E o fio comum, que vale mais do que a tabela: em todas elas, o exame da pele e o exame oftalmológico rendem mais do que qualquer exame de imagem inicial — e em todas, o diagnóstico serve menos para tratar a doença e mais para saber o que vigiar, e quando.

Erros inatos do metabolismo que não podem passar

Fecho a seção com um grupo que não é raro no conjunto e cuja característica comum é ser tratável — o que faz da suspeita uma obrigação, e não um refinamento.

A fenilcetonúria, detectada pela triagem neonatal, causa deficiência intelectual grave e irreversível se não tratada, e é inteiramente prevenível com dieta restrita em fenilalanina iniciada nas primeiras semanas. Vale acrescentar a fenilcetonúria materna, já mencionada no capítulo 14: uma mulher tratada na infância que abandona a dieta na vida adulta e engravida expõe o feto a níveis tóxicos, produzindo microcefalia, cardiopatia e deficiência intelectual em um filho que não tem a doença.

A deficiência de biotinidase produz crises refratárias, hipotonia, alopecia, dermatite periorificial, surdez e atrofia óptica — e responde de forma dramática à reposição oral de biotina, uma vitamina barata. É um dos exemplos mais gritantes de doença devastadora com tratamento trivial.

Os distúrbios do ciclo da ureia produzem hiperamonemia com encefalopatia episódica, desencadeada por catabolismo, jejum, infecção ou aporte proteico, e podem se manifestar em qualquer idade, inclusive no adulto — motivo pelo qual amônia deve ser dosada em toda encefalopatia inexplicada, e não apenas na suspeita de hepatopatia. A deficiência de ornitina transcarbamilase é ligada ao X e a mais comum do grupo, e mulheres portadoras podem descompensar no puerpério ou após corticoide.

A homocistinúria clássica produz luxação de cristalino tipicamente para baixo, hábito marfanoide, deficiência intelectual, osteoporose e, sobretudo, eventos tromboembólicos arteriais e venosos em jovens — e responde, em parte dos casos, à piridoxina em dose alta, além de betaína e restrição de metionina. Diante de trombose em jovem com luxação de cristalino, o diagnóstico está praticamente feito.

E as doenças de neurotransmissores, com destaque para a distonia responsiva à levodopa, ou doença de Segawa: uma criança ou adolescente com distonia progressiva de membros inferiores, com flutuação diurna característica — melhor pela manhã, pior ao fim do dia — e que responde de forma espetacular e sustentada a doses baixíssimas de levodopa. É uma das poucas doenças em neurologia em que um teste terapêutico simples transforma uma criança cadeirante em uma criança que anda, e por isso a regra é: toda distonia de início na infância merece um ensaio terapêutico com levodopa.

15.5 Manejo Desses Pacientes

Fechamos com uma mudança deliberada de perspectiva, porque quase todas as condições discutidas compartilham uma característica prática desconfortável: a maioria não tem cura, e o manejo não gira em torno de reverter o defeito genético, mas em torno de quatro frentes que se complementam.

O ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Começa muito antes de qualquer sintoma. Diante de um diagnóstico confirmado em uma família, cabe ao médico comunicar com clareza, mas sem determinismo excessivo — justamente por causa da penetrância incompleta e da expressividade variável estabelecidas no início do capítulo —, qual é o risco de recorrência para futuros filhos e para outros parentes vivos, em linguagem acessível e sem impor decisões reprodutivas, apenas municiando a família com a informação para que ela decida.

Vale detalhar o que um bom aconselhamento inclui, porque ele é mais estruturado do que parece. Confirmação do diagnóstico, porque aconselhar sobre um diagnóstico errado é pior do que não aconselhar. Construção da genealogia. Explicação do mecanismo em linguagem que a família entenda, usando o desenho da árvore. Números de risco expressos de forma compreensível, evitando apenas percentuais abstratos — dizer que o risco é de um em quatro a cada gestação, e que gestações anteriores não protegem as seguintes, corrige um dos equívocos mais comuns, o de achar que, tendo nascido um filho afetado, os próximos três estariam a salvo. Discussão das opções reprodutivas disponíveis, que hoje incluem diagnóstico pré-natal, diagnóstico genético pré-implantacional, gametas de doador, adoção e a decisão de não realizar testes. Encaminhamento a serviço de genética. E, sempre, espaço para as emoções que a conversa desperta — culpa, sobretudo materna, medo, e conflito familiar sobre informar parentes.

Três situações merecem cuidado especial. A primeira é o teste preditivo em pessoa assintomática para doença sem tratamento, como a doença de Huntington: exige protocolo estruturado com sessões antes e depois, avaliação de saúde mental, apoio de acompanhante, e o reconhecimento explícito de que não fazer o teste é uma escolha legítima — a maioria das pessoas em risco, quando informada, opta por não testar. A segunda é o teste em menores assintomáticos, que como regra não deve ser feito para doenças de início adulto sem intervenção disponível na infância, porque retira da criança o direito de decidir por si quando adulta; a exceção são as condições em que existe vigilância ou tratamento que começa na infância, caso em que testar é benefício direto. E a terceira é a comunicação a familiares em risco, em que existe tensão real entre confidencialidade e dever de informar, e cuja melhor solução prática é apoiar o próprio paciente a comunicar a família, oferecendo material escrito e disponibilidade para atender os parentes.

O RASTREAMENTO FAMILIAR EM CASCATA

Decorre diretamente da lógica de herança: identificado o caso índice, investigam-se ativamente os parentes de primeiro grau e, conforme os resultados, expande-se progressivamente. É especialmente relevante em condições de penetrância incompleta ou de manifestação tardia, e sobretudo naquelas em que saber muda conduta — vigilância de feocromocitoma em Von Hippel-Lindau, avaliação cardiológica em distrofia miotônica e em

Duchenne, rastreio de doença renal e cardíaca em Fabry, avaliação hepática em Wilson, pesquisa de portadoras em famílias com doença ligada ao X.

E vale explicitar o princípio ético que orienta a intensidade do rastreio: quanto maior o benefício acionável do diagnóstico, mais forte a recomendação de testar. Rastrear parentes para uma condição vigiável e tratável é medicina preventiva; rastrear para uma condição sem tratamento e de início tardio é uma decisão pessoal, e não uma indicação médica.

O CUIDADO MULTIDISCIPLINAR

Na ausência de cura para a maioria dessas condições, o que realmente muda qualidade e expectativa de vida é o manejo proativo de cada complicação específica — e vale insistir na palavra proativo, porque a diferença entre o cuidado bom e o ruim raramente está no diagnóstico e quase sempre está no calendário.

Controle agressivo e precoce da epilepsia na esclerose tuberosa, tratando-a como intervenção sobre o desenvolvimento. Suporte respiratório noturno, cardiológico e nutricional na atrofia muscular espinhal e na distrofia de Duchenne, iniciado antes do sintoma e não depois. Rastreamento oftalmológico e auditivo regular nas neurofibromatoses. Vigilância radiológica seriada na Von Hippel-Lindau. Eletrocardiograma anual na distrofia miotônica e na ataxia de Friedreich. Avaliação da coluna cervical antes de qualquer anestesia na síndrome de Down e nas mucopolissacaridoses. E, transversalmente a todas: fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, nutrição, saúde mental, apoio escolar e suporte social.

Vale acrescentar uma dimensão que os livros esquecem e que é decisiva na prática: a transição do cuidado pediátrico para o adulto. Muitas dessas condições, que antes eram fatais na infância, hoje têm sobrevida na idade adulta — e o sistema de saúde raramente está preparado para receber esses pacientes, que se perdem entre especialidades que não os conhecem. Planejar essa transição, com transferência estruturada e documentação clara, é hoje parte do tratamento.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As doenças genéticas neurológicas que não podem passar porque são tratáveis*

Este é o resumo mais útil do capítulo. A imensa maioria das condições aqui discutidas não tem tratamento modificador, e é justamente por isso que reconhecer as que têm é uma obrigação clínica — o custo de perder uma delas é uma incapacidade evitável.

Doença de Wilson. Suspeite diante de: hepatopatia inexplicada em jovem, distúrbio de movimento com alteração psiquiátrica abaixo dos quarenta anos, hemólise com insuficiência hepática. Exames: ceruloplasmina, cobre urinário de vinte e quatro horas, lâmpada de fenda. Tratamento: quelantes e zinco.

Doença de Fabry. Suspeite diante de: acidente vascular criptogênico em jovem, dor em queimação em mãos e pés desde a infância, proteinúria, hipertrofia ventricular, intolerância ao calor, angioqueratomas. Exames: atividade enzimática em homens, teste genético em mulheres. Tratamento: reposição enzimática ou chaperona.

Atrofia muscular espinhal. Suspeite diante de: lactente hipotônico com arreflexia, alerta preservado e fasciculação de língua. Exame: teste genético dirigido, com urgência. Tratamento: terapias modificadoras, com benefício fortemente dependente da precocidade — e triagem neonatal onde disponível.

Amiloidose hereditária por transtirretina. Suspeite diante de: polineuropatia progressiva com disautonomia e cardiopatia, com ou sem história familiar. Tratamento: estabilizadores e silenciadores gênicos.

Distonia responsiva à levodopa. Suspeite diante de: distonia de início na infância ou adolescência com flutuação diurna. Tratamento: ensaio terapêutico com levodopa em dose baixa, que é diagnóstico e terapêutico.

Deficiência de biotinidase. Suspeite diante de: crises refratárias no lactente com alopecia, dermatite periorificial, surdez. Tratamento: biotina oral.

Homocistinúria. Suspeite diante de: trombose em jovem, luxação de cristalino, hábito marfanoide. Tratamento: piridoxina em dose alta nos casos responsivos, betaína, dieta.

Distúrbios do ciclo da ureia. Suspeite diante de: encefalopatia episódica com amônia elevada em qualquer idade. Tratamento: manejo agudo da hiperamonemia e dieta.

Adrenoleucodistrofia ligada ao X. Suspeite diante de: menino com regressão, alteração de comportamento e de desempenho escolar, com hipersinal parieto-occipital. Exame: ácidos graxos de cadeia muito longa. Tratamento: reposição de corticoide para a insuficiência adrenal, que é obrigatória e salva vidas, e transplante de células-tronco hematopoéticas em fase precoce, que altera o curso neurológico.

Doenças lisossômicas com reposição enzimática disponível, como Gaucher, Pompe e mucopolissacaridoses. Suspeite diante de: visceromegalia, fenótipo somático característico, miopatia com cardiomiopatia no lactente.

Deficiência de vitamina E, doença celíaca e deficiência de cobre. Não são genéticas na maioria dos casos, mas imitam ataxias hereditárias e são reversíveis — e por isso precisam ser afastadas antes de qualquer painel.

A regra que resume tudo: diante de qualquer quadro neurológico progressivo em criança ou adulto jovem, pergunte-se explicitamente qual das causas tratáveis você já excluiu — e faça isso antes de solicitar o exame caro.

O HORIZONTE TERAPÊUTICO

Vale fechar com uma nota sobre o que mudou nos últimos anos, porque representa uma mudança de paradigma real em relação a tudo o que descrevemos: pela primeira vez, para um número crescente dessas condições, existem terapias que atacam diretamente a causa genética, e não apenas as suas consequências.

Vale organizar as estratégias, porque elas se repetem em doenças diferentes. A reposição enzimática, em que a enzima ausente é sintetizada em laboratório e infundida periodicamente, já disponível para várias doenças lisossômicas — com a limitação importante de que a enzima infundida não atravessa a barreira hematoencefálica, o que explica por que ela corrige bem o componente visceral e mal o neurológico, e por que se pesquisam formas de contornar essa barreira. A redução de substrato, em que se inibe a síntese do material que se acumula, aliviando a carga sobre a enzima deficiente. As chaperonas farmacológicas, pequenas moléculas que estabilizam uma enzima mal dobrada mas ainda parcialmente funcional. Os oligonucleotídeos antissenso, que se ligam ao RNA mensageiro e modificam o seu processamento — mecanismo que corrige a inclusão do éxon na atrofia muscular espinhal e que fundamenta o salto de éxon na distrofia de Duchenne. O silenciamento gênico por interferência de RNA, que reduz a produção

de uma proteína tóxica, já em uso na amiloidose hereditária e em investigação na doença de Huntington. A terapia gênica por vetor viral, que entrega uma cópia funcional do gene, já aprovada para a atrofia muscular espinhal e em ensaios para várias outras. E a edição gênica, que corrige a sequência diretamente e que representa a fronteira atual.

São, ainda, tratamentos com limitações importantes: custo elevadíssimo, acesso restrito, benefício maior quanto mais precoce o início — o que criou uma pressão legítima para expandir a triagem neonatal —, dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica, e questões de durabilidade e de resposta imune aos vetores. E trazem consigo dilemas novos: como decidir alocação de recursos diante de terapias de custo extraordinário para doenças raras, como conduzir ensaios clínicos em populações pequenas, e como lidar com a expectativa das famílias diante de promessas que a mídia amplifica.

Mas a direção é clara, e ela fecha este capítulo com uma nota apropriadamente diferente de praticamente tudo o que vimos: pela primeira vez, entender o mecanismo genético exato de uma doença não serve apenas para explicá-la, mas para efetivamente corrigi-la. E há uma consequência prática que decorre disso e que vale ser dita a quem está começando: em uma era em que o diagnóstico pode virar tratamento, adiar a investigação de um quadro neurológico progressivo em uma criança deixou de ser conservador e passou a ser uma decisão com custo real.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

MANICKAM, K. et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of ACMG. Genetics in Medicine, v. 23, p. 2029-2037, 2021. DOI: 10.1038/s41436-021-01242-6.

ANTONARAKIS, S. E. et al. Down syndrome. Nature Reviews Disease Primers, v. 6, 9, 2020.

BATES, G. P. et al. Huntington disease. Nature Reviews Disease Primers, v. 1, 15005, 2015.

BIRD, T. D. Charcot-Marie-Tooth hereditary neuropathy overview. GeneReviews. Seattle: University of Washington, 2022.

BIRNKRANT, D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. The Lancet Neurology, v. 17, p. 251-267, 2018.

GERMAIN, D. P. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 5, 30, 2010.

GORMAN, G. S. et al. Mitochondrial diseases. Nature Reviews Disease Primers, v. 2, 16080, 2016.

GUTMANN, D. H. et al. Neurofibromatosis type 1. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, 17004, 2017.

HAGERMAN, R. J. et al. Fragile X syndrome. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, 17065, 2017.

KLOCKGETHER, T.; MARIOTTI, C.; PAULSON, H. L. Spinocerebellar ataxia. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, 24, 2019.

MAHER, E. R.; NEUMANN, H. P. H.; RICHARD, S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. European Journal of Human Genetics, v. 19, p. 617-623, 2011.

MANOLIO, T. A. et al. Implementing genomic medicine in the clinic. Genetics in Medicine, v. 15, p. 258-267, 2013.

MENDELL, J. R. et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 1713-1722, 2017.

MERCURI, E.; SUMNER, C. J.; MUNTONI, F.; DARRAS, B. T.; FINKEL, R. S. Spinal muscular atrophy. Nature Reviews Disease Primers, v. 8, 52, 2022.

MILLER, D. T. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities. American Journal of Human Genetics, v. 86, p. 749-764, 2010.

NORTHRUP, H. et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance recommendations. Pediatric Neurology, v. 123, p. 50-66, 2021.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Thompson & Thompson Genética Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

PLATT, F. M.; D'AZZO, A.; DAVIDSON, B. L.; NEUFELD, E. F.; TIFFT, C. J. Lysosomal storage diseases. Nature Reviews Disease Primers, v. 4, 27, 2018.

ROBERTS, E. A.; SCHILSKY, M. L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology, v. 47, p. 2089-2111, 2008.

ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 11, 159, 2016.

STRACHAN, T.; READ, A. Genética Molecular Humana. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

THORNTON, C. A. Myotonic dystrophy. Neurologic Clinics, v. 32, p. 705-719, 2014.

CAPÍTULO 16

Características Diferenciais do S.N.P.

NO CAPÍTULO 1, ao descrevermos as células da glia, prometemos voltar ao sistema nervoso periférico para falar sobre a sua capacidade regenerativa. Chegou a hora de cumprir essa promessa. E o ponto de partida é uma diferença de arquitetura celular que parece um detalhe e que é, na verdade, a raiz de tudo o que este capítulo vai construir: entender por que duas células aparentemente equivalentes em função — o oligodendrócito, no sistema nervoso central, e a célula de Schwann, no periférico — geram destinos tão diferentes para o axônio lesado que envolvem.

UM PARA MUITOS, UM PARA UM

Um oligodendrócito não se dedica a um único axônio. Ele estende múltiplos prolongamentos, cada um envolvendo um segmento de mielina, chamado internódulo, em axônios diferentes — muitas vezes dezenas ao mesmo tempo —, funcionando como uma central telefônica que atende várias linhas simultaneamente. Uma célula de Schwann faz exatamente o oposto: dedica-se inteiramente a um único internódulo de um único axônio, em uma relação de um para um.

Essa diferença de arquitetura é a raiz de praticamente toda a diferença de capacidade regenerativa entre os dois sistemas. Uma célula de Schwann, comprometida com um único axônio, pode se dar ao luxo de se transformar inteiramente para ajudá-lo a se recuperar. Um oligodendrócito, mantendo dezenas de axônios simultaneamente, não tem essa liberdade: qualquer mudança drástica no seu comportamento comprometeria todos os outros axônios saudáveis sob a sua responsabilidade.

Vale acrescentar outras diferenças estruturais que se somam a essa e que reaparecem ao longo do capítulo. A célula de Schwann é envolvida por uma lâmina basal própria e contínua, que persiste mesmo depois da degeneração do axônio e que funciona como o molde dentro do qual a regeneração acontece — o oligodendrócito não tem lâmina basal. As fibras periféricas amielínicas não ficam nuas: várias delas são acomodadas em invaginações de uma única célula de Schwann, formando os feixes de Remak, o que significa que mesmo o axônio sem mielina tem uma célula dedicada a ele. E o nervo periférico tem uma organização de tecido conjuntivo em três camadas que não existe no sistema nervoso central: o endoneuro, que envolve cada fibra individualmente e que forma o tubo dentro do qual a regeneração é guiada; o perineuro, que envolve cada fascículo e que é a estrutura responsável pela barreira hematonervosa e pela resistência mecânica; e o epineuro, que envolve o nervo inteiro e carrega os vasos.

Aproveito para consertar, aqui, uma inversão que ficou no capítulo 1: os oligodendrócitos são as células mielinizantes do sistema nervoso central, e as células de Schwann as do periférico — e não o contrário.

A DEGENERAÇÃO WALLERIANA

Antes da regeneração, vale entender o que acontece imediatamente após uma lesão axonal, um processo que ocorre de forma essencialmente idêntica nos dois sistemas — e é justamente por começarem da mesma forma que a diferença de desfecho fica mais evidente.

Quando um axônio é seccionado, o segmento distal, agora desconectado do corpo celular que sintetiza as suas proteínas e organelas, entra em colapso metabólico progressivo. Sem reposição de proteínas estruturais, o citoesqueleto se desintegra, favorecido por um influxo maciço de cálcio que ativa enzimas proteolíticas internas, e todo o segmento distal se fragmenta ao longo de poucos dias.

Paralelamente, o corpo celular reage com um conjunto de alterações que vale conhecer porque tem nome próprio e aparece em prova: a cromatólise. O núcleo se desloca para a periferia, o nucléolo aumenta, e a substância de Nissl — que é o retículo endoplasmático rugoso agrupado — se dispersa. Essas alterações não são degenerativas: são a assinatura morfológica de uma célula que trocou o programa de manutenção pelo programa de crescimento, reduzindo a síntese de neurotransmissores e aumentando a de proteínas estruturais de citoesqueleto e de membrana, necessárias para reconstruir o axônio perdido. E, se o corpo celular não sobrevive à lesão — o que é mais provável quanto mais próxima do corpo celular ela ocorre —, não há regeneração possível, o que é uma primeira razão pela qual lesões proximais têm pior prognóstico.

APROFUNDANDO *A autodestruição do axônio não é passiva: um programa com botão de desligar*

Durante quase um século, assumiu-se que o axônio distal simplesmente definhava por falta de suprimento, como um galho cortado que seca. A descoberta que mudou essa visão veio de uma linhagem de camundongos mutantes em que o segmento distal permanecia íntegro e funcional por semanas após a secção, em vez de dias — o que demonstrou que a degeneração não é passiva: é um programa ativo, e um programa que pode ser bloqueado.

O mecanismo, hoje bastante bem estabelecido, gira em torno do metabolismo do NAD+, a mesma coenzima que foi protagonista do capítulo sobre álcool, agora em outro papel.

O axônio depende de um suprimento contínuo de uma enzima chamada NMNAT2, que sintetiza NAD+ localmente e que tem meia-vida muito curta, sendo constantemente transportada do corpo celular até a periferia pelo transporte axonal. Quando o axônio é seccionado, esse transporte cessa, e o estoque de NMNAT2 se esgota em horas.

A queda dessa enzima faz duas coisas ao mesmo tempo: o NAD+ local cai, e o seu precursor imediato, o NMN, se acumula. E é esse acúmulo que ativa uma proteína chamada SARM1, que funciona como um verdadeiro executor: uma vez ativada, ela consome o NAD+ restante de forma catastrófica, e a falência energética que se segue colapsa as bombas iônicas, permite o influxo maciço de cálcio, ativa as calpaínas e desmonta o citoesqueleto. O axônio se autodestrói.

Três consequências fazem desse conhecimento algo mais que curiosidade.

Primeira, ele explica por que a degeneração é tão sincronizada ao longo de todo o segmento distal, em vez de progredir gradualmente da lesão para a ponta: não é um processo de desnutrição progressiva, é o disparo de um gatilho comum.

Segunda, ele reposiciona a mesma via como mecanismo de doença, e não apenas de trauma. A ativação de SARM1 tem sido implicada em neuropatias tóxicas — incluindo as por quimioterápicos discutidas em 10.7 —, em neuropatias metabólicas e em doenças neurodegenerativas com componente axonal. A degeneração axonal deixou de ser um desfecho inevitável e passou a ser um alvo.

Terceira, e é a que interessa clinicamente: se a degeneração é um programa ativo, ela pode ser inibida. Inibidores dessa via estão em desenvolvimento, com a promessa de preservar axônios em situações em que hoje só resta reabilitar. Nada disso está disponível na prática, e é importante dizer isso com clareza — mas é um dos campos em que a distância entre o mecanismo e o tratamento vem encurtando mais rápido.

Vale ainda o registro de uma diferença de ritmo entre os sistemas: no nervo periférico, a limpeza dos debris é rápida, com macrófagos recrutados em dias; no sistema nervoso central, a degeneração walleriana é lenta e a remoção dos debris pode levar meses a anos, e é justamente essa lentidão que produz um dos obstáculos que discutiremos a seguir.

A REGENERAÇÃO PERIFÉRICA

No sistema nervoso periférico, as células de Schwann que envolviam o segmento fragmentado respondem ao dano com uma verdadeira reprogramação de identidade: elas se desdiferenciam, voltando a um estado semelhante ao da célula de Schwann imatura, param de produzir mielina, e passam a proliferar ativamente. Vale saber que essa reprogramação é hoje entendida como a aquisição de um fenótipo próprio, chamado célula de Schwann reparadora, e não como um simples retorno à imaturidade — ela ativa um programa gênico específico, secreta fatores neurotróficos, recruta macrófagos, digere a própria mielina por autofagia, e chega a formar extensões celulares alongadas que ajudam a pontear a lacuna entre os cotos.

Recrutando macrófagos que fagocitam os debris, essas células se realinham formando colunas contínuas dentro do que sobrou do tubo endoneural original — as bandas de Büngner —, que funcionam como um corredor físico e bioquímico pré-formado, apontando exatamente na direção onde o axônio original passava.

O coto proximal, ainda conectado ao corpo neuronal vivo, começa então a brotar prolongamentos exploratórios, os cones de crescimento, que seguem esse corredor como um trem seguindo trilhos já assentados, encontrando pelo caminho os fatores neurotróficos secretados pelas próprias células de Schwann, que sustentam e orientam o crescimento até, com sorte, reencontrar o alvo original — um músculo ou um receptor sensitivo.

É um processo real, mas lento, classicamente estimado em cerca de um milímetro por dia, o que já antecipa por que lesões distais se recuperam melhor e mais depressa do que lesões proximais. E há uma segunda razão, ainda mais importante, para essa diferença, e ela merece ser explicitada: existe uma janela de tempo para a reinervação muscular. As bandas de Büngner e a própria capacidade da placa motora de aceitar um novo terminal degradam-se progressivamente ao longo de meses, e o músculo desnervado sofre atrofia irreversível com substituição fibrogordurosa. Na prática, aceita-se que reinervações que ocorrem além de cerca de doze a

dezoito meses raramente produzem função útil, e é por isso que a cirurgia de nervo periférico é uma corrida contra o relógio — o axônio pode até chegar, mas encontra um alvo que já não existe.

Vale conhecer os sinais clínicos que permitem acompanhar essa corrida à beira do leito, porque eles são simples e informativos. O sinal de Tinel consiste em percutir o trajeto do nervo e perguntar onde o paciente sente o formigamento irradiado para o território distal: o ponto mais distal em que o formigamento é evocado marca a frente de crescimento dos axônios em regeneração, e o seu avanço ao longo das semanas é o melhor indicador clínico de que a regeneração está progredindo. Um Tinel que não avança em consultas sucessivas é um sinal de alerta para lesão que não regenera e que pode precisar de cirurgia. Some-se a recuperação da sudorese no território, que costuma preceder a recuperação sensitiva, e a eletroneuromiografia seriada, que mostra sinais de reinervação — potenciais polifásicos de longa duração — antes que a força seja clinicamente perceptível.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Neurapraxia, axonotmese e neurotmese: a classificação que decide se opera*

Diante de um paciente com lesão de nervo periférico após um trauma, a pergunta prática é uma só: isto vai melhorar sozinho ou precisa de cirurgia? A classificação clássica responde a isso, e ela vale muito mais do que um exercício de nomenclatura.

Neurapraxia. Bloqueio de condução focal, com desmielinização segmentar no ponto da lesão, mas com o axônio íntegro e contínuo. Não há degeneração walleriana, porque o axônio não foi seccionado. Clinicamente: déficit motor desproporcionalmente maior que o sensitivo — porque as fibras motoras mais mielinizadas são as mais sensíveis à compressão —, sem atrofia, sem fibrilações à eletroneuromiografia. Na eletroneuromiografia, o achado que a define é o bloqueio de condução: estimulando acima da lesão a resposta é pequena, estimulando abaixo dela a resposta é normal, porque o axônio distal está vivo. Recuperação: completa, em dias a semanas, sem cirurgia. É a lesão da paralisia do sábado à noite e da compressão por garrote.

Axonotmese. O axônio é interrompido, mas o tubo endoneural e as demais camadas conjuntivas permanecem íntegros. Há degeneração walleriana distal. Clinicamente: déficit motor e sensitivo completos no território, com atrofia progressiva e fibrilações à eletroneuromiografia após cerca de duas a três semanas. Recuperação: possível e frequentemente boa, porque o tubo endoneural preservado guia o axônio de volta ao alvo correto — mas lenta, no ritmo de um milímetro por dia, e acompanhada por Tinel que avança.

Neurotmese. Secção completa, com perda da continuidade do tubo endoneural e, nos graus mais avançados, do perineuro e do epineuro. Recuperação espontânea: não ocorre, ou ocorre de forma caótica, com axônios crescendo em direções erradas, formando neuroma doloroso no coto proximal, ou reinervando alvos trocados — o que produz fenômenos como a sincinesia facial após paralisia grave, em que fechar o olho move o canto da boca. Conduta: cirúrgica.

Como decidir na prática, quando a lesão é fechada e não se sabe o grau. Primeiro, o exame inicial documentado, com mapa de território motor e sensitivo. Segundo, a eletroneuromiografia, que só é informativa após cerca de três semanas, porque antes disso o axônio distal ainda conduz e a lesão parece uma neurapraxia; ela é repetida ao longo do tempo. Terceiro, o acompanhamento clínico do Tinel e o cronômetro anatômico: calcule a distância entre a lesão e o primeiro músculo inervado distalmente e estime, a um milímetro por dia, quando a reinervação deveria aparecer — se o prazo passa sem sinal algum, a exploração

cirúrgica se impõe. E quarto, a ultrassonografia de alta resolução e a ressonância de nervo, que hoje permitem ver descontinuidade, neuroma e compressão, e que mudaram substancialmente essa decisão.

A regra final: lesão aberta e limpa, por objeto cortante, é reparo cirúrgico precoce; lesão aberta e contaminada ou por arma de fogo, é exploração com marcação e reparo tardio; lesão fechada, é observação com prazo definido e cirurgia se não houver recuperação dentro do cronômetro. E quando a lacuna é grande demais para aproximar as pontas, interpõe-se um enxerto de nervo — classicamente o sural, cuja perda sensitiva na borda lateral do pé é um preço aceitável — ou, mais recentemente, condutos e enxertos processados.

POR QUE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL NÃO REGENERA

No sistema nervoso central, a mesma degeneração walleriana inicial ocorre, mas o que se segue é praticamente o oposto de tudo o que descrevemos. Vale organizar os obstáculos em três grupos, porque cada um deles é hoje um alvo terapêutico distinto.

O primeiro grupo é o dos inibidores associados à mielina. Os oligodendrócitos não se desdiferenciam nem proliferam para ajudar na limpeza, e a remoção da mielina fragmentada pela micróglia é muito mais lenta e incompleta, deixando para trás debris que carregam sinais moleculares ativamente repelentes. Três proteínas da mielina central são as mais estudadas — a Nogo, a glicoproteína associada à mielina e a glicoproteína oligodendrocitária da mielina — e todas convergem sobre um mesmo receptor no cone de crescimento, que ativa uma pequena proteína G intracelular e produz colapso do citoesqueleto de actina. Ou seja: o cone de crescimento não apenas deixa de avançar, ele se retrai ativamente. É uma placa de pare química espalhada pelo caminho, em nítido contraste com o corredor convidativo das bandas de Büngner.

O segundo grupo é o da cicatriz glial. Os astrócitos ao redor da lesão respondem proliferando intensamente e se organizando em uma barreira densa, reforçada por uma matriz extracelular rica em proteoglicanos de sulfato de condroitina, que também inibem ativamente o crescimento axonal. Vale, porém, uma correção de nuance que a pesquisa recente impôs e que é importante para não simplificar demais: a cicatriz glial não é apenas vilã. Ela contém a inflamação, restaura a barreira hematoencefálica, limita a expansão da lesão secundária, e experimentos que impedem a sua formação resultam em lesões maiores e piores. O problema é que ela é boa para conter e péssima para reconectar — e o desafio terapêutico é modulá-la, e não aboli-la.

O terceiro grupo, e o mais frequentemente esquecido, é intrínseco ao neurônio. O neurônio central adulto simplesmente perde, ao longo do desenvolvimento, boa parte da sua capacidade de ativar o programa de crescimento: ele não reativa os genes associados à regeneração como o neurônio periférico faz, e as vias intracelulares que sustentam o crescimento estão desligadas. A demonstração mais elegante desse ponto vem de um experimento clássico: se um enxerto de nervo periférico é implantado dentro da medula lesada, alguns axônios centrais efetivamente crescem dentro dele — ou seja, o ambiente periférico permite —, mas param assim que voltam a entrar no tecido central. E o contrário também vale: neurônios do gânglio da raiz dorsal, que têm um ramo periférico e um central, regeneram bem o ramo periférico e mal o central; e uma lesão prévia do ramo periférico aumenta a capacidade de regeneração do ramo central, o que mostra que a competência intrínseca pode ser ligada.

O resultado líquido é que o cone de crescimento de um axônio lesado no sistema nervoso central encontra, em vez de um corredor guiado, um ambiente hostil por todos os lados, quimicamente repelente, fisicamente bloqueado, e um neurônio que já não sabe crescer. É essa combinação que explica de forma completa e mecanística por que lesões medulares e encefálicas são permanentes enquanto lesões de nervos periféricos têm chance real de recuperação.

Essa diferença não é apenas curiosidade fisiológica: é a justificativa por trás de uma conduta cirúrgica inteira. Quando um nervo periférico é seccionado, faz sentido suturar as pontas, ou interpor um enxerto quando a distância é grande, justamente porque a maquinaria de bandas de Büngner e cones de crescimento tem chance real de reconectar o circuito. Não existe procedimento equivalente para a medula seccionada — não porque aproximar dois cotos seja tecnicamente impossível, mas porque, mesmo perfeitamente aproximados, o ambiente celular não permite a travessia. É um lembrete direto de que, em neurociência, o obstáculo à recuperação frequentemente não é anatômico, é celular.

Vale, por honestidade, registrar em que direções se pesquisa: bloqueio dos inibidores de mielina e da via intracelular que eles ativam; degradação enzimática dos proteoglicanos da cicatriz; reativação do programa de crescimento intrínseco por manipulação de vias intracelulares; pontes e biomateriais que atravessam a lesão; transplante de células que criam um ambiente permissivo, incluindo células da glia envolvente do bulbo olfatório, que é uma das poucas regiões do sistema nervoso central com regeneração ao longo da vida; e estimulação elétrica epidural combinada a reabilitação intensiva, que tem produzido recuperações funcionais parciais notáveis em lesões medulares incompletas, provavelmente por potencializar circuitos residuais e não por regenerar axônios. Nada disso é tratamento consolidado hoje, e é importante dizer isso à família com clareza — mas o campo se moveu mais na última década do que nos cinquenta anos anteriores.

A BARREIRA HEMATONERVOSA E O PRIVILÉGIO IMUNOLÓGICO

Existe uma segunda diferença fundamental entre os dois sistemas, que envolve não a capacidade de reparo, mas a exposição ao sistema imune.

O sistema nervoso central é classicamente descrito como sítio imunologicamente privilegiado, protegido pela barreira hematoencefálica já detalhada em múltiplos capítulos, e historicamente considerado desprovido de drenagem linfática convencional — ainda que descobertas mais recentes tenham identificado vasos linfáticos meníngeos funcionais, que drenam para linfonodos cervicais profundos e que tornam essa fronteira menos absoluta do que se pensava. Vale acrescentar que o privilégio nunca foi ausência de imunidade, e sim regulação: existe vigilância imune ativa nas meninges e no líquor, e o que o sistema faz é controlar rigorosamente quem entra no parênquima e sob que condições.

O sistema nervoso periférico não desfruta da mesma proteção com o mesmo rigor. Os capilares que nutrem os troncos nervosos e, especialmente, os gânglios da raiz dorsal são mais permeáveis, formando o que se chama de barreira hematonervosa — uma barreira real, mantida pelo perineuro e pelo endotélio endoneural, mas estruturalmente mais permissiva. E existem regiões em que ela é praticamente inexistente: os gânglios da raiz dorsal e os gânglios autonômicos, as raízes nervosas proximais e as terminações nervosas distais são pontos de vulnerabilidade anatômica conhecidos.

Essa distribuição explica muita coisa. Explica por que os gânglios da raiz dorsal são o alvo preferencial de neuronopatias sensitivas tóxicas, como a da cisplatina discutida em 10.7, e paraneoplásicas. Explica por que as raízes proximais são o alvo inicial da síndrome de Guillain-Barré, e por que a proteína no líquor sobe. Explica por que tantas neuropatias tóxicas e metabólicas atingem o nervo periférico com relativa facilidade enquanto o parênquima central correspondente fica mais protegido. E explica por que o vírus da varicela-zóster se aloja justamente no gânglio da raiz dorsal, e por que a hanseníase e a difteria têm predileção por nervo periférico.

É justamente essa combinação de maior exposição imunológica com a distinção mielinizante que nos leva ao par de doenças mais didático para fechar este capítulo, porque elas ilustram como o mesmo tipo geral de ataque autoimune contra a mielina gera desfechos completamente diferentes conforme qual das duas mielinas é o alvo.

CONEXÃO *Mesma agressão, dois sistemas, dois desfechos*

Vale colocar lado a lado, porque a comparação é o argumento central do capítulo.

Célula mielinizante. Central: oligodendrócito, um para muitos, sem lâmina basal. Periférico: célula de Schwann, um para um, com lâmina basal própria e persistente.

Resposta à lesão. Central: o oligodendrócito não se reprograma; a micróglia limpa devagar. Periférico: a célula de Schwann assume um fenótipo reparador, prolifera, recruta macrófagos e forma as bandas de Büngner.

Ambiente para o cone de crescimento. Central: inibidores de mielina persistentes, proteoglicanos da cicatriz, barreira física astrocitária. Periférico: tubo endoneural preservado, fatores neurotróficos, matriz permissiva.

Competência intrínseca do neurônio. Central: programa de crescimento desligado no adulto. Periférico: programa reativável, com cromatólise e mudança de expressão gênica.

Barreira. Central: hematoencefálica, estrita, com regiões circunventriculares como exceção. Periférico: hematonervosa, mais permissiva, com gânglios e raízes como pontos francamente vulneráveis.

Doença autoimune desmielinizante prototípica. Central: esclerose múltipla, recorrente, com acúmulo progressivo de incapacidade. Periférico: síndrome de Guillain-Barré, monofásica, com recuperação substancial.

Conduta cirúrgica após secção. Central: não existe reparo possível. Periférico: sutura ou enxerto, com prazo definido pelo relógio da placa motora.

E a frase que resume o capítulo: no sistema nervoso periférico, o problema da regeneração é logístico — distância, tempo e alvo; no sistema nervoso central, ele é biológico — o ambiente proíbe e o neurônio esqueceu como crescer.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

É a polirradiculoneuropatia autoimune aguda mais comum e a principal causa de paralisia flácida aguda desde o controle da poliomielite. O seu mecanismo de disparo segue o princípio de mimetismo molecular já detalhado no capítulo 3: um agente infeccioso expressa antígenos de superfície estruturalmente semelhantes a componentes da mielina ou do axolema periférico, e a resposta imune montada contra ele passa a atacar o nervo. Os agentes classicamente associados

são bactérias entéricas, com o Campylobacter jejuni à frente, além de citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, Mycoplasma, vírus da hepatite E, HIV na soroconversão e arboviroses — com destaque, no contexto brasileiro, para o vírus Zika, que produziu surtos com aumento marcante de casos.

Clinicamente, o padrão mais característico é uma fraqueza flácida e simétrica de instalação relativamente rápida, ao longo de dias a poucas semanas, que classicamente ascende dos membros inferiores em direção aos superiores e, nos casos graves, à musculatura respiratória e bulbar, acompanhada de arreflexia praticamente universal desde as fases iniciais. Esse achado já sinaliza, pelo raciocínio de neurônio motor inferior construído ao longo do livro, que o problema está na unidade motora periférica, e não em via descendente central.

Vale detalhar os elementos que costumam ser esquecidos. A dor é frequente e frequentemente intensa, tipicamente lombar e em membros inferiores, e pode preceder a fraqueza em dias — o que faz de dor lombar intensa com dificuldade de deambular um cenário em que se deve testar reflexos, e não apenas prescrever analgésico. O comprometimento sensitivo costuma ser discreto ao exame objetivo, mas as parestesias distais são quase universais. Os nervos cranianos são acometidos em parcela expressiva, sobretudo o facial, frequentemente de forma bilateral — e diplegia facial aguda é uma apresentação que quase sempre significa Guillain-Barré. E a disautonomia é a manifestação mais perigosa e menos lembrada: arritmias, oscilações amplas de pressão, íleo, retenção urinária e sudorese anormal, que respondem por parcela importante da mortalidade e que exigem monitorização.

Vale conhecer as variantes, porque mudam o prognóstico e o raciocínio. A forma desmielinizante inflamatória aguda é a mais comum no Ocidente e a que tem melhor prognóstico. As formas axonais motoras puras e sensitivo-motoras, mais frequentes na Ásia e associadas ao Campylobacter e a anticorpos contra gangliosídeos específicos, têm recuperação mais lenta e frequentemente incompleta, porque o alvo é o próprio axônio e não a mielina — o que reconecta diretamente com tudo o que este capítulo construiu sobre a diferença entre desmielinização, que se remieliniza, e degeneração axonal, que precisa crescer de novo a um milímetro por dia. A síndrome de Miller Fisher reúne oftalmoplegia, ataxia e arreflexia, associa-se a um anticorpo antigangliosídeo específico e tem excelente prognóstico. E a encefalite de tronco de Bickerstaff acrescenta rebaixamento de consciência e sinais piramidais à mesma tríade.

Do lado dos exames, dois achados são clássicos. O primeiro é a dissociação albuminocitológica no líquor — proteína elevada com contagem celular normal —, refletindo a inflamação das raízes próximas ao espaço subaracnóideo sem resposta celular exuberante. Vale a ressalva prática de que ela pode estar ausente na primeira semana, e que um líquor normal precoce não afasta o diagnóstico; e a ressalva diagnóstica de que pleocitose significativa deve fazer pensar em HIV, em doença de Lyme, em sarcoidose ou em neoplasia meníngea, e não em Guillain-Barré. O segundo é a eletroneuromiografia, que mostra lentificação de condução, bloqueios, dispersão temporal, latências distais prolongadas e, precocemente, ausência ou alteração da onda F e do reflexo H — que são justamente os testes que exploram o segmento proximal, primeiro a ser acometido.

O manejo tem três pilares. O primeiro é a vigilância respiratória, e ela é o que mais salva vidas: o risco maior é a insuficiência respiratória por comprometimento do nervo frênico e da musculatura intercostal, e a decisão de intubar deve ser tomada por tendência de piora, e não por gasometria alterada, que é um achado tardio. Monitoriza-se a capacidade vital forçada e a pressão

inspiratória máxima de forma seriada, e sinais clínicos de alerta são fala entrecortada com pausas frequentes, incapacidade de contar até vinte em uma expiração, taquipneia, uso de musculatura acessória, ortopneia e respiração paradoxal. O segundo pilar é a imunoterapia, com imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese, que têm eficácia equivalente e que não devem ser combinadas — a escolha se faz por disponibilidade, acesso venoso e comorbidades. Corticoide, ao contrário do que a intuição sugere, não é eficaz nessa doença, e essa é uma das exceções mais importantes a memorizar. O terceiro pilar é o suporte: profilaxia de trombose, controle da dor neuropática, prevenção de úlceras de pressão e de contraturas, cuidado da disautonomia, e reabilitação precoce.

Diretriz EAN/PNS de 2023: o diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré é predominantemente clínico, com eletroneuromiografia e líquor como exames de apoio que podem ser normais precocemente. Imunoglobulina intravenosa e plasmaférese são tratamentos eficazes em situações indicadas; sua associação rotineira não é recomendada. A avaliação respiratória seriada e da disautonomia não deve esperar confirmação laboratorial (VAN DOORN et al., 2023).

E o dado que fecha a comparação deste capítulo é o prognóstico: a maioria dos pacientes recupera função substancial ao longo de semanas a meses, exatamente porque o alvo é a mielina periférica e as células de Schwann — o mesmo sistema que estabelecemos como capaz de se reprogramar e reconstruir assim que o ataque cessa. Uma minoria fica com sequela significativa, e a mortalidade, embora baixa em centros preparados, não é nula. Os preditores de pior recuperação são idade avançada, instalação muito rápida, fraqueza grave no nadir, necessidade de ventilação mecânica, diarreia precedente e padrão axonal na eletroneuromiografia.

Vale distinguir, por fim, a forma crônica: a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica tem mecanismo aparentado, mas instalação ao longo de meses, curso progressivo ou recidivante, e — diferentemente da forma aguda — responde a corticoide, o que é um dos poucos casos em medicina em que a versão crônica de uma doença responde a um tratamento que a aguda não responde.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

É o contraponto quase perfeito da síndrome de Guillain-Barré: uma doença autoimune desmielinizante, mas do sistema nervoso central, com uma diferença crucial de curso. Enquanto a Guillain-Barré é tipicamente monofásica, a esclerose múltipla é classicamente recorrente, com surtos separados no tempo e, criticamente para o diagnóstico, separados também no espaço — afetando regiões anatômicas diferentes em momentos diferentes. É o critério de disseminação no tempo e no espaço, que forma a base do raciocínio diagnóstico.

Vale acrescentar o perfil epidemiológico, porque ele orienta a suspeita: predomina em mulheres, com início tipicamente entre os vinte e os quarenta anos, com gradiente de prevalência que aumenta com a latitude, e com fatores de risco ambientais razoavelmente estabelecidos — baixa exposição solar e níveis baixos de vitamina D, tabagismo, obesidade na adolescência e, sobretudo, infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr, cuja associação, demonstrada em grandes coortes longitudinais, é hoje uma das mais fortes já estabelecidas para uma doença autoimune.

As apresentações clássicas merecem detalhamento porque são reconhecíveis. A neurite óptica, com perda visual monocular subaguda, dor à movimentação ocular que precede a perda

visual, discromatopsia desproporcional — o paciente descreve as cores lavadas —, escotoma central e defeito pupilar aferente relativo, que é o achado objetivo a procurar quando a fundoscopia é normal, porque na neurite retrobulbar o médico não vê nada e o paciente também não. A mielite transversa parcial, com quadro sensitivo-motor incompleto, nível sensitivo, e disfunção esfincteriana — e vale a distinção de que o acometimento parcial e assimétrico sugere esclerose múltipla, enquanto uma mielite transversa completa e extensa longitudinalmente sugere outra doença, como veremos. E a oftalmoplegia internuclear, em que a lesão do fascículo longitudinal medial produz falha de adução do olho ipsilateral no olhar conjugado para o lado oposto, com nistagmo do olho abduzido — achado de localização extremamente específico, e cuja presença bilateral em adulto jovem é praticamente diagnóstica.

Somam-se os fenômenos que caracterizam a doença no dia a dia e que costumam faltar nos resumos: o sinal de Lhermitte, com sensação de choque descendente à flexão cervical, indicando lesão dos cordões posteriores cervicais; o fenômeno de Uhthoff, com piora transitória dos sintomas com aumento da temperatura corporal — banho quente, exercício, febre —, que decorre do bloqueio de condução em axônios desmielinizados que já estão no limite e que não representa novo surto; a fadiga, que é o sintoma mais prevalente e o que mais compromete trabalho e vida social, e que é sistematicamente subvalorizada; a neuralgia do trigêmeo em pessoa jovem e bilateral, que deve sempre levantar a suspeita; e a disfunção vesical, a espasticidade, a dor e o comprometimento cognitivo de perfil executivo e de velocidade de processamento.

Um conceito prático que evita erro: o pseudossurto. Infecção, febre, calor, estresse e distúrbio metabólico podem reagravar sintomas antigos por bloqueio de condução, sem que haja nova lesão inflamatória — e tratar isso com pulso de corticoide é desnecessário e potencialmente danoso. A regra é procurar e tratar o gatilho antes de assumir surto, e reservar o rótulo de surto para déficit novo com duração mínima de vinte e quatro horas na ausência de febre e infecção.

Critérios de McDonald revisados em 2024 e publicados em 2025: o nervo óptico passa a integrar as localizações anatômicas consideradas para demonstrar disseminação no espaço. Sinal da veia central, lesões com anel paramagnético e cadeias leves kappa livres no líquor podem reforçar a especificidade em circunstâncias definidas. Esses recursos não dispensam exclusão criteriosa de diagnósticos alternativos (MONTALBAN et al., 2025).

Na ressonância, as lesões se distribuem classicamente em regiões periventriculares, com orientação perpendicular aos ventrículos que produz o padrão descrito como dedos de Dawson, refletindo a disposição perivenular do infiltrado; justacorticais; infratentoriais; e medulares. O realce pelo gadolínio indica lesão ativa, com barreira rota, e é o que permite demonstrar disseminação no tempo em um único exame — pela coexistência de lesões que realçam e de lesões que não realçam. E o líquor mostra bandas oligoclonais restritas ao líquor, que indicam produção intratecal de imunoglobulina.

Vale registrar os fenótipos, porque definem tratamento e conversa: a forma recorrente-remitente, que é a apresentação inicial da grande maioria e que se caracteriza por surtos com recuperação variável; a forma secundariamente progressiva, em que, após anos, a incapacidade passa a progredir independentemente de surtos; e a forma primariamente progressiva, que se apresenta desde o início como progressão insidiosa, tipicamente uma paraparesia espástica em pessoa um pouco mais velha e sem a predominância feminina.

E vale conhecer os dois principais diagnósticos diferenciais, porque o tratamento é diferente e, em um deles, o tratamento errado piora a doença. A neuromielite óptica, associada a anticorpos contra a aquaporina 4 — a mesma proteína dos pés astrocitários discutida no capítulo sobre o sistema glinfático —, produz neurite óptica frequentemente bilateral e grave, mielite longitudinalmente extensa que se estende por três ou mais segmentos vertebrais, e a síndrome da área postrema, com soluços e vômitos incoercíveis. E a doença associada a anticorpos antiglicoproteína oligodendrocitária da mielina, mais comum em crianças, com encefalomielite disseminada aguda e neurite óptica bilateral com edema de papila. Ambas são poupadas por alguns tratamentos da esclerose múltipla e chegam a piorar com eles — motivo pelo qual a pesquisa desses anticorpos entrou na avaliação inicial de todo quadro desmielinizante atípico.

Do ponto de vista do desfecho, é aqui que a comparação com a Guillain-Barré se fecha. Diferentemente da recuperação substancial da neuropatia periférica autoimune, a esclerose múltipla tende, ao longo de anos, a acumular incapacidade progressiva — precisamente porque o sistema nervoso central carece da mesma maquinaria de reparo dedicado. Existe remielinização central, feita por células precursoras de oligodendrócitos, mas ela é limitada, produz internódulos mais curtos e bainhas mais finas, e se esgota com a repetição; e, sobretudo, a desmielinização crônica leva a perda axonal, que é o que realmente determina a incapacidade permanente. Some-se a isso o componente de neurodegeneração progressiva que ocorre independentemente dos surtos e que responde mal aos tratamentos atuais — e temos o motivo pelo qual as terapias modificadoras discutidas em 10.6 reduzem surtos com muito mais eficácia do que reduzem progressão.

Uma nota sobre o tratamento agudo, que reflete a mesma lógica de exposição imunológica construída neste capítulo: tanto a Guillain-Barré quanto os surtos de esclerose múltipla podem ser tratados com imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese, estratégias que reduzem anticorpos e complexos imunes circulantes; a diferença é que, na esclerose múltipla, o tratamento de primeira linha do surto é o corticoide em pulso, que acelera a recuperação sem alterar o desfecho a longo prazo, reservando-se a plasmaférese aos surtos graves e refratários — enquanto na Guillain-Barré o corticoide é ineficaz.

NEUROPATIAS COMPRESSIVAS

Fechamos com uma aplicação prática dessa diferença estrutural, dessa vez não ligada a autoimunidade, mas à exposição física. Justamente por correr fora da proteção óssea do crânio e da coluna, o nervo periférico atravessa túneis anatômicos formados por ossos, ligamentos e tendões, e está sujeito a compressão focal nesses pontos.

A fisiopatologia é a mesma em todos os sítios e vale entendê-la uma única vez: a compressão crônica produz isquemia local por compressão dos vasos do epineuro, edema endoneural, e desmielinização focal exatamente sob o ponto de compressão, com bloqueio de condução. Se a compressão persiste, sobrevém perda axonal, e é aí que surgem atrofia e déficit permanente — o que estabelece a lógica temporal do tratamento: enquanto é desmielinização, é reversível e responde a medidas conservadoras; quando há atrofia e denervação, o dano é axonal e a descompressão precisa ser feita, com recuperação mais lenta e incompleta. As fibras mais mielinizadas e mais superficiais são as primeiras a sofrer, o que explica por que os sintomas começam por parestesia e por perda de sensibilidade discriminativa antes de qualquer fraqueza.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *As compressões que todo médico deve reconhecer*

Reconhecer o território é o exame — e o território de um nervo é uma informação anatômica, não uma memorização arbitrária.

Nervo mediano no túnel do carpo. O mais comum. Parestesia e dor nos três primeiros dedos e na metade radial do quarto, com piora noturna característica que acorda o paciente e que o faz sacudir a mão para aliviar, e piora com atividades que exigem flexão prolongada do punho. Nos casos avançados, atrofia da eminência tenar e fraqueza da abdução do polegar. Manobras: Tinel, percutindo o punho, e Phalen, mantendo os punhos fletidos por um minuto. Detalhe anatômico útil: a sensibilidade da região tenar é poupada, porque o ramo cutâneo palmar sai antes do túnel e passa por fora dele — sintoma nessa região sugere lesão mais proximal. Fatores associados que devem ser procurados: gestação, hipotireoidismo, diabetes, artrite reumatoide, amiloidose e acromegalia. Tratamento: órtese noturna em posição neutra, modificação de atividade, infiltração, e descompressão cirúrgica quando há déficit motor, atrofia ou falha conservadora.

Nervo ulnar no túnel cubital. O segundo mais comum. Parestesia no quinto dedo e na metade ulnar do quarto, que é a região que dá o choque quando batemos o cotovelo, com piora ao manter o cotovelo fletido — dormir, falar ao telefone — e ao apoiar o cotovelo. Com o tempo, fraqueza da musculatura intrínseca, com perda de força de pinça, sinal de Froment, em que o paciente compensa a fraqueza do adutor do polegar fletindo a interfalângica ao segurar um papel, e mão em garra pela perda do equilíbrio entre intrínsecos e extrínsecos. Detalhe que localiza: se a sensibilidade do dorso da mão no lado ulnar está alterada, a lesão é proximal ao punho, porque o ramo dorsal sai no antebraço — se está preservada, a lesão é no canal de Guyon, no punho.

Nervo radial no sulco espiral. A paralisia do sábado à noite, por compressão contra o úmero durante sono profundo, tipicamente após álcool. Produz mão caída, com incapacidade de estender punho e dedos, com preservação da extensão do cotovelo — porque o tríceps é inervado acima do sulco — e alteração sensitiva no dorso da mão entre o polegar e o indicador. Costuma ser neurapraxia e recuperar em semanas a poucos meses, com órtese de extensão de punho no intervalo.

Nervo fibular comum na cabeça da fíbula. Pé caído com marcha escarvante, alteração sensitiva no dorso do pé e na face lateral da perna, com inversão preservada — que é o achado que o distingue de uma radiculopatia de quinta raiz lombar, em que a inversão está fraca porque o tibial posterior também é acometido. Causas: cruzar as pernas, imobilização, emagrecimento rápido com perda do coxim gorduroso, posição de litotomia prolongada e gesso mal ajustado.

Nervo femorocutâneo lateral no ligamento inguinal. A meralgia parestésica, com queimação e dormência na face anterolateral da coxa, sem qualquer fraqueza — porque o nervo é puramente sensitivo. Associada a obesidade, gestação, cinto apertado e roupas justas, e frequentemente resolvida apenas com a orientação de afrouxar o que aperta.

E a regra geral que amarra o tópico ao livro inteiro: um padrão focal, restrito ao território de um único nervo, aponta para compressão; um padrão simétrico, distal e comprimento-dependente aponta para causa tóxica ou metabólica; um padrão em múltiplos nervos não contíguos, assimétrico e sequencial aponta para mononeuropatia múltipla, cujo diagnóstico diferencial é vasculite, diabetes, hanseníase e infiltração. Reconhecer o padrão espacial da queixa é tão importante quanto reconhecer o mecanismo por trás dela.

FECHAMENTO

Este capítulo teve um único argumento, desdobrado em várias camadas: a diferença entre o sistema nervoso central e o periférico não é de importância nem de complexidade, é de arquitetura celular — e essa arquitetura decide quem regenera, quem é exposto ao sistema imune, quem responde a cirurgia e quem acumula sequela.

Guardar esse argumento tem valor prático imediato. Diante de um déficit neurológico, a primeira pergunta continua sendo onde está a lesão, como construímos desde o capítulo 1. Mas a segunda, que este capítulo acrescenta, é em qual dos dois sistemas ela está — porque a resposta a essa pergunta é o que determina o que se pode prometer ao paciente sobre o futuro.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

MONTALBAN, X. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurology, v. 24, n. 10, p. 850-865, 2025. DOI: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4.

VAN DOORN, P. A. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. European Journal of Neurology, v. 30, n. 12, p. 3646-3674, 2023. DOI: 10.1111/ene.16073.

ANDERSON, M. A. et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. Nature, v. 532, p. 195-200, 2016.

BJORNEVIK, K. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science, v. 375, p. 296-301, 2022.

COLEMAN, M. P.; HÖKE, A. Programmed axon degeneration: from mouse to mechanism to medicine. Nature Reviews Neuroscience, v. 21, p. 183-196, 2020.

GERDTS, J. et al. Axon self-destruction: new links among SARM1, MAPKs, and NAD+ metabolism. Neuron, v. 89, p. 449-460, 2016.

JESSEN, K. R.; MIRSKY, R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. Journal of Physiology, v. 594, p. 3521-3531, 2016.

LEONHARD, S. E. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nature Reviews Neurology, v. 15, p. 671-683, 2019.

PADUA, L. et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. The Lancet Neurology, v. 15, p. 1273-1284, 2016.

THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology, v. 17, p. 162-173, 2018.

WILLISON, H. J.; JACOBS, B. C.; VAN DOORN, P. A. Guillain-Barré syndrome. The Lancet, v. 388, p. 717-727, 2016.

WINGERCHUK, D. M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, v. 85, p. 177-189, 2015.

CAPÍTULO 17

Paralisia

TERMINAMOS O capítulo anterior com dois exemplos de paralisia focal — o mediano e o ulnar aprisionados nos seus túneis — e com um exemplo de paralisia generalizada e ascendente, a síndrome de Guillain-Barré. Não foi coincidência que a palavra paralisia tenha passado a aparecer com tanta frequência justamente quando entramos no território do sistema nervoso periférico. Este capítulo existe para reunir, em um único fio condutor, praticamente tudo o que já construímos sobre cada elo da cadeia motora, do córtex ao músculo, e para preencher as poucas lacunas que ainda restam — principalmente a junção neuromuscular, que este livro ainda não havia visitado diretamente.

17.1 Classificações e Suas Causas

NEURÔNIO MOTOR SUPERIOR E INFERIOR

Antes de percorrermos a cadeia elo por elo, vale sistematizar formalmente a ferramenta diagnóstica mais importante deste capítulo, já usada de forma implícita várias vezes: a distinção entre paralisia de neurônio motor superior e de neurônio motor inferior.

Ela não é semântica: decorre diretamente da anatomia funcional construída desde o capítulo 1. O neurônio motor superior se origina no córtex motor e desce até fazer sinapse com o neurônio motor inferior, direta ou indiretamente através de interneurônios; a sua função não é apenas ligar o movimento, mas também modular e conter continuamente a atividade dos circuitos reflexos espinhais, que possuem excitabilidade própria e que, sem essa contenção descendente, funcionam de forma desregulada.

Quando o neurônio motor superior é lesado, essa contenção desaparece, e o resultado paradoxal é que, apesar da fraqueza, os reflexos profundos ficam exaltados, o tônus aumenta de forma velocidade-dependente — o que chamamos de espasticidade — e reaparece o sinal de Babinski, a mesma resposta plantar em extensão que vimos ser fisiológica no lactente enquanto o trato corticoespinhal ainda não estava mielinizado.

O neurônio motor inferior é a peça final da cadeia: o corpo celular no corno anterior da medula, ou nos núcleos motores dos nervos cranianos no tronco, e o seu axônio periférico até a fibra muscular — a via final comum, já que é literalmente o único canal pelo qual qualquer comando motor, voluntário ou reflexo, chega ao músculo. A sua lesão produz o oposto: flacidez, hiporreflexia ou arreflexia, atrofia precoce e importante, fasciculações e ausência de Babinski.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Superior contra inferior, ponto a ponto — e as armadilhas*

Guardar o contraste permite, apenas examinando o paciente, restringir a lesão a uma de duas grandes metades da via motora antes de qualquer exame.

Tônus. Superior: aumentado, espástico, velocidade-dependente, com o fenômeno do canivete — a resistência cede abruptamente após um ponto. Inferior: reduzido, flácido.

Reflexos profundos. Superior: exaltados, com área reflexógena aumentada e clônus. Inferior: reduzidos ou abolidos, e abolidos precocemente.

Reflexos superficiais. Superior: abolidos — cutâneo-abdominais e cremastérico desaparecem. Inferior: preservados, salvo quando o próprio arco está interrompido.

Babinski e sinais de liberação. Superior: presentes. Inferior: ausentes.

Atrofia. Superior: tardia e discreta, por desuso. Inferior: precoce e acentuada, por denervação.

Fasciculações. Superior: ausentes. Inferior: presentes, e são o sinal mais específico de denervação ativa — sobretudo quando na língua.

Distribuição da fraqueza. Superior: em padrão piramidal, poupando relativamente os extensores dos membros inferiores e os flexores dos superiores, o que produz a postura em flexão do braço e extensão da perna e a marcha ceifante. Inferior: no território de uma raiz, de um nervo, ou distal e simétrica.

Três armadilhas que fazem esse esquema falhar, e que precisam ser conhecidas.

A primeira é o choque medular. Nas primeiras horas a semanas após uma lesão medular aguda, o quadro é de flacidez e arreflexia — ou seja, parece neurônio motor inferior — porque os circuitos abaixo da lesão entram em depressão funcional transitória. A espasticidade só aparece depois. Concluir que a lesão é periférica nessa fase é erro clássico; o nível sensitivo e o contexto resolvem.

A segunda é a coexistência. Existem doenças que acometem os dois níveis simultaneamente, e a combinação de fraqueza com hiper-reflexia em um membro atrófico e com fasciculações é praticamente a assinatura da esclerose lateral amiotrófica. Também ocorre na siringomielia com compressão medular associada, na mielopatia cervical com radiculopatia — a chamada mielorradiculopatia —, e na deficiência de cobalamina, que combina degeneração de cordões posteriores e do corticoespinhal com neuropatia periférica.

A terceira é a fraqueza sem lesão de nenhum dos dois. Doenças da junção neuromuscular e do próprio músculo produzem fraqueza com reflexos normais ou pouco reduzidos, sem atrofia proporcional à fraqueza, sem alteração sensitiva e sem Babinski — e são reconhecidas por outros achados, sobretudo pela distribuição proximal e pela flutuação, discutidas adiante.

O PADRÃO TOPOGRÁFICO

A segunda ferramenta é o padrão espacial da fraqueza, que restringe enormemente as possibilidades.

A monoparesia, restrita a um único membro, aponta tipicamente para lesão focal e periférica — um nervo, um plexo ou uma raiz —, embora possa refletir uma lesão cortical pequena e localizada. O que separa uma coisa da outra é o exame: distribuição no território de um nervo ou de uma raiz, com arreflexia e alteração sensitiva correspondente, indica periférico; distribuição em padrão piramidal com hiper-reflexia e Babinski indica central.

A hemiparesia aponta para lesão acima da decussação piramidal — córtex, substância branca subcortical, cápsula interna ou tronco encefálico. Aqui os achados associados localizam com precisão: afasia, negligência ou crise convulsiva apontam para o córtex; hemiparesia proporcional, comprometendo igualmente face, braço e perna, sem alteração cortical, aponta para a cápsula interna; e o comprometimento de um nervo craniano de um lado com hemiparesia do outro — as síndromes cruzadas — localiza no tronco e permite dizer em qual andar.

A paraparesia aponta classicamente para lesão medular, já que é na medula torácica que as fibras destinadas aos membros inferiores viajam isoladas. Um nível sensitivo no tronco praticamente sela o diagnóstico. Mais raramente, uma lesão cortical parassagital bilateral — um meningioma da foice, discutido no capítulo 4, ou um infarto de artérias cerebrais anteriores bilaterais — produz o mesmo padrão, e nesse caso não há nível sensitivo. E é preciso lembrar que causas periféricas simétricas — Guillain-Barré, polineuropatias — também produzem paraparesia, distinguindo-se pela arreflexia global e pela ausência de nível.

A tetraparesia aponta para lesão cervical alta, para o tronco encefálico, ou para um processo difuso atingindo múltiplos nervos, a junção neuromuscular ou o músculo. E o padrão de distribuição dentro da tetraparesia informa: fraqueza predominantemente proximal e simétrica sugere músculo ou junção; distal e simétrica sugere nervo; assimétrica e em territórios definidos sugere múltiplas mononeuropatias.

Vale acrescentar dois padrões que o esquema clássico omite. A diparesia braquial, com fraqueza dos dois membros superiores e preservação dos inferiores — a chamada síndrome do homem no barril —, que ocorre na lesão centromedular cervical, típica do trauma por hiperextensão no idoso com canal estreito, e em infartos de zona limítrofe bilateral. E a fraqueza de predomínio bulbar isolada, com disartria, disfagia e diplopia sem fraqueza de membros, que aponta para junção neuromuscular, tronco encefálico ou doença do neurônio motor de início bulbar.

PERCORRENDO A CADEIA: CÓRTEX E VIA PIRAMIDAL

Já dedicamos capítulos inteiros às principais causas nesse nível, então aqui reunimos o que sabemos sob a ótica da paralisia. O acidente vascular isquêmico ou hemorrágico é a causa mais comum de hemiparesia de início súbito. Tumores geram fraqueza de instalação lenta com outros sinais de efeito de massa. O traumatismo cranioencefálico gera hemiparesia por contusão direta ou por hérnia de úncus comprimindo o pedúnculo cerebral contralateral — mecanismo que produz fraqueza no mesmo lado da lesão, o sinal de Kernohan, um dos poucos falsos localizadores que vale lembrar justamente por quebrar a regra de lateralidade. E a esclerose múltipla gera fraqueza subaguda e recorrente quando as placas atingem a via piramidal.

Vale abrir aqui um parêntese sobre uma distinção que atravessa o livro: a paralisia facial central e a periférica. O núcleo do facial, na ponte, recebe dois tipos de comando descendente: a porção responsável pela musculatura da testa e do fechamento palpebral recebe fibras corticobulbares de ambos os hemisférios, enquanto a porção responsável pela metade inferior da face recebe fibras predominantemente do hemisfério contralateral.

Isso significa que uma lesão acima do núcleo — cortical, capsular ou pontina alta — poupa a testa, porque ela continua recebendo comando do hemisfério são, gerando a paralisia facial central: o paciente enruga a testa e fecha os olhos normalmente, mas perde a mímica da metade

inferior contralateral. Já uma lesão do próprio núcleo ou do nervo depois dele — o acidente vascular de cerebelar inferior anterior, ou a paralisia de Bell — compromete toda a hemiface, testa incluída, porque a via final comum para ambas as porções está interrompida.

Vale detalhar a paralisia de Bell, porque é comum e porque tem armadilhas. Ela é a causa mais frequente de paralisia facial periférica, de instalação aguda em horas, frequentemente precedida de dor retroauricular, e provavelmente relacionada a reativação viral com edema do nervo dentro do canal facial ósseo, que é estreito e não perdoa inchaço. Acompanham-se, conforme o nível do acometimento dentro do canal, hiperacusia por paralisia do músculo estapédio, perda do paladar nos dois terços anteriores da língua, e redução do lacrimejamento. O tratamento é corticoide iniciado precocemente, com antiviral acrescentado nos casos graves, e — este é o ponto que mais se esquece — proteção ocular rigorosa com lubrificante e oclusão noturna, porque o olho que não fecha ulcera a córnea. Os sinais de alerta que afastam o diagnóstico de Bell e exigem investigação são: instalação lentamente progressiva ao longo de semanas, ausência de qualquer recuperação após três meses, acometimento bilateral, comprometimento de outros nervos cranianos, presença de vesículas no pavilhão auricular ou no conduto — que caracterizam a síndrome de Ramsay Hunt, por herpes-zóster —, e massa parotídea palpável.

MEDULA ESPINHAL

Aqui reunimos um mosaico de capítulos anteriores. O trauma raquimedular gera paraparesia ou tetraparesia conforme o nível. A compressão medular crônica — tumor extradural, estenose degenerativa — gera fraqueza insidiosa com sinais de neurônio motor superior abaixo do nível. As más-formações pertencem aqui: a mielomeningocele gera paralisia flácida desde o nascimento; a siringomielia gera quadro misto, com sinais inferiores nos segmentos onde a cavidade expande e superiores abaixo. E a mielite transversa gera para ou tetraparesia subaguda com nível sensitivo bem definido.

Vale acrescentar duas causas frequentemente esquecidas. A primeira é a compressão medular metastática, que é uma emergência oncológica: dor nas costas que piora à noite e ao deitar, em paciente com câncer conhecido, precedendo em dias a semanas o déficit motor — e o ponto crucial é que o estado neurológico no momento do tratamento é o principal determinante do estado final, o que significa que o paciente que chega andando tem chance de continuar andando e o que chega paraplégico raramente volta a andar. Dor nas costas em paciente oncológico é ressonância urgente, e não analgesia. A segunda é o infarto medular, tipicamente da artéria espinhal anterior, com instalação súbita de paraplegia flácida, perda de sensibilidade térmica e dolorosa com preservação da vibratória e proprioceptiva — porque os cordões posteriores têm irrigação própria — e disfunção esfincteriana; ocorre classicamente após cirurgia de aorta, dissecção, hipotensão prolongada e embolia fibrocartilaginosa.

E vale destacar a síndrome da cauda equina como emergência cirúrgica. Uma compressão abaixo do cone medular, tipicamente por hérnia discal volumosa central, comprime múltiplas raízes simultaneamente, e não a medula — e por isso o quadro é de neurônio motor inferior, apesar de ser uma lesão dentro do canal vertebral. É um bom lembrete de que o que determina o padrão não é a altura absoluta da lesão, mas se ela atinge a medula ou as raízes já soltas abaixo dela. A tríade de alerta é dor lombar irradiada para ambas as pernas, anestesia em sela e disfunção esfincteriana aguda, tipicamente retenção urinária com incontinência por transbordamento. Aqui o tempo é inversamente proporcional ao prognóstico de recuperação, o que a torna uma das

poucas urgências cirúrgicas verdadeiras deste capítulo. E vale distinguir da síndrome do cone medular, que ocorre um pouco acima, é mais simétrica, tem disfunção esfincteriana ainda mais precoce e combina sinais de neurônio motor superior e inferior.

RAIZ E PLEXO

Este elo faltava no percurso e merece uma seção. A radiculopatia produz dor irradiada em faixa no dermátomo, fraqueza no miótomo correspondente, e perda do reflexo cujo arco passa por aquela raiz — e a combinação desses três dados localiza a raiz com precisão. As mais comuns: a sexta cervical, com dor irradiando para o polegar, fraqueza de flexão de cotovelo e de extensão de punho e reflexo braquiorradial reduzido; a sétima cervical, com dor no dedo médio, fraqueza de extensão de cotovelo e reflexo tricipital reduzido; a quinta lombar, com dor na face lateral da perna e dorso do pé, fraqueza de dorsiflexão do hálux e reflexos preservados — o que a torna traiçoeira; e a primeira sacral, com dor na face posterior da perna e planta do pé, fraqueza de flexão plantar e reflexo aquileu abolido.

As lesões de plexo braquial merecem menção pelos padrões reconhecíveis. A paralisia de Erb, por tração do tronco superior, produz o braço em posição de gorjeta de garçom, com ombro aduzido e rodado internamente, cotovelo estendido e antebraço pronado. A paralisia de Klumpke, por tração do tronco inferior, produz mão em garra e pode vir com síndrome de Horner, porque as fibras simpáticas que sobem para a cabeça acompanham a primeira raiz torácica. E a neuralgia amiotrófica, também chamada síndrome de Parsonage-Turner, tem apresentação inconfundível: dor intensa e súbita no ombro, frequentemente noturna, que dura dias a semanas e cede dando lugar a uma fraqueza acentuada com atrofia, tipicamente com escápula alada; é imunomediada, frequentemente pós-infecciosa ou pós-vacinal, e recupera lentamente ao longo de meses a anos.

CORNO ANTERIOR

Já conhecemos, do capítulo 15, a atrofia muscular espinhal. Vale apresentar o seu contraponto adquirido e do adulto, a esclerose lateral amiotrófica: doença neurodegenerativa progressiva, na maioria dos casos sem causa hereditária identificável, com uma particularidade que a torna clinicamente única — ela degenera tanto o neurônio motor superior quanto o inferior simultaneamente, e frequentemente no mesmo segmento corporal, gerando a combinação à primeira vista contraditória de fraqueza com hiper-reflexia e Babinski em um membro que, ao mesmo tempo, apresenta atrofia importante e fasciculações.

Vale detalhar a apresentação, porque o diagnóstico costuma demorar mais de um ano. O início é focal e assimétrico em cerca de dois terços dos casos, tipicamente com fraqueza distal de uma mão — o paciente relata que deixa cair objetos, que não consegue mais girar a chave ou abotoar a camisa — ou com pé caído unilateral. Em cerca de um terço, o início é bulbar, com disartria progressiva que começa alterando a pronúncia de consoantes, seguida de disfagia, sialorreia e atrofia com fasciculações de língua. A partir do foco inicial, a doença se propaga de forma contígua para regiões anatomicamente vizinhas, o que é uma das suas características mais reprodutíveis. Acrescentam-se cãibras frequentes, perda de peso desproporcional, afeto pseudobulbar com choro ou riso involuntários e desproporcionais, e — o que se reconhece cada vez mais — comprometimento cognitivo e comportamental de perfil frontotemporal em uma

parcela substancial dos pacientes, com o extremo do espectro sendo a demência frontotemporal discutida no capítulo 11.

A doença tipicamente poupa a musculatura ocular extrínseca, os esfíncteres e a sensibilidade até fases muito avançadas — três negativos que ajudam a diferenciá-la de outras causas de fraqueza difusa. A sua progressão é implacável, evoluindo ao longo de poucos anos para insuficiência respiratória por comprometimento frênico e intercostal, que é a principal causa de óbito.

Vale reconectar a fisiopatologia com mecanismos que já apareceram: acredita-se que a morte neuronal envolva excitotoxicidade glutamatérgica, agregação proteica com falha de proteostase — sobretudo da proteína TDP-43, a mesma da demência frontotemporal —, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e neuroinflamação. Nas formas familiares, mutações em genes específicos, incluindo a expansão em um gene que é a causa genética mais comum tanto de esclerose lateral amiotrófica quanto de demência frontotemporal — o que sela, no nível molecular, a sobreposição que a clínica já sugeria.

E vale um diagnóstico diferencial que não pode passar, porque é tratável: a neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, que produz fraqueza assimétrica sem sinais de neurônio motor superior, sem acometimento sensitivo, com bloqueios de condução característicos na eletroneuromiografia e frequentemente com anticorpos antigangliosídeo — e que responde a imunoglobulina intravenosa. Toda fraqueza puramente motora e assimétrica merece essa consideração antes do diagnóstico definitivo.

Completam o elo a poliomielite, hoje rara mas historicamente definidora, com paralisia flácida assimétrica aguda febril, e a síndrome pós-pólio, que aparece décadas depois com nova fraqueza, fadiga e dor em músculos previamente acometidos, atribuída à exaustão das unidades motoras que haviam se expandido por reinervação colateral.

JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Este é o único elo que o livro ainda não havia detalhado, e ele introduz um padrão clínico genuinamente novo: a fadigabilidade. Diferentemente de tudo o que vimos, em que a força perdida permanece perdida de forma estável, as doenças da junção se caracterizam por fraqueza que piora com o uso repetido e melhora com o repouso — porque o problema não está na geração nem na condução do sinal elétrico, mas na transmissão através da fenda.

APROFUNDANDO *O fator de segurança da junção neuromuscular*

Entender por que a junção normal tolera perder receptores sem sintoma algum, e por que ela falha de repente quando ultrapassa um limite, é a chave para entender todas as doenças deste grupo — e explica de uma vez a miastenia, o Eaton-Lambert, o botulismo e por que certos antibióticos desencadeiam crises.

A junção normal é deliberadamente superdimensionada. Cada potencial de ação que chega ao terminal abre canais de cálcio dependentes de voltagem, e o influxo de cálcio dispara a fusão de dezenas a centenas de vesículas, cada uma liberando milhares de moléculas de acetilcolina. A quantidade liberada é várias vezes maior do que a necessária para levar a membrana pós-sináptica ao limiar. Essa margem tem nome: fator de segurança.

Ele é sustentado por vários elementos somados. Do lado pré-sináptico, a quantidade de vesículas prontas para liberação imediata, chamada pool prontamente liberável, e a densidade de canais de cálcio nas zonas ativas. Do lado pós-sináptico, a arquitetura das dobras juncionais, cujas cristas concentram receptores de acetilcolina em altíssima densidade e cujos fundos concentram canais de sódio — de modo que a despolarização gerada nas cristas encontra imediatamente o gerador de potencial de ação nos fundos. E, entre os dois, a acetilcolinesterase, que limpa a fenda rapidamente para o próximo disparo.

Agora vejamos o que cada doença faz com esse arranjo.

Na miastenia gravis, anticorpos contra o receptor de acetilcolina reduzem o número de receptores por três mecanismos somados: bloqueio direto do sítio, aumento da internalização e degradação dos receptores por ligação cruzada, e destruição das dobras juncionais mediada por complemento — sendo esta última a mais importante e a que produz dano estrutural, porque simplificar as dobras afasta os receptores dos canais de sódio e degrada o fator de segurança de forma duradoura. Note que a liberação pré-sináptica está normal; o que caiu foi a resposta.

Por que a fraqueza piora com o uso. Existe um fenômeno fisiológico normal chamado depressão sináptica: nos primeiros disparos de uma sequência, a quantidade de acetilcolina liberada por impulso cai, porque o pool prontamente liberável se esgota mais rápido do que é reposto. Em uma junção normal isso é irrelevante, porque a margem de segurança absorve a queda. Em uma junção miastênica, que já opera no limite, essa queda normal é suficiente para que fibras sucessivas deixem de atingir o limiar — e a força cai visivelmente ao longo da contração sustentada. Esse é exatamente o substrato do decremento observado na estimulação repetitiva de baixa frequência, que é o teste eletrofisiológico da doença.

No Eaton-Lambert, o defeito é pré-sináptico: anticorpos contra os canais de cálcio reduzem o influxo e, portanto, a quantidade liberada por impulso. Em repouso, a liberação é tão baixa que a força inicial é fraca e os reflexos estão reduzidos. Mas há uma consequência elegante: com a atividade repetida em alta frequência, o cálcio se acumula no terminal mais rápido do que é removido, e a liberação aumenta progressivamente. É a facilitação — e por isso, nessa doença, a força melhora com o exercício breve e os reflexos reaparecem após contração sustentada, o oposto exato da miastenia. Eletrofisiologicamente, isso aparece como incremento à estimulação de alta frequência.

No botulismo, a clivagem das proteínas de fusão impede a liberação de forma praticamente irreversível naquele terminal, e a recuperação depende do brotamento de novos terminais — o que leva semanas a meses.

E é o mesmo fator de segurança que explica por que fármacos que reduzem discretamente a liberação de acetilcolina — aminoglicosídeos, macrolídeos, fluoroquinolonas, magnésio parenteral, bloqueadores de canal de cálcio — não produzem sintoma algum em uma pessoa normal e desencadeiam crise em um miastênico. Eles não causam a doença; apenas consomem a pouca margem que restava.

A miastenia gravis é a doença mais representativa do grupo. Classicamente, a musculatura ocular extrínseca e palpebral é a primeira e mais sensivelmente afetada, gerando ptose e diplopia flutuantes, que pioram ao longo do dia ou após esforço visual sustentado. Vale conhecer manobras simples de beira de leito: pedir ao paciente que olhe para cima de forma sustentada por um minuto e observar a ptose surgir ou piorar; aplicar gelo sobre a pálpebra fechada por dois minutos e observar a melhora da ptose, que ocorre porque o frio reduz a atividade da

acetilcolinesterase; e observar o sinal de Cogan, um sobressalto palpebral quando o paciente redireciona o olhar de baixo para a posição primária.

A doença pode permanecer restrita aos olhos — a forma ocular — ou generalizar, tipicamente nos dois primeiros anos, comprometendo musculatura bulbar, com disfagia, disartria com voz nasalada e fraqueza mastigatória que faz o paciente sustentar o queixo com a mão; musculatura cervical, com dificuldade de sustentar a cabeça; musculatura proximal dos membros; e musculatura respiratória, configurando a crise miastênica.

Vale registrar as associações que mudam a conduta: a presença de timoma em uma parcela dos pacientes, o que torna a tomografia de tórax obrigatória em todo diagnóstico novo; a hiperplasia tímica, frequente nos casos de início precoce e com anticorpos contra o receptor de acetilcolina, e que fundamenta a timectomia; a subpopulação com anticorpos contra a proteína MuSK, com predomínio bulbar e facial, atrofia de língua, resposta ruim a anticolinesterásicos e boa a rituximabe; e a associação frequente com outras doenças autoimunes, sobretudo tireoidianas — motivo pelo qual dosar hormônio tireoestimulante faz parte da avaliação.

A síndrome miastênica de Eaton-Lambert nasce de um mecanismo quase espelhado: anticorpos atacam os canais de cálcio dependentes de voltagem pré-sinápticos. Clinicamente, a fraqueza é proximal, predominantemente em cinturas e membros inferiores, com poupança relativa da musculatura ocular — o inverso da miastenia —, com reflexos reduzidos ou ausentes que reaparecem após contração sustentada, e com disautonomia proeminente: boca seca, que é queixa quase universal e muito útil, constipação, disfunção erétil e hipotensão ortostática. Ela é classicamente paraneoplásica, associada ao carcinoma pulmonar de pequenas células, e em muitos casos é o primeiro sinal de um câncer ainda não diagnosticado — o que significa que o diagnóstico obriga a rastreamento oncológico ativo e repetido, mesmo quando a primeira investigação é negativa.

O botulismo, cujo mecanismo já detalhamos, produz paralisia flácida descendente — ao contrário do padrão ascendente da Guillain-Barré —, começando por nervos cranianos, com diplopia, ptose, midríase com pupilas pouco reativas, disartria e disfagia, e progredindo para membros e musculatura respiratória, sempre com sensibilidade preservada e sem febre. As formas clínicas são a alimentar, por conserva caseira mal processada; a de ferida, associada a uso de drogas injetáveis; e a do lactente, por ingestão de esporos, classicamente associada ao mel, cujo primeiro sinal é constipação seguida de choro fraco, sucção débil e hipotonia. O tratamento é a antitoxina, administrada o mais cedo possível — ela neutraliza a toxina circulante, mas não reverte a que já se ligou ao terminal.

Completam o grupo as síndromes miastênicas congênitas, hereditárias e não autoimunes, que se apresentam desde a infância com fraqueza fatigável e história familiar, e cujo reconhecimento importa porque algumas respondem a fármacos específicos e outras pioram com anticolinesterásicos.

MÚSCULO

O último elo. Já conhecemos, do capítulo 15, a distrofia de Duchenne e a distrofia miotônica. Vale acrescentar as causas adquiridas, que são as mais frequentes na prática do adulto.

As miopatias inflamatórias formam o grupo mais importante. A dermatomiosite combina fraqueza proximal simétrica e subaguda com achados cutâneos que fazem o diagnóstico à

distância: o heliótropo, que é a coloração violácea das pálpebras superiores com edema; as pápulas de Gottron, que são placas eritematosas sobre as articulações metacarpofalângicas e interfalângicas; o sinal do xale e o sinal do V, com eritema fotossensível no dorso superior e no decote; e as alterações de cutícula com telangiectasias periungueais. Ela tem mecanismo mediado por complemento sobre os capilares musculares, associa-se a doença pulmonar intersticial e, no adulto, a neoplasia oculta — o que torna o rastreamento oncológico parte do manejo. A polimiosite é mais rara do que se pensava e frequentemente reclassificada hoje como miopatia necrosante imunomediada, que cursa com fraqueza mais grave, creatinoquinase muito elevada e associação a estatinas e a anticorpos específicos, respondendo a imunossupressão. E a miosite por corpos de inclusão é o grande diferencial no idoso e tem um padrão que a denuncia: é assimétrica, lentamente progressiva ao longo de anos, e acomete preferencialmente os flexores profundos dos dedos e o quadríceps — de modo que o paciente perde a força de preensão e cai por falseio do joelho, um padrão distal e proximal simultâneo que nenhuma outra miopatia produz —, além de não responder a imunossupressão.

As miopatias endócrinas e tóxicas completam o quadro e são frequentes: hipotireoidismo, com fraqueza proximal, mialgia, cãibras, creatinoquinase elevada e reflexos com relaxamento lentificado; hipertireoidismo; hipercortisolismo, endógeno ou por corticoterapia, com fraqueza proximal e creatinoquinase normal — detalhe que a distingue das inflamatórias; deficiência de vitamina D; distúrbios do potássio, do cálcio, do magnésio e do fósforo; e as miopatias por fármacos, com as estatinas à frente, discutidas em 10.7.

A paralisia periódica é um grupo de canalopatias em que mutações em canais iônicos musculares tornam a fibra anormalmente sensível a flutuações do potássio. Na forma hipocalêmica, a mais comum, os gatilhos clássicos são uma refeição rica em carboidratos, que gera pico de insulina e empurra potássio para dentro das células, e o repouso após exercício intenso; a queda do potássio extracelular produz uma despolarização paradoxal e sustentada da membrana que a torna inexcitável. Na forma hipercalêmica, o mecanismo é espelhado, com um defeito no canal de sódio que, diante de elevação discreta do potássio, mantém a membrana despolarizada. Os episódios poupam a musculatura respiratória e bulbar e duram horas. Vale registrar a paralisia periódica tireotóxica, importante clinicamente porque é adquirida, mais frequente em homens jovens de ascendência asiática, e porque o tratamento definitivo é o do hipertireoidismo.

E a miopatia do doente crítico, junto com a polineuropatia do doente crítico, formam a fraqueza adquirida na unidade de terapia intensiva: pacientes gravemente enfermos, expostos a sepse, imobilização prolongada, hiperglicemia, corticoides em dose alta e bloqueadores neuromusculares, desenvolvem fraqueza difusa que dificulta o desmame da ventilação e que prolonga a internação. É um lembrete de que a própria terapia intensiva, com toda a sua tecnologia, pode contribuir para gerar exatamente o tipo de fraqueza que está tentando tratar — e a prevenção é conhecida: mobilização precoce, controle glicêmico, minimização de sedação e de bloqueio neuromuscular.

DUAS CAUSAS QUE NÃO SE ENCAIXAM NA CADEIA

A paralisia de Todd é um déficit motor focal, transitório e reversível ao longo de minutos a horas, que segue uma crise convulsiva focal, refletindo exaustão funcional temporária dos neurônios que dispararam excessivamente. É um diagnóstico de exclusão importante para não

confundir com acidente vascular agudo — e a distinção prática é difícil na emergência, o que faz da imagem e, quando disponível, da perfusão, a ferramenta que decide.

A paralisia funcional, antes chamada conversiva, é aquela em que a fraqueza é genuinamente vivenciada pelo paciente mas não corresponde a lesão estrutural em nenhum ponto da cadeia. Ela merece ser tratada com o mesmo rigor das demais, e o ponto mais importante é que o diagnóstico se faz por achados positivos característicos, e não pela simples ausência de causa encontrada. O sinal de Hoover é o mais conhecido: pede-se ao paciente que eleve a perna sã contra resistência e sente-se, com a mão sob o calcanhar da perna fraca, a pressão para baixo que ela exerce automaticamente — uma extensão de quadril involuntária que revela força preservada por vias que escapam do controle voluntário consciente. Somam-se a inconsistência entre o exame e a função observada, a fraqueza do tipo cede e volta, e a marcha com padrões que não correspondem a nenhuma síndrome anatômica. Comunicar esse diagnóstico com respeito, explicando que se trata de um problema de funcionamento e não de simulação nem de lesão, é parte essencial do tratamento — e é o que mais frequentemente falha.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Fraqueza aguda na emergência: o que não pode passar*

Diante de um paciente que chega fraco, existe uma sequência que ordena o pensamento e que evita as omissões que custam caro.

Primeiro, a via aérea e a respiração, antes do diagnóstico. Fala entrecortada, incapacidade de contar até vinte em uma expiração, taquipneia, uso de acessórios, ortopneia e respiração paradoxal são sinais de falência iminente. Não espere a gasometria.

Segundo, é realmente neurológico? Descarte de imediato hipoglicemia, distúrbios do potássio — tanto hipo quanto hipercalemia produzem tetraparesia flácida reversível em minutos com a correção —, hipofosfatemia grave, hipermagnesemia, e hipotensão com hipoperfusão.

Terceiro, é central ou periférico? Procure nível sensitivo, Babinski, assimetria e alteração de consciência. Fraqueza aguda com nível sensitivo é compressão medular até prova em contrário, e é ressonância imediata — porque cada hora importa.

Quarto, dentro do periférico, qual elo? Padrão ascendente com arreflexia sugere Guillain-Barré. Padrão descendente começando por nervos cranianos, com pupilas midriáticas e sem febre, sugere botulismo. Fadigabilidade com ptose e diplopia sugere crise miastênica. Fraqueza proximal com creatinoquinase muito elevada sugere miopatia. Fraqueza episódica com potássio alterado sugere paralisia periódica.

Quinto, as causas que exigem ação imediata e que não podem esperar exame: compressão medular, síndrome da cauda equina, botulismo — pela antitoxina —, crise miastênica, Guillain-Barré com progressão rápida, hipocalemia grave, e intoxicações, incluindo organofosforados, cuja síndrome colinérgica é reconhecível pela pele molhada.

E a pergunta final, que fecha a avaliação: quanto tempo levou para chegar a este grau de fraqueza? Minutos sugerem vascular, metabólico ou tóxico. Horas a dias sugerem inflamatório, infeccioso ou compressivo. Semanas a meses sugerem inflamatório crônico, neoplásico ou degenerativo. Anos sugerem hereditário ou degenerativo. A velocidade de instalação é, aqui como em todo o livro, a variável que mais restringe o diagnóstico.

17.2 Manejo do Paciente

Independentemente de qual elo da cadeia esteja comprometido, o manejo inicial de qualquer paciente com paralisia aguda ou rapidamente progressiva segue uma lógica comum, e a primeira prioridade é sempre respiratória.

A AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA, QUE É A QUE SALVA

Já mencionamos duas vezes a importância do monitoramento seriado da capacidade vital forçada, tanto na Guillain-Barré quanto na crise miastênica. Vale agora explicar por que essa medida, e não a saturação de oxigênio, é a que realmente importa.

A saturação medida por oximetria de pulso tende a permanecer normal até fases surpreendentemente tardias da insuficiência respiratória neuromuscular, porque a troca gasosa pulmonar permanece intacta: o problema não é o pulmão, é a bomba muscular que expande a caixa torácica. Um paciente pode estar silenciosamente se aproximando da exaustão diafragmática com saturação perfeitamente normal até o colapso abrupto. E a gasometria é ainda pior como parâmetro precoce, porque a retenção de gás carbônico é um achado terminal nesse contexto — quando a hipercapnia aparece, o paciente já deveria estar intubado há horas.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Monitorar a bomba respiratória: o que medir e quando intubar*

Existe um conjunto de medidas simples que permite antecipar a falência em vez de reagir a ela.

O que medir. A capacidade vital forçada, que mede o volume mobilizável e que integra a força inspiratória e expiratória. A pressão inspiratória máxima, que avalia a força do diafragma. E a pressão expiratória máxima, que avalia a capacidade de tossir e, portanto, de proteger a via aérea de secreções — item frequentemente esquecido e que decide o risco de pneumonia.

Com que frequência. Em paciente com doença em progressão, a cada quatro a seis horas, incluindo a madrugada. A tendência importa mais que o valor absoluto: uma queda consistente ao longo de medidas sucessivas é indicação de intubação eletiva mesmo que o valor ainda pareça aceitável.

O truque de beira de leito quando não há espirômetro. Peça ao paciente para inspirar fundo e contar em voz alta o mais longe possível em uma única expiração — há uma correspondência grosseira mas útil entre o número alcançado e o volume mobilizado. Peça para contar de trinta a quarenta; parar antes de vinte é sinal de alerta. Observe se ele consegue completar frases, se usa musculatura acessória, se há taquipneia, se há respiração paradoxal com o abdome retraindo na inspiração — sinal de fadiga diafragmática — e se ele tolera o decúbito dorsal, porque a ortopneia é um sinal precoce e sensível de fraqueza diafragmática.

Os sinais que exigem intubação sem esperar mais nenhuma medida. Incapacidade de manejar secreções, com tosse fraca e engasgos. Disfagia com risco de aspiração. Respiração paradoxal. Alteração do nível de consciência. Taquipneia com volume corrente pequeno. E a impressão clínica de exaustão, que não tem número e que não deve ser ignorada.

E a advertência sobre a escolha do momento: a intubação nessa população deve ser eletiva, planejada e feita com equipe preparada, e não de emergência durante uma parada respiratória — porque a intubação de urgência em paciente já exausto e com estômago cheio é o cenário que produz aspiração, hipotensão e lesão neurológica secundária. Vale ainda a nota farmacológica: a succinilcolina deve ser evitada em pacientes com denervação, porque a

superexpressão de receptores de acetilcolina na membrana muscular denervada produz liberação maciça de potássio e risco de arritmia fatal.

E, sobre a ventilação não invasiva: ela tem papel consolidado nas doenças de curso crônico e progressivo, como a esclerose lateral amiotrófica e as distrofias, em que melhora sobrevida e qualidade de vida; mas é arriscada nas paralisias agudas com disfagia e com progressão rápida, porque protege mal a via aérea e pode atrasar a intubação necessária.

AS COMPLICAÇÕES DA IMOBILIDADE

A segunda prioridade, para qualquer paciente com paralisia significativa e prolongada, é a prevenção ativa das complicações da própria imobilidade, que frequentemente causam mais morbidade a longo prazo do que a doença neurológica de base.

Lesão medular aguda: recomendações hemodinâmicas de 2024 substituíram a rigidez da antiga meta única de pressão arterial média por uma faixa de suporte individualizada e de evidência limitada, aproximadamente entre 75–80 mmHg como limite inferior e 90–95 mmHg como limite superior, durante três a sete dias quando apropriado. A meta depende de perfusão sistêmica, risco de vasopressores e monitorização especializada (KWON et al., 2024).

A profilaxia de trombose venosa profunda, com heparina em dose profilática ou com compressão pneumática intermitente quando há contraindicação, é indispensável: a estase venosa de um membro paralisado é um dos três componentes clássicos da tríade de Virchow, e o membro paralisado perde a bomba muscular da panturrilha que normalmente devolve o sangue ao coração. Vale acrescentar que o risco nessa população é alto e persistente, e que o limiar de suspeita de embolia pulmonar deve ser baixo — porque a dispneia em um paciente com fraqueza respiratória é facilmente atribuída à própria doença.

O cuidado ativo com a pele previne úlceras de pressão em proeminências ósseas que, sem a sensibilidade e a mobilidade espontânea que normalmente redistribuem o peso a cada poucos minutos, se tornam vulneráveis à isquemia sustentada. As medidas são conhecidas e precisam ser prescritas explicitamente: mudança de decúbito a intervalos regulares, superfícies de redistribuição de pressão, inspeção diária de sacro, calcâneos, trocânteres, maléolos e occipital, manejo de umidade e nutrição adequada. E vale insistir na lição do capítulo 14: em território insensível, a inspeção substitui a dor como sistema de alerta.

A fisioterapia motora passiva regular previne contraturas articulares — o encurtamento permanente de músculos e tendões mantidos na mesma posição sem a movimentação que normalmente os alongaria. As contraturas que mais limitam função são as de flexão de cotovelo e de dedos, e a de equino do tornozelo, que impede a ortostase mesmo quando a força volta. Posicionamento correto, órteses e alongamento diário previnem o que depois não se corrige sem cirurgia.

Completam a lista a disfagia, que exige avaliação formal antes de liberar dieta oral e frequentemente via alternativa de alimentação; a constipação, que é universal e que precisa de programa intestinal ativo; a dor, tanto neuropática quanto musculoesquelética por posicionamento; a perda óssea por desuso, com hipercalciúria e risco de fratura; a osteomielite e a sepse de origem urinária; e o sofrimento psíquico, com depressão e ansiedade, que é a regra e não a exceção, e cujo tratamento melhora participação na reabilitação.

A DISREFLEXIA AUTONÔMICA

Uma terceira consideração, específica de lesões medulares acima aproximadamente do sexto segmento torácico, é a disreflexia autonômica — complicação que vale entender mecanisticamente porque reconecta diretamente com a fisiologia autonômica.

Abaixo do nível da lesão, o corpo continua gerando estímulos aferentes normalmente, mais comumente distensão vesical ou intestinal, e esses estímulos ainda desencadeiam uma resposta simpática reflexa local na medula isolada: vasoconstrição generalizada abaixo do nível, elevando a pressão de forma abrupta. Só que o sinal descendente que normalmente chegaria do tronco encefálico para conter essa resposta não atravessa a lesão — e o reflexo fica completamente desinibido. O resultado são picos hipertensivos graves, frequentemente acompanhados de bradicardia reflexa mediada pelo vago, que permanece intacto e detecta a hipertensão pelos barorreceptores acima da lesão mas não consegue conter a vasoconstrição abaixo dela. É um desacoplamento entre a detecção do problema e a capacidade de corrigi-lo.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Disreflexia autonômica: reconhecer e resolver em minutos*

É uma emergência que pode produzir hemorragia intracraniana, crise convulsiva, edema pulmonar e arritmia fatal — e que se resolve, na maioria das vezes, sem fármaco algum. Por isso vale conhecer o roteiro.

Quem está em risco. Qualquer pessoa com lesão medular acima do sexto segmento torácico, e o risco existe pela vida inteira, não apenas na fase aguda.

Como se apresenta. Elevação abrupta da pressão sistólica em relação ao basal do paciente — lembrando que o basal dessas pessoas é frequentemente baixo, de modo que uma sistólica de cento e trinta pode já representar uma crise. Acompanham cefaleia pulsátil intensa, rubor e sudorese acima do nível da lesão, pele pálida e fria com piloereção abaixo dele, congestão nasal, visão turva, ansiedade, e bradicardia — embora possa haver taquicardia. E, importante: pode ser assintomática, detectada apenas pela medida da pressão.

Os gatilhos, em ordem de frequência. Bexiga distendida, por cateter dobrado, obstruído ou por atraso no cateterismo — responde pela maioria dos casos. Impactação fecal. Úlcera de pressão. Unha encravada. Roupa ou órtese apertada. Infecção urinária. Fratura. Trabalho de parto. Procedimentos urológicos e retais. Queimadura solar.

O que fazer, na ordem exata. Primeiro, sente o paciente e eleve a cabeceira, o que usa a gravidade para reduzir a pressão — é o oposto do que se faz em quase toda hipotensão e hipertensão, e é o primeiro passo. Segundo, afrouxe ou remova tudo o que aperta, incluindo roupas, cintas, meias e órteses. Terceiro, verifique a bexiga: se há cateter, confira dobras e obstrução e irrigue com cuidado; se não há, cateterize — com anestésico tópico em gel, porque a própria cateterização pode agravar a crise. Quarto, se a bexiga estava vazia ou o quadro persiste, examine o reto em busca de fecaloma, também com anestésico tópico, e desimpacte com cuidado. Quinto, meça a pressão a cada poucos minutos ao longo de todo o processo. Sexto, se a pressão permanece perigosamente elevada apesar de tudo, use um anti-hipertensivo de ação rápida e curta duração — porque, no momento em que o gatilho for removido, a pressão cai abruptamente, e um fármaco de longa duração produz hipotensão grave. E sétimo, procure ativamente o gatilho menos óbvio quando os dois primeiros forem excluídos.

E a parte mais importante do manejo, que é educacional: o paciente e a família precisam conhecer esse quadro, reconhecer os sintomas e saber os primeiros passos — porque a crise

acontece em casa, e não no hospital. Um cartão com as instruções, que o paciente carrega e apresenta em qualquer atendimento, é uma medida concreta e eficaz.

BEXIGA E INTESTINO NEUROGÊNICOS

Já antecipada no capítulo 14, a disfunção vesical é relevante para praticamente qualquer paralisia de origem medular, e o seu padrão depende do nível. Nas lesões acima do cone medular, com o arco reflexo sacral preservado mas desconectado do controle descendente, a bexiga se torna hiper-reflexa e espástica, com contrações involuntárias, capacidade reduzida e — o mais perigoso — dissinergia entre o detrusor e o esfíncter, em que os dois contraem simultaneamente, gerando pressões intravesicais altas que se transmitem ao trato superior e produzem refluxo, hidronefrose e insuficiência renal. Nas lesões do cone ou da cauda equina, a bexiga se torna flácida e arreflexa, retendo grandes volumes sem gerar a sensação de plenitude, com incontinência por transbordamento.

O manejo se apoia no cateterismo intermitente limpo em horários programados, complementado por anticolinérgicos ou por toxina botulínica intradetrusora na bexiga hiper-reflexa, e é indispensável não apenas pelo conforto: a pressão vesical elevada crônica é a principal ameaça à função renal nessa população, e a retenção não tratada é justamente um dos gatilhos mais comuns de disreflexia autonômica. Some-se a vigilância periódica da função renal e a investigação criteriosa de infecção — com a ressalva de que bacteriúria assintomática nessa população é frequente e não deve ser tratada, sob pena de selecionar resistência.

O intestino neurogênico segue a mesma lógica de dois padrões: hiper-reflexo, com reflexo de evacuação preservado, que se maneja com estimulação retal e supositórios em horário fixo; e arreflexo, que exige remoção manual programada. O objetivo em ambos é a evacuação previsível e completa em horário definido, porque é isso que evita impactação, incontinência imprevisível e — mais uma vez — disreflexia.

ESPASTICIDADE, REABILITAÇÃO E PROGNÓSTICO

A espasticidade merece uma nota conceitual antes da farmacologia: ela não é apenas um problema, ela às vezes é uma ferramenta. Um paciente com paraparesia espástica pode depender do tônus extensor dos membros inferiores para se manter em pé e para transferir-se; abolir a espasticidade nesse caso pode piorar a função. A pergunta correta, portanto, não é como reduzir o tônus, e sim se a espasticidade está atrapalhando — a higiene, o posicionamento, o sono, a dor, o uso de órteses — e onde. Isso muda o tratamento de sistêmico para focal.

E vale insistir que o primeiro tratamento da espasticidade não é farmacológico: é remover os fatores que a agravam. Dor, úlcera de pressão, unha encravada, infecção urinária, constipação, cateter obstruído, roupa apertada, posicionamento inadequado e frio — todos aumentam o tônus, e uma piora súbita da espasticidade em paciente estável é, como a agitação na demência, um sinal de que algo novo está acontecendo.

Sobre a reabilitação, três princípios valem ser retidos. O primeiro é que ela começa na fase aguda, com posicionamento, mobilização e prevenção, e não depois da estabilização. O segundo é que ela é específica da tarefa: o paciente melhora no que treina, e treinar a atividade que se quer recuperar rende mais do que exercícios genéricos de fortalecimento. O terceiro é que a

intensidade e a repetição importam, e que a plasticidade discutida no capítulo 9 não desaparece no adulto — ela apenas exige mais estímulo para produzir o mesmo efeito.

E sobre a comunicação do prognóstico, que é parte do manejo e que raramente é ensinada: nas lesões medulares, o exame neurológico realizado após a resolução do choque medular, com determinação do nível e da completude da lesão, é o principal determinante da recuperação esperada, e a preservação de qualquer função abaixo do nível — inclusive apenas a sensibilidade perianal — muda substancialmente o prognóstico. Na Guillain-Barré, a expectativa é de recuperação substancial ao longo de meses. Na esclerose lateral amiotrófica, o prognóstico é curto e a conversa precisa acontecer cedo, enquanto o paciente ainda pode expressar as suas preferências sobre ventilação e alimentação. Em todas, a honestidade sobre a incerteza é preferível tanto ao otimismo falso quanto à sentença prematura — e dizer o que não se sabe, dizendo ao mesmo tempo o que será feito de concreto, é o que sustenta a confiança ao longo de um tratamento longo.

17.3 Fármacos Auxiliares para o Paciente

Fechamos revisando, e em alguns casos finalmente detalhando, o arsenal farmacológico voltado especificamente ao paciente com paralisia — boa parte dele já mencionado em capítulos anteriores.

PROFILAXIA DE TROMBOSE

Antes de qualquer fármaco voltado à causa neurológica, vale detalhar o mecanismo da profilaxia que se aplica a praticamente todo paciente com paralisia significativa.

A heparina não fracionada e as heparinas de baixo peso molecular, como a enoxaparina, atuam potencializando a atividade da antitrombina, um inibidor natural da coagulação que já circula no plasma e que, sozinho, neutraliza fatores ativados de forma lenta. Ao se ligar à antitrombina, a heparina induz uma mudança conformacional que acelera essa neutralização em ordens de magnitude — transformando um freio fraco em um freio potente sobre a cascata. A diferença entre as duas apresentações decorre do tamanho da molécula: a heparina não fracionada, longa, forma uma ponte entre a antitrombina e a trombina e inibe as duas com potência semelhante; as de baixo peso molecular, curtas demais para formar essa ponte, inibem preferencialmente o fator Xa. Daí decorrem as diferenças práticas: previsibilidade de resposta e dose fixa nas de baixo peso, com eliminação renal que exige ajuste; e meia-vida curta com reversibilidade pela protamina na não fracionada, o que a torna preferível em paciente com risco de sangramento ou com procedimento próximo.

Vale registrar a complicação que precisa ser reconhecida: a trombocitopenia induzida por heparina, mediada por anticorpos contra o complexo entre heparina e fator plaquetário 4, que ocorre tipicamente entre o quinto e o décimo dia, e cuja característica contraintuitiva é que ela causa trombose, e não sangramento — de modo que uma queda de plaquetas nesse período, com ou sem trombose nova, obriga a suspender toda heparina e a trocar por um anticoagulante de outra classe, e nunca a simplesmente reduzir a dose.

ESPASTICIDADE

No manejo da espasticidade, o baclofeno — cujo mecanismo de superdose detalhamos em 6.2 — é reaproveitado em doses terapêuticas: o mesmo agonismo do receptor GABA-B que, em excesso, gera depressão do tronco e hipotonia, em doses controladas reduz a excitabilidade dos circuitos reflexos espinhais hiperativos, restaurando parte do equilíbrio inibitório que a lesão do neurônio motor superior removeu. Vale a advertência já feita em 10.6 e que aqui é ainda mais relevante: a retirada abrupta, sobretudo da forma intratecal, produz uma síndrome grave com febre alta, rigidez extrema, rebaixamento e rabdomiólise, que imita síndrome neuroléptica maligna e sepse, e cujo tratamento é a reintrodução urgente do fármaco. Todo paciente com bomba intratecal deve carregar identificação, e falha de bomba é emergência.

A tizanidina segue lógica relacionada por outro receptor: agonista alfa-2 adrenérgico, reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios nos interneurônios espinhais do arco reflexo, com sedação, hipotensão, boca seca e elevação de transaminases como custos. O dantroleno é o único que age no próprio músculo, bloqueando a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, o que o torna útil quando a sedação central é proibitiva e o torna também o fármaco da hipertermia maligna e da síndrome neuroléptica maligna; o seu custo é a hepatotoxicidade, que exige monitorização. E os benzodiazepínicos, sobretudo à noite, ajudam à custa de sedação e tolerância.

A toxina botulínica é aplicada de forma extremamente localizada, diretamente no músculo espástico específico, para reduzir focalmente a contração sem gerar o efeito sistêmico de uma intoxicação. É a escolha quando a espasticidade é focal e incapacitante — o equino que impede a órtese, o adutor que impede a higiene perineal, o flexor de punho e dedos que produz mão fechada com maceração da palma. Os seus limites são a duração de alguns meses, o número finito de músculos tratáveis por sessão pela dose total, e a formação de anticorpos com aplicações frequentes.

E vale acrescentar a lógica de escalonamento, que raramente é explicitada: primeiro remova os agravantes; depois use medidas físicas, com alongamento, posicionamento e órteses; depois trate focalmente com toxina ou bloqueios se o problema é focal; use fármaco oral se o problema é difuso; e reserve o baclofeno intratecal para a espasticidade grave, difusa e refratária, sobretudo de origem medular, em que ele entrega concentração alta na medula com dose sistêmica mínima e, portanto, com muito menos sedação.

DOR NEUROPÁTICA E SINTOMAS ASSOCIADOS

No manejo da dor neuropática, a gabapentina e a pregabalina, cujo mecanismo detalhamos em 10.6, seguem sendo a base, associadas, em casos refratários, a antidepressivos — duloxetina ou tricíclicos em dose baixa —, reforçando as vias descendentes inibitórias.

Vale acrescentar três sintomas que aparecem muito e que costumam ficar sem tratamento. As cãibras, frequentes na doença do neurônio motor, que respondem a alongamento, a hidratação e a correção eletrolítica, e para as quais existem opções farmacológicas de eficácia modesta. A sialorreia, que decorre não do excesso de produção mas da falha de deglutição, e que se maneja com anticolinérgicos, com adesivo de escopolamina, com toxina botulínica em glândulas salivares e, em casos refratários, com radioterapia glandular. E o afeto pseudobulbar, com choro ou riso involuntários e desproporcionais, que causa constrangimento intenso e isolamento, que

é frequentemente confundido com depressão, e que responde bem a antidepressivos serotoninérgicos e a combinações específicas — e cujo simples reconhecimento e explicação já aliviam substancialmente o paciente e a família.

MIASTENIA GRAVIS

A piridostigmina é o pilar sintomático inicial: inibidor da acetilcolinesterase que, ao impedir a degradação da pouca acetilcolina liberada, prolonga a sua disponibilidade na fenda e aumenta a chance de encontrar um dos receptores ainda não bloqueados — exatamente o mesmo princípio dos inibidores usados no Alzheimer, discutidos em 10.3, aqui aplicado ao déficit funcional periférico em vez do central. É um bom exemplo de como a mesma classe se reaproveita conforme onde a acetilcolina está escassa.

Vale saber os seus limites e riscos. Ela é sintomática e não modifica a doença. Os efeitos adversos são colinérgicos muscarínicos previsíveis: cólica, diarreia, sialorreia, sudorese, bradicardia e fasciculações. E o excesso produz a crise colinérgica, que imita a crise miastênica e que se distingue por miose, sudorese profusa, cólicas, secreções abundantes e fasciculações — distinção que importa porque a conduta é oposta. Na dúvida, em paciente em falência respiratória, a conduta segura é suspender o anticolinesterásico, intubar e reavaliar.

As camadas seguintes são imunossupressoras. O corticoide é eficaz, com a advertência importante de que doses altas iniciadas de forma abrupta podem produzir piora transitória nas primeiras semanas — motivo pelo qual, no paciente com fraqueza bulbar ou respiratória, ele é iniciado em ambiente monitorizado ou de forma escalonada. Poupadores de corticoide como azatioprina e micofenolato têm início de ação lento, de meses, e servem à manutenção. O rituximabe, que depleta linfócitos B, é particularmente eficaz na forma com anticorpos contra MuSK. E a geração mais recente ataca o mecanismo exato: inibidores do complemento, úteis na forma com anticorpos contra o receptor de acetilcolina, cujo dano é mediado por complemento — com a exigência de vacinação antimeningocócica prévia —, e bloqueadores do receptor Fc neonatal, que aceleram a degradação de imunoglobulina G e derrubam o título de autoanticorpos.

Para a crise, imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese, com efeito em dias. E a timectomia, indicada obrigatoriamente quando há timoma e recomendada, mesmo sem timoma, em pacientes mais jovens com a forma generalizada e anticorpos contra o receptor de acetilcolina, com benefício demonstrado em ensaio randomizado sobre necessidade de corticoide e sobre desfecho clínico.

Terapias imunológicas atuais: a atualização britânica de 2025 reforça a individualização da timectomia, da imunoterapia de base e de tratamentos de ação dirigida, incluindo inibidores do complemento e antagonistas do receptor Fc neonatal em subgrupos apropriados. Essas terapias não substituem a estabilização respiratória nem a imunoglobulina/plasmaférese nas crises, e sua disponibilidade depende do contexto regulatório (ASSOCIATION OF BRITISH NEUROLOGISTS, 2025).

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Os fármacos que desencadeiam crise miastênica*

Esta é, provavelmente, a lista mais prática deste capítulo, porque a crise iatrogênica é frequente e inteiramente evitável. O princípio, estabelecido na caixa sobre fator de segurança, é que esses fármacos não causam doença — eles consomem a margem que já estava reduzida.

Antibióticos. Aminoglicosídeos, macrolídeos, fluoroquinolonas, telitromicina — esta com contraindicação formal —, e polimixinas. Quando um antibiótico é indispensável, prefira classes sem esse efeito e monitorize.

Cardiovasculares. Betabloqueadores, incluindo os colírios usados no glaucoma, que são sistematicamente esquecidos porque ninguém os considera medicamento; bloqueadores de canal de cálcio; procainamida; quinidina.

Neurológicos e psiquiátricos. Fenitoína, gabapentina em dose alta, lítio, clorpromazina, e benzodiazepínicos pela depressão respiratória somada.

Outros. Magnésio parenteral — com destaque para o uso obstétrico na pré-eclâmpsia, situação em que ele é formalmente evitado na gestante miastênica —, contraste iodado, penicilamina, cloroquina e hidroxicloroquina, interferon, e inibidores de checkpoint imunológico, que podem desencadear miastenia de novo, como discutimos em 10.2.

Anestésicos e bloqueadores neuromusculares. Sensibilidade muito aumentada a bloqueadores não despolarizantes, que devem ser usados em fração da dose habitual e sob monitorização de bloqueio; e resposta imprevisível à succinilcolina. Toda cirurgia em miastênico exige comunicação prévia com a anestesia.

E as duas regras que fecham a lista. Primeira: nenhuma dessas contraindicações é absoluta diante de uma indicação vital — o que muda é a vigilância, o consentimento e o preparo. Segunda: quando um miastênico piora, a primeira pergunta é o que foi introduzido nos últimos dias, seguida de qual infecção está em curso, porque infecção é o outro grande desencadeante de crise.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E OUTRAS CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

Na esclerose lateral amiotrófica, o riluzol é o fármaco com benefício modesto mas consistente sobre a sobrevida, atuando sobre a excitotoxicidade glutamatérgica — reduzindo a liberação pré-sináptica de glutamato e bloqueando canais de sódio persistentes —, contendo discretamente a mesma cascata que vimos operar, com protagonistas diferentes, em praticamente todos os contextos de lesão neuronal deste livro. O benefício de outros agentes modificadores não é uniforme entre estudos e contextos regulatórios. Terapias moleculares, como o tofersen para subgrupos com variantes patogênicas em SOD1, exigem seleção genética e avaliação em centros especializados; não se generalizam a toda a população com ELA.

Mas o que efetivamente muda sobrevida e qualidade de vida nessa doença é o cuidado multidisciplinar e o suporte: a ventilação não invasiva noturna, iniciada precocemente, é a intervenção isolada com maior impacto sobre sobrevida; a gastrostomia realizada antes da perda ponderal importante e antes da deterioração respiratória — porque o procedimento fica arriscado depois — preserva estado nutricional; a assistência à tosse previne pneumonia; e o manejo de sialorreia, cãibras, espasticidade, dor, insônia, ansiedade e afeto pseudobulbar melhora o cotidiano. E, transversalmente, o cuidado paliativo integrado desde o diagnóstico, e não apenas no fim, com discussão antecipada sobre traqueostomia e sobre diretivas de vontade enquanto a comunicação está preservada.

Diretriz europeia de 2024: o manejo da esclerose lateral amiotrófica inclui riluzol, suporte respiratório e nutricional e cuidados multidisciplinares precoces. Tratamentos direcionados, como tofersen em doença relacionada a SOD1, exigem confirmação molecular, avaliação especializada e análise crítica dos desfechos; a evidência não justifica generalizar benefícios a todas as formas de ELA (VAN DAMME et al., 2024).

Na síndrome de Eaton-Lambert, o tratamento sintomático é a amifampridina, um bloqueador de canais de potássio que prolonga a despolarização do terminal pré-sináptico, mantendo os canais de cálcio abertos por mais tempo e aumentando a liberação de acetilcolina por impulso — um mecanismo elegante que ataca exatamente o passo comprometido. Somam-se imunossupressão e, sobretudo, o tratamento do tumor subjacente, que frequentemente melhora a síndrome.

Nas paralisias periódicas, a acetazolamida é útil em ambas as formas, por mecanismo não inteiramente esclarecido que envolve acidificação e efeito direto sobre canais musculares; acrescentam-se reposição ou restrição de potássio conforme a forma, orientação dietética e de atividade, e, na forma tireotóxica, o tratamento do hipertireoidismo.

E vale um último registro, que fecha o capítulo com o mesmo espírito com que ele começou. A maior parte dos fármacos deste subcapítulo não trata a lesão: trata as consequências de ela existir. Isso não os torna menos importantes — em uma pessoa com paralisia estabelecida, é o controle da espasticidade, da dor, da bexiga, da respiração e do humor que determina se ela vai trabalhar, conviver e dormir. A lesão define o que se perdeu; o manejo define o que sobra. E é essa segunda parte, e não a primeira, que está inteiramente nas mãos de quem cuida.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

ASSOCIATION OF BRITISH NEUROLOGISTS. Autoimmune myasthenia gravis management guidelines: 2025 update. Practical Neurology, 2025. DOI: 10.1136/pn-2025-004655.

KWON, B. K. et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on Hemodynamic Management. Global Spine Journal, v. 14, n. 3 supl., p. 187S-211S, 2024. DOI: 10.1177/21925682231202348.

VAN DAMME, P. et al. European Academy of Neurology guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with ERN EURO-NMD. European Journal of Neurology, v. 31, n. 6, e16264, 2024. DOI: 10.1111/ene.16264.

DALAKAS, M. C. Inflammatory muscle diseases. New England Journal of Medicine, v. 372, p. 1734-1747, 2015.

FEHLINGS, M. G. et al. A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury. Global Spine Journal, v. 7, supl. 3, p. 84S-94S, 2017.

GILHUS, N. E. et al. Myasthenia gravis. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, 30, 2019.

HARDIMAN, O. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, 17071, 2017.

LACOMIS, D. Neuromuscular disorders in critically ill patients: review and update. Journal of Clinical Neuromuscular Disease, v. 12, p. 197-218, 2011.

MILLER, R. G. et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 3, CD001447, 2012.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2019.

TITULAER, M. J. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. The Lancet Neurology, v. 10, p. 1098-1107, 2011.

WOLFE, G. I. et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 511-522, 2016.

CAPÍTULO 18

Bactérias e Fungos

SE O CAPÍTULO anterior nos ensinou que o sistema nervoso periférico é mais exposto imunologicamente do que o central, protegido por uma barreira hematonervosa mais permissiva, este capítulo é a consequência mais literal possível dessa exposição diferencial: o que acontece quando o agressor não é uma toxina, um autoanticorpo ou uma proteína mal dobrada, mas um organismo vivo tentando colonizar o sistema nervoso para se multiplicar às custas dele.

Vale abrir com a distinção entre os dois grandes grupos, porque ela organiza intuitivamente tudo o que vem a seguir. As bactérias se multiplicam em horas, e por isso as infecções bacterianas do sistema nervoso tendem a ser agudas e fulminantes — uma corrida contra o tempo em que cada hora de atraso se traduz em pior desfecho. Os fungos se multiplicam muito mais lentamente, e por isso as infecções fúngicas tendem a ser subagudas ou crônicas, instalando-se ao longo de semanas, e praticamente sempre pressupõem algum grau de falha imunológica do hospedeiro. Um fungo raramente vence um sistema imune competente; uma bactéria virulenta o suficiente pode vencer mesmo o mais competente deles.

COMO UM MICRO-ORGANISMO CHEGA AO SISTEMA NERVOSO

Antes das doenças, vale sistematizar as vias de entrada, porque conhecer a via prevê o agente, e conhecer o agente decide o antibiótico empírico.

A via hematogênica é a mais comum. Um foco distante — nasofaringe, pulmão, endocárdio, pele, trato urinário — lança bactérias na corrente sanguínea, e elas atravessam o endotélio dos capilares cerebrais ou do plexo coroide. Vale notar que essa travessia não é passiva: os patógenos que causam meningite têm mecanismos específicos de adesão e de transcitose através da barreira, o que explica por que apenas um punhado de bactérias, entre as milhares que causam bacteremia, produz meningite com regularidade.

A via contígua vem de um foco vizinho: otite média e mastoidite, sinusite — sobretudo frontal e etmoidal —, infecção dentária, osteomielite craniana ou vertebral. Ela produz preferencialmente abscessos e empiemas, e não meningite difusa, e a localização da coleção denuncia o foco: abscesso temporal ou cerebelar aponta para ouvido; abscesso frontal aponta para seio frontal ou etmoidal.

A via direta decorre de ruptura das barreiras anatômicas: fratura de base de crânio com fístula liquórica, ferimento penetrante, procedimento neurocirúrgico, derivação ventricular, punção lombar, cateter de pressão intracraniana. Aqui os agentes mudam completamente — estafilococos coagulase-negativos e Staphylococcus aureus, bacilos gram-negativos, Cutibacterium —, e é por isso que a meningite associada a procedimento tem esquema empírico diferente da comunitária.

E a via neural, a mais elegante e a menos lembrada: o próprio axônio como estrada. A toxina tetânica sobe por transporte axonal retrógrado; o vírus da raiva e os herpes-vírus fazem o mesmo; e os fungos angioinvasivos, como veremos, disseminam-se ao longo das bainhas perineurais.

Do lado do hospedeiro, quatro defesas se somam: a barreira hematoencefálica, que exclui a maior parte dos patógenos e, infelizmente, também a maior parte dos antibióticos; a micróglia, que é o macrófago residente; o complemento e as imunoglobulinas, cujas concentrações no líquor são normalmente baixíssimas; e a drenagem linfática meníngea descoberta recentemente. É justamente a escassez de opsoninas e de complemento no espaço subaracnóideo que explica o fenômeno mais importante deste capítulo: uma vez que a bactéria encapsulada entra no líquor, ela encontra um meio de cultura quase perfeito, rico em glicose e pobre em defesas — o privilégio imunológico jogando a favor do invasor.

18.1 Principais Bactérias que Afetam o S.N.P.

Hanseníase

Causada pelo Mycobacterium leprae, é a doença bacteriana mais intimamente conectada com tudo o que construímos no capítulo anterior, porque o seu alvo preferencial não é o neurônio nem o músculo: é exatamente a célula de Schwann. E é, além disso, a doença deste capítulo com maior relevância epidemiológica direta para a realidade brasileira, já que o país concentra uma das maiores cargas mundiais da doença.

O bacilo tem duas propriedades que, juntas, explicam praticamente toda a doença. A primeira é o tropismo direto pela célula de Schwann, que ele infecta ligando-se a um componente da lâmina basal e utilizando a maquinaria intracelular para se replicar lentamente — com um tempo de duplicação extraordinariamente longo, o que explica o período de incubação de anos. Esse processo desorganiza a arquitetura da mielina e produz desmielinização segmentar progressiva, exatamente no mesmo tipo de célula que sabemos ser capaz de se reprogramar e reconstruir bandas de Büngner — só que aqui sob ataque contínuo, sem trégua para se reorganizar. Há evidência, inclusive, de que o bacilo induz ativamente a célula de Schwann a se desdiferenciar, sequestrando o programa reparador em benefício próprio.

A segunda propriedade, e a que explica a distribuição corporal característica, é que o bacilo cresce preferencialmente em temperaturas abaixo da corporal central. Isso concentra a doença nas regiões mais frias do corpo: a pele, e especialmente os nervos periféricos mais superficiais — o ulnar no cotovelo, o mediano no punho, o radial cutâneo, o fibular comum no joelho, o tibial posterior no tornozelo, o grande auricular no pescoço, e o ramo zigomático do facial. São, em boa parte, os mesmos pontos de vulnerabilidade compressiva do capítulo anterior, agora vulneráveis por um motivo completamente diferente. E explica também o padrão de poupança: axilas, virilhas, períneo e couro cabeludo, que são quentes, costumam ser poupados — um detalhe semiológico útil.

Clinicamente, a doença se apresenta ao longo de um espectro imunológico, e vale entendê-lo porque ele reflete a resposta do hospedeiro, e não apenas a carga bacilar. No polo tuberculoide, uma resposta imune celular vigorosa contém a proliferação, resultando em poucas lesões cutâneas, bem delimitadas, assimétricas, com hipoestesia nítida e anidrose, e comprometimento de poucos troncos nervosos — mas de forma intensa e destrutiva, porque é a própria inflamação

granulomatosa que lesa o nervo. No polo lepromatoso, uma resposta celular ineficiente permite proliferação disseminada, com múltiplas lesões cutâneas simétricas e mal delimitadas, infiltração difusa da pele com a fácies leonina, madarose com perda das sobrancelhas, congestão nasal e comprometimento neural extenso, porém mais insidioso e menos inflamatório localmente, resultando em neuropatia sensitiva distal simétrica progressiva — o mesmo padrão comprimento-dependente já familiar, aqui com causa infecciosa direta. Entre os polos existem as formas dimorfas, que são instáveis e as que mais frequentemente desenvolvem reações.

Em ambos os polos, a perda sensitiva precoce e silenciosa, especialmente térmica e dolorosa, é o que gera a complicação mais temida: sem a sensação protetora de dor, pequenos traumas repetidos e despercebidos nas mãos e nos pés acumulam lesão ao longo dos anos, levando a ulcerações crônicas, infecções secundárias, reabsorção óssea e as deformidades que historicamente estigmatizaram a doença. É crucial entender e ensinar que essas deformidades não são causadas pelo bacilo diretamente: elas são a consequência mecânica da anestesia. Isso muda tudo, porque significa que são preveníveis.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Hanseníase: reconhecer cedo e prevenir incapacidade*

Esta é uma doença em que o diagnóstico tardio, e não a doença em si, produz a incapacidade — e em que o exame físico simples resolve a maior parte dos casos.

Como suspeitar. Mancha na pele com alteração de sensibilidade é a apresentação clássica e o sinal mais específico. Teste sempre: sensibilidade térmica primeiro, com um tubo frio e outro morno, porque é a primeira a se perder; depois dolorosa, com a ponta de uma agulha descartável; depois tátil, com um fio ou algodão. Uma mancha hipocrômica ou eritematosa com hipoestesia, anidrose e rarefação de pelos praticamente sela o diagnóstico. Suspeite também de: área de dormência sem lesão visível; câimbras, formigamento e fraqueza em mãos ou pés; ferida ou queimadura que o paciente não sentiu; congestão nasal persistente com epistaxe; e, no polo lepromatoso, infiltração difusa que o paciente descreve como pele engrossada.

O exame dos nervos, que é o que ninguém faz. Palpe sistematicamente os troncos superficiais procurando espessamento e dor: ulnar no sulco epitrocleano, mediano no punho, radial no braço, fibular comum na cabeça da fíbula, tibial posterior atrás do maléolo medial, grande auricular no pescoço. Nervo espessado e doloroso é achado de alto valor.

Avalie a função de cada nervo, sempre bilateralmente. Ulnar: abdução dos dedos, sinal de Froment, sensibilidade do quinto dedo. Mediano: abdução do polegar, sensibilidade dos três primeiros dedos. Radial: extensão do punho. Fibular: dorsiflexão do pé. Tibial posterior: sensibilidade plantar, que é a mais importante de todas, porque é a que previne a úlcera plantar. Facial: oclusão palpebral — e lagoftalmo é urgência, porque leva à ceratite e à cegueira.

Confirmação. Baciloscopia de raspado intradérmico, útil nas formas multibacilares e frequentemente negativa nas paucibacilares; biópsia de pele quando há dúvida. Mas o diagnóstico é essencialmente clínico, e uma baciloscopia negativa não afasta.

Prevenção de incapacidade, que é o coração do tratamento. Autoexame diário de mãos, pés e olhos, procurando ferimentos que não foram sentidos. Hidratação e lubrificação da pele. Calçado adequado, fechado e com palmilha, que é uma prescrição médica e não um conselho. Uso de luvas para tarefas com calor ou objetos cortantes. Lubrificação ocular e proteção quando há lagoftalmo. Exercícios de mobilidade para prevenir contraturas. E avaliação neurológica

sistemática a cada consulta, com graduação da incapacidade — porque piora funcional durante ou após o tratamento significa reação, e não falha do antibiótico.

E o item que mais atrasa o diagnóstico no Brasil: o estigma. Perguntar diretamente, examinar a pele inteira com o paciente desvestido e em boa luz, e explicar que a doença tem cura e que o tratamento interrompe rapidamente a transmissibilidade são partes do ato médico.

Merecem seção própria as reações hansênicas, porque são a principal causa de dano neural e porque são emergências que o estudante raramente conhece. Elas são episódios inflamatórios agudos que ocorrem antes, durante ou após o tratamento, e não significam falha terapêutica nem recidiva.

A reação do tipo um, ou reversa, decorre de aumento súbito da imunidade celular contra antígenos do bacilo, e se manifesta com inflamação aguda das lesões cutâneas preexistentes, que ficam eritematosas, edemaciadas e dolorosas, e — o que importa — com neurite aguda, com dor intensa no trajeto do nervo e perda funcional que pode se instalar em dias e tornar-se permanente. É emergência: exige corticoide em dose imunossupressora, iniciado imediatamente, com desmame lento ao longo de meses.

A reação do tipo dois, ou eritema nodoso hansênico, decorre de deposição de imunocomplexos e ocorre nas formas multibacilares. Manifesta-se com nódulos subcutâneos eritematosos e dolorosos, febre, mal-estar, artralgia, irite, orquite, glomerulonefrite e também neurite. O tratamento clássico é a talidomida — com todas as restrições de prescrição e de contracepção que a sua história impõe —, associada ou não a corticoide.

Difteria

Causada pelo Corynebacterium diphtheriae, é uma neuropatia de mecanismo completamente diferente: a bactéria não invade o nervo, permanece na orofaringe, mas secreta uma exotoxina potente que se dissemina e ataca à distância. A toxina bloqueia a síntese proteica inativando um fator de elongação essencial à tradução, e as células de Schwann, com a sua alta demanda contínua de síntese para manter a mielina, são especialmente vulneráveis.

Clinicamente, a neuropatia diftérica segue um padrão bifásico característico: primeiro, uma paralisia local precoce, tipicamente palatal e faríngea, com voz nasalada e regurgitação de líquidos pelo nariz, decorrente da difusão direta da toxina a partir do foco; e depois, semanas mais tarde, uma polineuropatia desmielinizante generalizada de padrão ascendente, que imita a síndrome de Guillain-Barré e que decorre da disseminação hematogênica. Acrescenta-se a paralisia de acomodação, com visão borrada para perto e pupilas preservadas, que é um achado bastante característico. Some-se a miocardite, que domina a mortalidade. E vale a lição prática mais importante: o tratamento é a antitoxina, que neutraliza apenas a toxina ainda circulante, o que torna a administração precoce decisiva — e a prevenção é a vacinação, cuja queda de cobertura tem produzido reemergência da doença em várias regiões.

Tétano

Causado pelo Clostridium tetani, vale ser colocado lado a lado com o botulismo, porque as duas doenças nascem de toxinas do mesmo gênero e geram desfechos opostos por uma diferença de trajeto anatômico.

A toxina botulínica age localmente na junção neuromuscular onde é absorvida, bloqueando a liberação de acetilcolina e gerando paralisia flácida. A toxina tetânica é absorvida em uma ferida contaminada com esporos do solo, mas, em vez de agir localmente, é captada pelo terminal axonal motor e viaja em sentido retrógrado pelo axônio até o corpo do neurônio motor no corno anterior — e, de lá, transita para os interneurônios inibitórios que fazem sinapse sobre ele. Ali, ela cliva as mesmas proteínas de fusão vesicular, bloqueando a liberação de glicina e de GABA.

O resultado é a lição de neurofisiologia mais elegante deste capítulo: a mesma classe de toxina, com o mesmo mecanismo molecular, produz paralisia flácida quando bloqueia a sinapse excitatória final e produz espasmo tetânico quando bloqueia a sinapse inibitória que a controla. O motoneurônio desinibido dispara continuamente.

Clinicamente, o tétano generalizado se apresenta com trismo, que é o sinal inicial mais frequente, riso sardônico por contratura da musculatura facial, rigidez cervical e abdominal, opistótono, e espasmos generalizados dolorosos desencadeados por estímulos mínimos — luz, som, toque —, com consciência preservada durante todo o quadro, o que o torna particularmente cruel. Acrescenta-se a instabilidade autonômica, com picos hipertensivos, taquiarritmias e sudorese, que é a principal causa de morte no paciente adequadamente ventilado. Existem ainda a forma localizada, restrita à musculatura próxima ao ferimento; a forma cefálica, associada a ferimentos de cabeça e a otite, com paralisia facial paradoxalmente flácida somada a trismo; e o tétano neonatal, por contaminação do coto umbilical, que permanece uma causa relevante de mortalidade em regiões com baixa cobertura vacinal e assistência ao parto precária.

O manejo combina: neutralização da toxina circulante com imunoglobulina antitetânica, lembrando que a toxina já internalizada não é neutralizável e que a recuperação depende do brotamento de novos terminais, ao longo de semanas; erradicação do foco com desbridamento e antibiótico, sendo o metronidazol preferido; controle dos espasmos com benzodiazepínicos em dose alta, sulfato de magnésio e, quando necessário, bloqueio neuromuscular com ventilação mecânica; controle da disautonomia; ambiente escuro e silencioso, que é uma prescrição terapêutica real; e — item sempre esquecido — vacinação, porque a doença não confere imunidade, já que a quantidade de toxina necessária para adoecer é menor do que a necessária para imunizar.

Doença de Lyme e outras

Causada pela espiroqueta Borrelia burgdorferi, transmitida por carrapatos, tem relevância epidemiológica limitada no Brasil mas um achado neurológico característico que vale conhecer: a paralisia facial periférica bilateral, simultânea ou quase simultânea — achado raro o suficiente nas demais causas, que são unilaterais, para que a bilateralidade por si só levante a suspeita em área endêmica. Acrescentam-se a radiculoneurite dolorosa e o comprometimento meníngeo linfocitário, compondo a chamada tríade de Bannwarth, e, nas fases tardias, encefalomielite e polineuropatia. O eritema migratório precedente, com a lesão anular de bordas ativas e centro claro, é a pista epidemiológica.

Vale completar a seção com duas menções brasileiras. A neurobrucelose, adquirida por contato com animais e por laticínios não pasteurizados, produz um quadro polimorfo com meningite crônica, radiculoneurite, mielite e depressão. E a paralisia por carrapato, causada não por infecção mas por uma neurotoxina presente na saliva de fêmeas ingurgitadas, produz paralisia flácida ascendente rapidamente progressiva que imita perfeitamente a síndrome de Guillain-Barré

em uma criança — e que se resolve completamente em horas a dias após a simples remoção do carrapato, tipicamente escondido no couro cabeludo. É, provavelmente, o diagnóstico com melhor relação entre esforço e resultado de toda a neurologia: examinar o couro cabeludo de uma criança com paralisia flácida aguda.

18.2 Principais Bactérias que Afetam o S.N.C.

Meningite bacteriana

Chegamos à doença que prometemos detalhar em dois capítulos anteriores, tanto ao falarmos do baço quanto da fístula liquórica pós-traumática. Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis e Haemophilus influenzae tipo b são os principais agentes, todos compartilhando uma característica estrutural que já antecipamos no capítulo 7: uma cápsula polissacarídica espessa que dificulta o reconhecimento imunológico direto e que exige opsonização eficiente, normalmente fornecida pelo baço — o que explica por que pacientes asplênicos ou com disfunção esplênica, como na anemia falciforme, são especialmente vulneráveis a esses três organismos.

Vale acrescentar a distribuição por faixa etária e por contexto, porque é ela que define o esquema empírico. No recém-nascido, predominam Streptococcus do grupo B, Escherichia coli e Listeria monocytogenes, adquiridos no canal de parto ou por via materna. Em lactentes e crianças, pneumococo e meningococo, com o Haemophilus tipo b tendo se tornado raro onde a vacinação é ampla — uma das demonstrações mais claras do impacto de uma vacina sobre uma doença neurológica. Em adolescentes e adultos jovens, meningococo, com surtos em ambientes de aglomeração. Em adultos e idosos, pneumococo, com a Listeria reentrando acima dos cinquenta anos e em imunossuprimidos. E, em contexto pós-neurocirúrgico, pós-traumático ou com derivação, estafilococos e bacilos gram-negativos, incluindo Pseudomonas.

A via de acesso mais comum é hematogênica, a partir de colonização da nasofaringe, embora exista a via direta através de fístula liquórica. Uma vez no líquor, a bactéria encontra um ambiente quase ideal, e a sua proliferação dispara uma cascata inflamatória intensa.

APROFUNDANDO *A cascata da meningite: por que a inflamação mata mais que a bactéria*

Compreender esta sequência explica de uma vez as manifestações, as complicações, o valor do corticoide e por que o desfecho é ruim mesmo com o antibiótico correto.

Passo um: reconhecimento. Componentes da parede bacteriana — peptidoglicano e ácido lipoteicoico no pneumococo, lipopolissacarídeo no meningococo — são reconhecidos por receptores de padrão nas células do espaço subaracnóideo, sobretudo micróglia, astrócitos e células endoteliais.

Passo dois: tempestade de citocinas local. Liberam-se interleucina 1, fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6 e quimiocinas, em concentrações altíssimas dentro de um compartimento pequeno e fechado.

Passo três: recrutamento de neutrófilos. As citocinas induzem moléculas de adesão no endotélio, e neutrófilos migram maciçamente para o líquor. Eles combatem a bactéria, mas ao

custo de liberar proteases, espécies reativas de oxigênio e metaloproteinases de matriz. É aqui que começa o dano ao hospedeiro.

Passo quatro: ruptura da barreira. As metaloproteinases degradam as proteínas juncionais, e a barreira hematoencefálica se abre. Instala-se edema vasogênico, que se soma ao edema citotóxico da lesão celular e ao edema intersticial pela obstrução do fluxo liquórico.

Passo cinco: as três complicações mecânicas. A pressão intracraniana sobe, por edema e por bloqueio da reabsorção liquórica nas granulações aracnoides — e, quando o exsudato obstrui as vias de circulação, instala-se hidrocefalia. A perfusão cerebral cai, pela combinação de pressão intracraniana alta e perda da autorregulação. E o exsudato purulento envolve os vasos que atravessam o espaço subaracnóideo, produzindo vasculite, trombose e infarto — que é a razão pela qual um paciente com meningite pode desenvolver déficit focal e crise convulsiva.

Passo seis: as sequelas específicas. A cóclea é banhada por líquido em continuidade com o líquor, e a inflamação se propaga para o labirinto produzindo surdez neurossensorial, que é a sequela mais frequente e que precisa ser rastreada em toda criança que teve meningite. Os nervos cranianos que atravessam o exsudato são comprometidos. E a lesão neuronal no giro denteado do hipocampo, demonstrada em modelos experimentais, corresponde ao déficit de memória e de aprendizado que persiste em uma parcela dos sobreviventes.

Duas consequências terapêuticas decorrem diretamente disso. A primeira é o racional do corticoide, detalhado em 18.5: se boa parte do dano é inflamatório, e se a lise bacteriana induzida pelo antibiótico amplifica transitoriamente essa inflamação, amortecê-la no momento exato da primeira dose reduz sequela. A segunda é que a antibioticoterapia isolada, por mais correta que seja, não desfaz o dano já mediado pela inflamação — o que explica por que a mortalidade e a taxa de sequelas do pneumococo permanecem altas mesmo em serviços que tratam rápido e bem, e por que a vacinação é, de longe, a intervenção mais eficaz que existe contra essa doença.

Diretriz OMS de 2025: a suspeita de meningite bacteriana adquirida na comunidade requer avaliação urgente, coleta adequada de amostras quando possível e início precoce da antibioticoterapia; exames complementares não devem atrasar tratamento de emergência. A seleção empírica e os adjuvantes variam com idade, estado imune, resistência local e epidemiologia, e devem ser revistos com os resultados microbiológicos (OMS, 2025).

Clinicamente, a tríade clássica de febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental reflete diretamente essa fisiopatologia. Vale, porém, a advertência que muda conduta: a tríade completa está presente em menos da metade dos casos, e praticamente todos os pacientes têm ao menos dois de quatro achados — febre, cefaleia, rigidez de nuca e alteração do estado mental. A rigidez de nuca, e os sinais de Kernig e de Brudzinski que a acompanham, nascem da tração mecânica das raízes e das meninges inflamadas. E é preciso lembrar que a rigidez pode faltar no idoso, no lactente e no imunossuprimido, e que no lactente os sinais são inespecíficos: irritabilidade, recusa alimentar, gemência, fontanela abaulada, hipotonia ou hipertonia, convulsão e instabilidade térmica, incluindo hipotermia.

Um achado adicional e mais específico é o exantema petequial e purpúrico da meningococcemia. Vale entender o mecanismo, porque conecta com a coagulação: a superfície da Neisseria é rica em lipopolissacarídeo, que, liberado em quantidade maciça durante a bacteremia, ativa a cascata pela via do fator tecidual e lesa diretamente o endotélio — um duplo estímulo pró-coagulante que consome plaquetas e fatores, formando microtrombos enquanto, paradoxalmente, o paciente fica cada vez mais propenso a sangrar pela depleção. É a coagulopatia

de consumo. Na sua forma extrema, produz púrpura fulminante com necrose de extremidades e a hemorragia adrenal bilateral da síndrome de Waterhouse-Friderichsen, já discutida no capítulo 7.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *A primeira hora da meningite, e a questão da tomografia antes da punção*

Nenhuma decisão deste capítulo é mais sensível ao tempo. Vale a sequência exata.

Minuto zero. Reconheça a suspeita e acione. Dois acessos venosos, coleta de hemoculturas, hemograma, coagulograma, eletrólitos, função renal, glicemia, lactato e proteína C reativa.

Antes de tudo o mais: se houver qualquer atraso previsto para a punção lombar, colha hemoculturas e administre o antibiótico imediatamente. Antibiótico nunca espera punção. O rendimento da cultura do líquor cai após a primeira dose, mas a bioquímica e a celularidade permanecem informativas por horas, e a antigenemia e as técnicas de amplificação de ácido nucleico mantêm rendimento — de modo que o diagnóstico não é perdido, e a vida pode ser.

Quando fazer tomografia antes da punção. A tomografia não é rotina, e exigi-la de todos atrasa o tratamento. Ela está indicada apenas quando há risco de lesão expansiva ou de desvio: rebaixamento significativo do nível de consciência, déficit neurológico focal novo, crise convulsiva de início recente, papiledema, imunossupressão importante, história de doença do sistema nervoso central, e idade avançada com apresentação atípica. Na ausência desses achados, puncione direto.

Contraindicações à punção que valem para qualquer cenário. Sinais de hipertensão intracraniana com risco de herniação. Infecção de pele no sítio de punção. Coagulopatia significativa ou plaquetopenia grave, e uso de anticoagulante — situações em que se corrige antes ou se abre mão do exame. E instabilidade hemodinâmica ou respiratória, em que se estabiliza primeiro.

O que colher e o que pedir. Pressão de abertura, que é medida e registrada — e que é informação, não formalidade. Citologia total e diferencial, proteína, glicose com glicemia simultânea para calcular a razão, lactato liquórico, coloração de Gram, cultura, e, conforme a suspeita, pesquisa de antígenos, amplificação de ácido nucleico em painel, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e cultura para micobactérias, tinta da China e antígeno criptocócico, e sorologia para sífilis.

E a decisão que mais se erra: na suspeita de meningite bacteriana, o corticoide é administrado junto com ou imediatamente antes da primeira dose de antibiótico — nunca depois. Se o antibiótico já foi dado horas antes, o benefício do corticoide é muito menor.

CONEXÃO *Os padrões de líquor, lado a lado*

Este é o quadro comparativo mais útil do capítulo, e ele amarra várias doenças de capítulos anteriores.

Normal. Aspecto límpido. Células: até cinco por milímetro cúbico, linfomononucleares. Proteína: baixa. Razão entre glicose liquórica e glicemia: em torno de dois terços. Pressão de abertura: normal.

Meningite bacteriana. Aspecto turvo. Centenas a milhares de células, com predomínio de neutrófilos. Proteína muito elevada. Glicose marcadamente reduzida, porque as próprias

bactérias e os neutrófilos consomem glicose e porque o transporte pela barreira está prejudicado. Lactato elevado. Pressão de abertura elevada.

Meningite viral. Aspecto límpido. Dezenas a poucas centenas de células, com predomínio de linfócitos — com a ressalva de que nas primeiras horas pode haver predomínio de neutrófilos, o que induz a erro. Proteína pouco elevada. Glicose normal.

Meningite tuberculosa. Aspecto límpido a opalescente, por vezes com formação de retículo ao repousar. Dezenas a centenas de células, com predomínio de linfócitos. Proteína muito elevada, às vezes extraordinariamente. Glicose reduzida. Pressão de abertura elevada.

Meningite criptocócica. Aspecto límpido. Celularidade frequentemente baixa ou até normal, sobretudo em imunossuprimidos profundos — o que é armadilha. Proteína pouco a moderadamente elevada. Glicose reduzida. Pressão de abertura frequentemente muito elevada, e isso é o achado dominante.

Meningite carcinomatosa. Celularidade variável com linfócitos e células atípicas. Proteína elevada. Glicose reduzida. Exige citologia com volume adequado e repetições.

Hemorragia subaracnóidea. Hemácias em todos os tubos sem clareamento progressivo, e xantocromia no sobrenadante após centrifugação — que é o que a distingue do acidente de punção, em que o sangue clareia entre o primeiro e o último tubo e não há xantocromia.

Síndrome de Guillain-Barré. Proteína elevada com celularidade normal: a dissociação albuminocitológica do capítulo 16, ponto a ponto o oposto da meningite bacteriana.

Esclerose múltipla. Celularidade normal ou discretamente elevada, proteína normal ou pouco elevada, e bandas oligoclonais restritas ao líquor.

E a regra de ouro: sempre colha glicemia simultânea, porque o valor absoluto da glicose liquórica é inútil sem a razão — um paciente hiperglicêmico pode ter glicose liquórica dita normal com razão gravemente reduzida.

Empiema subdural e abscesso epidural

Antes do abscesso parenquimatoso, vale mencionar duas coleções purulentas que se formam nos espaços que envolvem, mas não penetram, o parênquima, e que compartilham a lógica anatômica construída no capítulo 8.

O empiema subdural, mais comumente complicação de sinusite frontal ou de meningite inadequadamente tratada, acumula-se no mesmo espaço potencial entre dura-máter e aracnoide onde se forma o hematoma subdural e, por não ser contido por barreira firme, tende a se espalhar rapidamente por toda a convexidade — o que faz dele uma emergência cirúrgica. Clinicamente, combina febre, cefaleia intensa, sinais meníngeos, déficit focal de instalação rápida e crises convulsivas, que são particularmente frequentes nessa coleção.

O abscesso epidural craniano se forma entre a dura-máter e o osso, o mesmo espaço do hematoma epidural, e por isso tende a permanecer mais localizado e contido pelas suturas — seguindo exatamente a lógica que construímos para o sangramento arterial naquele contexto. Costuma associar-se a osteomielite do osso adjacente e a evoluir mais lentamente.

Vale abrir uma exceção geográfica importante: o abscesso epidural também ocorre ao longo da coluna vertebral, e merece menção direta porque reconecta com o capítulo 17. Ele se origina de disseminação hematogênica a partir de foco distante — infecção de pele, uso de drogas

endovenosas — ou por extensão contígua de discite e osteomielite vertebral, sendo mais frequente em diabéticos, e o Staphylococcus aureus é, disparadamente, o organismo mais envolvido. Uma vez formado, comprime a medula ou a cauda equina, gerando o mesmo tipo de paraparesia de instalação subaguda já sistematizado, aqui com urgência ainda maior, porque o atraso no reconhecimento e na drenagem se correlaciona diretamente com a irreversibilidade do déficit. A tríade de dor localizada na coluna, febre e déficit neurológico progressivo é motivo suficiente para ressonância urgente — e vale enfatizar que a tríade completa é minoria, e que dor nas costas com febre em paciente de risco já justifica a imagem, porque o déficit, quando aparece, pode progredir para paraplegia em horas.

Abscesso cerebral

Diferentemente da meningite, o abscesso se forma dentro do próprio parênquima. A sua origem mais comum é a extensão contígua de foco adjacente — otite média, mastoidite, sinusite crônica, infecção dentária —, e a localização denuncia a origem. Pode também formar-se por disseminação hematogênica, e vale a reconexão com o coração: pacientes com cardiopatias congênitas que permitem desvio da direita para a esquerda, ou com malformações arteriovenosas pulmonares, desviam sangue venoso potencialmente carregado de bactérias diretamente para a circulação sistêmica sem passar pelo filtro capilar pulmonar — e têm risco aumentado de abscesso hematogênico, tipicamente múltiplo e na junção entre substância branca e cinzenta. Some-se a endocardite infecciosa, que pode produzir tanto abscesso quanto infarto séptico e aneurisma micótico com hemorragia.

A formação segue estágios bem definidos, com implicação terapêutica direta. Inicialmente, a cerebrite precoce, com inflamação mal delimitada e sem cápsula, estágio em que o tratamento é predominantemente antibiótico, porque não há coleção a drenar. Progressivamente, o organismo contém a infecção formando uma cápsula fibrosa e glial ao redor do centro necrótico — refletindo a mesma lógica de contenção astrocitária do capítulo anterior, aqui bem-sucedida o suficiente para gerar uma verdadeira parede. É justamente essa cápsula que produz o achado radiológico característico: uma lesão com realce anelar fino e regular, com centro que não realça, edema perilesional, e restrição à difusão no centro — sendo esta última o achado que melhor o distingue de um tumor necrótico, cujo centro não restringe.

Clinicamente, a tríade de cefaleia, febre e déficit focal está completa em menos da metade dos casos, e a cefaleia progressiva é o sintoma mais constante. Crises convulsivas são frequentes. E vale a advertência prática: a febre pode estar ausente, e um abscesso encapsulado pode cursar com hemograma e proteína C reativa normais — o que faz de um exame inflamatório normal um dado que não afasta o diagnóstico.

O manejo combina antibiótico prolongado, com esquema empírico amplo que cubra estreptococos, anaeróbios e estafilococos, e ajustado pela provável porta de entrada; drenagem ou aspiração estereotáxica, que serve simultaneamente ao diagnóstico microbiológico e ao tratamento, indicada em lesões de tamanho significativo, com efeito de massa, ou de etiologia indefinida; controle de crises; e tratamento do foco primário, sem o qual a recidiva é a regra. O corticoide, aqui, é usado com parcimônia e apenas quando o edema ameaça — porque ele reduz a penetração do antibiótico e retarda a formação da cápsula.

Tuberculose do sistema nervoso central

Causada pelo Mycobacterium tuberculosis, tipicamente por disseminação hematogênica a partir de foco pulmonar, merece atenção pela sua predileção anatômica: a meningite tuberculosa se concentra nas cisternas basais, ao redor do quiasma óptico e do tronco encefálico, em vez de se distribuir pelas convexidades como a piogênica.

Essa predileção basal explica os achados característicos. Primeiro, o comprometimento frequente de múltiplos nervos cranianos, já que vários emergem nessa região e ficam banhados pelo exsudato espesso e gelatinoso — com destaque para o sexto par, o mais frequentemente acometido, e para o segundo, com perda visual que pode ser irreversível. Segundo, a hidrocefalia, que se desenvolve com frequência por bloqueio das cisternas e é a complicação mais comum. Terceiro, a vasculite dos vasos que atravessam o exsudato, com infartos em território de artérias perfurantes, produzindo hemiparesia e movimentos anormais — o que faz da meningite tuberculosa uma causa de acidente vascular em jovem. E quarto, a hiponatremia, frequente e multifatorial, por secreção inapropriada de hormônio antidiurético ou por perda renal de sódio de origem cerebral.

O curso é subagudo, ao longo de semanas, com pródromo insidioso de febre baixa, mal-estar, perda ponderal, cefaleia e mudança de comportamento antes de qualquer sinal meníngeo — o que é precisamente o motivo pelo qual o diagnóstico chega tarde. O estadiamento clínico é o principal determinante do prognóstico, e a regra é dura: o paciente tratado no primeiro estágio, ainda lúcido e sem déficit, tem desfecho muito melhor do que o tratado depois — o que justifica iniciar tratamento empírico diante de suspeita razoável, sem esperar confirmação, porque a confirmação é lenta e frequentemente não vem.

Além da forma meníngea, a tuberculose produz tuberculomas, lesões expansivas parenquimatosas que se comportam clínica e radiologicamente como tumor ou abscesso, e a tuberculose vertebral, ou mal de Pott, que produz destruição de corpos vertebrais com cifose angular e compressão medular — importante por ser uma das causas tratáveis de paraparesia progressiva em área endêmica.

Neurossífilis

Causada pela disseminação do Treponema pallidum ao sistema nervoso, vale reconectar com o capítulo 11. As formas precoces, que ocorrem meses a poucos anos após a infecção, incluem a sífilis meningovascular, com meningite linfocitária, acidentes vasculares por arterite em pacientes jovens, e paralisias de nervos cranianos — e é hoje a apresentação mais frequente, sobretudo em coinfectados com HIV.

As formas tardias, anos a décadas depois, são as clássicas. A paralisia geral progressiva gera quadro demencial cortical difuso, com deterioração cognitiva, alteração de personalidade, delírios de grandeza, disartria e tremor. E a tabes dorsalis ataca as raízes dorsais e os cordões posteriores — exatamente as vias de propriocepção e de sensibilidade vibratória detalhadas no capítulo 1 — , gerando ataxia sensitiva que piora ao fechar os olhos, marcha talonante em que o paciente bate os pés no chão para gerar retorno sensorial, arreflexia, dores lancinantes episódicas, crises viscerais abdominais, incontinência urinária e as articulações de Charcot por perda da proteção proprioceptiva e dolorosa. O achado clássico é a pupila de Argyll Robertson, que acomoda mas não reage à luz, por lesão seletiva pré-tectal que compromete a via do reflexo fotomotor poupando a via, anatomicamente próxima, da miose de acomodação.

Vale reter três pontos práticos. Primeiro, sorologia deve ser solicitada em toda demência, em todo acidente vascular em jovem, em toda mielopatia e em toda neurite óptica inexplicadas. Segundo, o teste não treponêmico pode ser negativo na doença tardia, e a confirmação depende dos testes treponêmicos. Terceiro, a coinfecção com HIV altera a apresentação, acelera a evolução e exige vigilância maior — e a própria neurossífilis é uma das razões pelas quais o rastreio de HIV é obrigatório nesse contexto.

Infecções associadas a dispositivos

Fecho a seção com um grupo de crescente importância prática. A infecção de derivação ventricular se apresenta de forma sutil — febre baixa, cefaleia, vômitos, sonolência, dor no trajeto do cateter, sinais de disfunção da derivação, e, quando o cateter é peritoneal, dor abdominal —, e os agentes são os da pele: estafilococos coagulase-negativos à frente. O diagnóstico se faz por cultura do líquor colhido do reservatório, e o tratamento combina antibiótico com remoção do dispositivo, porque o biofilme torna a erradicação sem retirada improvável.

Somam-se a ventriculite associada a cateter de monitorização, a infecção de sítio cirúrgico com osteomielite de retalho ósseo, e a meningite recorrente, que sempre obriga a procurar uma comunicação anatômica — fístula liquórica pós-traumática ou espontânea, disrafismo oculto, defeito de base de crânio — ou uma imunodeficiência, com destaque para a deficiência de complemento na meningococcemia recorrente e para a asplenia.

18.3 Principais Fungos que Afetam o S.N.P.

Este é, honestamente, o subcapítulo mais enxuto do capítulo, e vale explicar o motivo em vez de preencher espaço artificialmente: fungos raramente têm tropismo genuíno e isolado pelo sistema nervoso periférico da forma como o Mycobacterium leprae tem pela célula de Schwann. Quando um fungo compromete estruturas periféricas, isso costuma ocorrer como parte de invasão contígua a partir de estruturas vizinhas — tipicamente os seios paranasais — e não como neuropatia fúngica primária.

Vale, porém, explicar por que essa assimetria existe, porque a explicação é instrutiva. A célula de Schwann é um nicho intracelular atraente para um patógeno que precise de temperatura baixa, metabolismo lento e proteção contra a resposta imune — características do bacilo da hanseníase. Os fungos patogênicos humanos, ao contrário, são em sua maioria extracelulares ou facultativamente intracelulares em macrófagos, dependem de invasão tecidual por crescimento de hifas ou de disseminação hematogênica de leveduras, e prosperam onde há necrose e vaso. O nervo periférico, que é pobre em vaso e organizado em compartimentos fechados, é um alvo ruim para essa estratégia — exceto quando o fungo chega a ele por fora, atravessando os planos teciduais.

Mucormicose rino-órbito-cerebral

É o melhor exemplo dessa lógica. Fungos da ordem Mucorales, tipicamente inalados e depositados na mucosa nasal e nos seios paranasais, têm uma propriedade compartilhada por poucos outros agressores deste livro: o angiotropismo. Eles invadem diretamente a parede dos vasos, causando trombose e infarto tecidual à medida que se espalham — e é esse infarto que produz a necrose que caracteriza a doença. Exibem também capacidade de invasão perineural,

disseminando-se ao longo da bainha dos nervos cranianos que atravessam a região, o que explica por que um paciente com mucormicose invasiva desenvolve oftalmoplegia, perda visual e anestesia facial em território trigeminal.

Vale detalhar o hospedeiro, porque a doença é praticamente definida por ele. O cenário clássico é a cetoacidose diabética, e o motivo é bioquímico e elegante: o ferro circula ligado à transferrina, e a acidose reduz essa ligação, liberando ferro livre no plasma — e esses fungos dependem de ferro disponível para crescer, além de expressarem receptores que são superexpressos em condições de hiperglicemia e acidose. É por isso que a correção da acidose é parte do tratamento, e não apenas suporte. Outros contextos de risco são neutropenia profunda, transplante, uso de corticoide em dose alta, sobrecarga de ferro e uso de quelantes específicos, trauma com inoculação direta e grandes queimados.

A apresentação é agressiva e reconhecível: dor facial e periorbitária intensa, congestão e secreção nasal que pode ser escura, edema periorbitário, quemose, proptose, oftalmoplegia, perda visual, e — o achado que precisa ser procurado ativamente — uma escara necrótica enegrecida no palato, na mucosa nasal ou no septo, resultado do infarto tecidual. Esse achado é altamente sugestivo e frequentemente a única pista antes da progressão intracraniana. Anestesia em território trigeminal e paralisia facial completam o quadro.

O manejo é uma emergência combinada: antifúngico sistêmico imediato, desbridamento cirúrgico amplo e frequentemente repetido, porque o tecido infartado não recebe fármaco algum e precisa ser removido fisicamente, e correção agressiva da condição predisponente. É uma das poucas doenças em que a cirurgia mutilante precoce salva vida — e em que hesitar custa a vida do paciente.

18.4 Principais Fungos que Afetam o S.N.C.

Meningite criptocócica

Causada pelo Cryptococcus neoformans, é a infecção fúngica clássica e mais prevalente do sistema nervoso central, e a sua epidemiologia reforça o que estabelecemos na abertura: ela ocorre, de forma esmagadora, em pacientes com imunidade celular comprometida, sendo uma das infecções oportunistas definidoras de aids mais frequentes do sistema nervoso central em pacientes com contagens de linfócitos T CD4 muito baixas. Ocorre também em imunossuprimidos por outras causas — corticoterapia prolongada, transplante, neoplasias hematológicas — e, mais raramente e por uma espécie relacionada, em imunocompetentes.

A entrada é pulmonar, por inalação de leveduras presentes em solo contaminado por excretas de aves, com disseminação hematogênica e tropismo marcante pelo sistema nervoso central — atribuído, entre outros fatores, à ausência de complemento e de anticorpos no líquor e à disponibilidade de catecolaminas, que a levedura usa como substrato para produzir melanina, um pigmento que a protege do estresse oxidativo.

A cápsula polissacarídica é o centro da patogenia e explica dois achados. Primeiro, ela inibe a fagocitose e a apresentação de antígeno, o que produz uma resposta inflamatória notavelmente pobre — e é por isso que o líquor pode ter celularidade baixa ou até normal em um paciente gravemente infectado, o que é uma armadilha diagnóstica. Segundo, o acúmulo de material capsular no espaço subaracnóideo obstrui mecanicamente as granulações aracnoides

responsáveis pela reabsorção liquórica, gerando pressão de abertura frequentemente muito elevada, mesmo com exame pouco inflamatório — um padrão praticamente oposto ao da meningite piogênica.

Essa hipertensão intracraniana isolada é clinicamente tão relevante que o seu manejo direto, por punções lombares de alívio repetidas e, quando necessário, drenagem lombar externa ou derivação, é parte integral do tratamento — e é um determinante importante de desfecho, em associação ao início oportuno do tratamento antifúngico adequado. Clinicamente, o quadro é subagudo, ao longo de semanas, com cefaleia progressiva, febre baixa, náusea, alteração visual, paralisia de sexto par, papiledema, rebaixamento e, notavelmente, rigidez de nuca frequentemente ausente. O diagnóstico se faz por tinta da China, por pesquisa de antígeno criptocócico no líquor e no soro — que é rápido, sensível e disponível — e por cultura.

Atualização antifúngica: a diretriz global ECMM/ISHAM/ASM de 2024 enfatiza a diferenciação entre doença criptocócica do sistema nervoso central e extraneural, a combinação antifúngica de indução adequada ao contexto, o controle ativo da hipertensão intracraniana e o momento apropriado de iniciar antirretrovirais em pessoas com HIV. Antígeno criptocócico não substitui cultura para avaliação completa de resposta em todos os cenários (CHANG et al., 2024).

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Criptococose: a pressão é o inimigo, e o tratamento tem três fases*

Duas particularidades fazem desta doença um caso em que conhecer o detalhe muda a mortalidade.

O manejo da pressão. Meça e registre a pressão de abertura em toda punção. Quando ela está muito elevada, retire líquor até reduzi-la a cerca de metade do valor inicial ou até um limiar seguro, e repita diariamente enquanto os sintomas de hipertensão persistirem. Punção lombar de alívio reduz mortalidade nesta doença — e é uma das raras situações em neurologia em que a punção repetida é tratamento e não apenas diagnóstico. Vale explicitar o que não funciona: manitol e corticoide não têm papel estabelecido no controle dessa hipertensão, e o corticoide isolado piora o desfecho quando usado de rotina. E acetazolamida foi associada a pior evolução.

As três fases do tratamento. Indução, com anfotericina B associada à flucitosina, por duas semanas, cujo objetivo é a esterilização rápida do líquor. Consolidação, com fluconazol em dose alta, por várias semanas. E manutenção, com fluconazol em dose menor por tempo prolongado, até que a imunidade se recupere — o que, no paciente com HIV, significa até que a contagem de CD4 se sustente acima de um limiar com carga viral suprimida. Interromper a manutenção cedo é causa clássica de recidiva.

O momento de iniciar a terapia antirretroviral. Esta é uma das decisões mais contraintuitivas da medicina de infecção: em paciente com meningite criptocócica e HIV não tratado, iniciar antirretroviral precocemente aumenta a mortalidade. O motivo é a síndrome inflamatória de reconstituição imune — com a recuperação da imunidade celular, o sistema imune passa a responder ao antígeno fúngico abundante no sistema nervoso central, produzindo inflamação intensa em um compartimento fechado, com piora clínica, elevação da pressão e deterioração neurológica. Por isso, adia-se o início do antirretroviral por algumas semanas, até que a carga fúngica tenha sido reduzida pela indução.

E a distinção que essa síndrome impõe na prática: um paciente que piora semanas após iniciar o tratamento pode ter falha terapêutica, com cultura persistentemente positiva; recidiva, com nova positivação; hipertensão intracraniana não controlada, com cultura negativa e pressão alta;

ou reconstituição imune, com cultura negativa e inflamação exuberante. As quatro têm condutas diferentes, e a punção com medida de pressão e cultura é o que as separa.

Mucormicose e aspergilose invasivas

Retomando a mucormicose, quando a invasão perineural e vascular progride sem controle, o fungo alcança o parênquima encefálico, tipicamente pelos lobos frontais adjacentes aos seios etmoidais e à órbita, gerando necrose hemorrágica extensa pelo mesmo mecanismo angioinvasivo — trombose vascular seguida de infarto. Pode ainda produzir trombose do seio cavernoso e da artéria carótida interna.

A aspergilose invasiva segue lógica angioinvasiva semelhante, mas o principal fator de risco é diferente e vale a distinção: em vez da cetoacidose diabética, o cenário clássico é a neutropenia profunda e prolongada, tipicamente em pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia mieloablativa ou receptores de transplante de medula — porque é justamente a ausência de neutrófilos funcionantes, a primeira linha de defesa contra esporos inalados diariamente por qualquer pessoa sem gerar doença, que permite a esse fungo se tornar invasivo. Some-se o uso prolongado de corticoide em dose alta, que compromete a função dos macrófagos alveolares.

No sistema nervoso, a aspergilose produz abscessos, infartos hemorrágicos, e — achado característico — aneurismas micóticos com hemorragia, por invasão direta da parede arterial. A origem é tipicamente hematogênica a partir de foco pulmonar, ou contígua a partir de seios paranasais. E vale uma regra que muda conduta: em paciente neutropênico com foco pulmonar, uma lesão isquêmica cerebral nova deve ser considerada fúngica até prova em contrário, porque o tratamento antifúngico precoce é o único fator modificável de um prognóstico historicamente péssimo.

Candidíase do sistema nervoso central

Fecha o bloco com um padrão diferente: em vez de meningite clássica ou de lesão angioinvasiva única, a Candida tende a se disseminar hematogenicamente a partir de foco sistêmico — tipicamente cateter venoso central colonizado em pacientes de terapia intensiva, ou prematuros com candidemia — e formar múltiplos microabscessos por todo o parênquima, um padrão miliar que reflete diretamente a via de chegada: múltiplos pequenos êmbolos fúngicos implantando-se simultaneamente em territórios diferentes.

Vale registrar duas particularidades. No prematuro, a candidíase disseminada é causa relevante de meningite e de comprometimento do neurodesenvolvimento, e o diagnóstico exige punção lombar em toda candidemia nessa população. E, no adulto, a presença de candidemia obriga a fundoscopia, porque a endoftalmite por Candida é frequente, é silenciosa, ameaça a visão, e o seu achado muda a duração e a escolha do tratamento.

Paracoccidioidomicose

Merece espaço próprio por um motivo que foge da lógica puramente fisiopatológica: o Paracoccidioides, cujo nome científico já entrega a relevância geográfica, é endêmico na América Latina e particularmente no Brasil, que concentra a maioria dos casos descritos mundialmente — o que faz desta uma das poucas doenças do capítulo com relevância epidemiológica direta e desproporcional para a realidade clínica brasileira.

A infecção se inicia por inalação de conídios presentes no solo, tipicamente em trabalhadores rurais ou em pessoas com histórico de atividade agrícola, formando um foco pulmonar primário que, na maioria dos imunocompetentes, permanece contido e assintomático — de forma conceitualmente análoga à tuberculose primária. Em uma parcela, especialmente com fragilidade imunológica, tabagismo, alcoolismo ou maior carga inalada, o fungo dissemina-se hematogenicamente para múltiplos órgãos, sistema nervoso incluído, em um processo que pode ocorrer anos após a exposição, por reativação de foco quiescente.

Vale conhecer as duas formas clínicas, porque diferem completamente. A forma aguda ou juvenil, em crianças e adultos jovens, cursa com linfadenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia e comprometimento medular, com neuroparacoccidioidomicose menos frequente. A forma crônica ou do adulto, muito mais comum e com marcante predomínio em homens — atribuído ao efeito inibitório do estrogênio sobre a transição do fungo para a forma leveduriforme —, cursa com doença pulmonar, lesões mucosas orais e nasais de aspecto granular com pontilhado hemorrágico característico, lesões cutâneas, e acometimento suprarrenal com risco de insuficiência adrenal, que reconecta com o capítulo 7.

No sistema nervoso, a apresentação mais frequente é a de lesão expansiva pseudotumoral, única ou múltipla, com realce anelar, que entra no diagnóstico diferencial de tumor, de abscesso bacteriano, de tuberculoma e de toxoplasmose — e que, no Brasil, precisa figurar nessa lista. Menos frequentemente, produz meningite crônica basal, semelhante à tuberculosa, e comprometimento medular. O tratamento é prolongado, com sulfametoxazol e trimetoprima ou itraconazol nas formas leves e moderadas, e anfotericina B nas formas graves, seguido de terapia de manutenção por muitos meses — e vale registrar que o tratamento das formas com acometimento do sistema nervoso exige atenção à penetração liquórica, o que favorece o esquema com sulfametoxazol e trimetoprima, e duração ainda maior.

Completam o panorama duas micoses endêmicas que valem menção: a histoplasmose, também presente no Brasil, que em imunossuprimidos produz doença disseminada com meningite crônica e lesões parenquimatosas; e a criptococose pela espécie que acomete imunocompetentes, que produz criptococomas volumosos e que tem, no Brasil, distribuição regional própria, sobretudo no Norte e Nordeste.

18.5 Fármacos para Tratamento Bacteriano

Fechamos com o arsenal terapêutico, e vale começar pela decisão mais urgente e mais carregada de raciocínio fisiopatológico: a escolha do esquema empírico diante de suspeita de meningite bacteriana, antes de qualquer cultura — já que cada hora de atraso se traduz em pior desfecho.

O ESQUEMA EMPÍRICO E POR QUE ELE É ASSIM

O esquema clássico do adulto combina uma cefalosporina de terceira geração, geralmente a ceftriaxona, cobrindo a maioria das cepas de pneumococo e de meningococo, com a vancomicina, adicionada especificamente pela prevalência crescente de pneumococos com sensibilidade reduzida às cefalosporinas, e, em determinadas faixas etárias e contextos, com a ampicilina, adicionada especificamente para cobrir a Listeria monocytogenes.

Vale o parêntese sobre por que a ampicilina, e não a ceftriaxona já presente, é necessária para esse organismo: a Listeria é intrinsecamente resistente a toda a classe das cefalosporinas, detalhe farmacológico que obriga a adicionar um agente de outra classe sempre que ela entra no diferencial — e não a confiar que o espectro amplo da cefalosporina resolveria. Ela tem predileção por dois extremos de competência imunológica: neonatos, cujo sistema imune ainda amadurece, e idosos, gestantes e imunossuprimidos. Em caso de alergia grave a betalactâmicos, a alternativa para Listeria é sulfametoxazol com trimetoprima.

Vale ainda notar, como curiosidade que explica o neurotropismo da Listeria, que ela é um patógeno intracelular facultativo capaz de induzir a polimerização do citoesqueleto de actina da célula que invade, propelindo-se fisicamente de uma célula para a vizinha sem nunca se expor ao meio extracelular e, com isso, às defesas humorais — estratégia que explica a sua capacidade de atravessar barreiras epiteliais e endoteliais, placenta incluída, e que torna a listeriose particularmente perigosa na gestação, com risco de aborto, parto prematuro e sepse neonatal.

Os ajustes por contexto seguem a mesma lógica. No recém-nascido, ampicilina associada a cefotaxima ou a aminoglicosídeo, cobrindo estreptococo do grupo B, Escherichia coli e Listeria. Em contexto pós-neurocirúrgico, pós-traumático ou de derivação, vancomicina associada a um betalactâmico com atividade contra Pseudomonas, como cefepima ou meropeném, porque os agentes são estafilococos e gram-negativos hospitalares. E em imunossuprimidos, amplia-se para cobrir Listeria e gram-negativos, com consideração de agentes fúngicos e micobacterianos conforme o grau e o tipo de imunossupressão.

A PENETRAÇÃO LIQUÓRICA, QUE DECIDE TUDO

Vale um comentário mecanístico sobre um desafio farmacocinético já tangenciado neste livro: a maioria dos antibióticos, incluindo boa parte das cefalosporinas, penetra mal através de uma barreira hematoencefálica íntegra — exatamente a mesma barreira que discutimos protegendo o sistema nervoso central de toxinas e patógenos.

A boa notícia, paradoxal, é que a própria inflamação meníngea aumenta transitoriamente a permeabilidade dessa barreira, permitindo que doses altas atinjam concentrações terapêuticas no líquor durante a fase aguda — penetração que se perde progressivamente conforme o tratamento funciona e a inflamação resolve. Isso explica por que as doses usadas na meningite são desproporcionalmente mais altas do que as usadas para o mesmo organismo em outros sítios, e por que elas não devem ser reduzidas ao longo do tratamento apesar da melhora clínica.

Vale sistematizar os princípios, porque eles se aplicam a qualquer antimicrobiano e a qualquer capítulo deste livro. Penetram bem, mesmo sem inflamação: cloranfenicol, sulfametoxazol com trimetoprima, metronidazol, rifampicina, isoniazida, pirazinamida, fluconazol, linezolida, fluoroquinolonas. Penetram de forma aceitável com barreira inflamada e em dose alta: penicilinas, cefalosporinas de terceira e quarta geração, meropeném, vancomicina — esta última de forma limitada, o que explica por que se associa outro agente e por que, nas infecções de derivação, por vezes se recorre à administração intraventricular. Penetram mal e são inúteis para infecção do sistema nervoso central: aminoglicosídeos, polimixinas por via sistêmica, cefalosporinas de primeira e segunda geração, clindamicina, e — como veremos — as equinocandinas.

A DEXAMETASONA E O MOMENTO EXATO

Ainda no tratamento da meningite, vale destacar o papel da dexametasona como adjuvante, administrada idealmente junto com, ou discretamente antes, da primeira dose de antibiótico — e não depois. O raciocínio reconecta com a fisiopatologia construída: quando o antibiótico começa a matar as bactérias, ele rompe as paredes celulares e libera, de uma só vez, uma quantidade ainda maior de componentes pró-inflamatórios no espaço subaracnóideo, momentaneamente amplificando a cascata de citocinas que identificamos como boa parte do mecanismo de dano.

A dexametasona, administrada nesse momento crítico, amortece essa resposta amplificada, reduzindo de forma comprovada a mortalidade e a incidência de sequelas — com maior benefício demonstrado na meningite pneumocócica no adulto e na redução de perda auditiva neurossensorial na meningite por Haemophilus na criança. Vale registrar duas ressalvas honestas: o benefício não foi demonstrado de forma consistente em contextos de alta prevalência de HIV e de recursos limitados; e, na meningite tuberculosa, o corticoide tem indicação própria e bem estabelecida, reduzindo mortalidade, por mecanismo análogo de contenção do dano inflamatório em um compartimento fechado.

Para contatos próximos de caso confirmado de doença meningocócica, a quimioprofilaxia com rifampicina, ceftriaxona ou ciprofloxacina tem papel bem estabelecido, erradicando o estado de portador nasofaríngeo antes que ele se traduza em doença invasiva. E vale sublinhar o que previne mais do que todo este subcapítulo somado: a vacinação contra pneumococo, meningococo e Haemophilus tipo b, cuja introdução alterou a epidemiologia da meningite de forma mais profunda do que qualquer avanço terapêutico.

HANSENÍASE, TUBERCULOSE E NEUROSSÍFILIS

No tratamento da hanseníase, o esquema poliquimioterápico padrão combina rifampicina, dapsona e clofazimina — combinação de múltiplos fármacos que existe para minimizar resistência, já que a chance de um único bacilo desenvolver mutações simultâneas contra três mecanismos é drasticamente menor do que contra um só. Vale registrar três pontos práticos: a rifampicina em dose supervisionada reduz drasticamente a transmissibilidade já nas primeiras doses, o que permite dizer ao paciente e à família que ele deixa de transmitir rapidamente e que não precisa de isolamento; a dapsona exige atenção à hemólise, sobretudo na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, e à meta-hemoglobinemia; e a clofazimina produz hiperpigmentação cutânea que é reversível mas que é causa importante de abandono do tratamento, e que por isso deve ser explicada antes.

E vale insistir no ponto que este capítulo já fez: o tratamento antibiótico cura a infecção e não previne, por si, a incapacidade. A prevenção de incapacidade e o reconhecimento das reações — com corticoide na reação do tipo um e talidomida ou corticoide na do tipo dois — são o que determinam se o paciente terminará o tratamento com as mãos e os pés funcionantes.

O tratamento da tuberculose do sistema nervoso central segue o mesmo princípio de combinação, com o esquema de quatro fármacos na fase intensiva, e exige duas particularidades. A primeira é a duração consideravelmente mais prolongada do que na tuberculose pulmonar, pela penetração limitada de alguns fármacos e pela natureza do foco. A segunda é a atenção à penetração liquórica diferencial: isoniazida, pirazinamida e rifampicina — esta última de forma

mais limitada — penetram; o etambutol penetra mal, e os aminoglicosídeos praticamente não penetram. Acrescente-se o corticoide adjuvante, com benefício estabelecido sobre mortalidade, e a vigilância de duas complicações do próprio tratamento: a neuropatia periférica pela isoniazida, prevenida com piridoxina, e a neurite óptica pelo etambutol, que exige avaliação de acuidade e de visão de cores.

Por fim, no tratamento da neurossífilis, a penicilina cristalina intravenosa em altas doses continua sendo, décadas após a sua introdução, o tratamento de escolha praticamente inquestionável — um dos raros exemplos na medicina moderna de um antibiótico tão antigo permanecer como primeira linha absoluta, sem que qualquer alternativa oral ou de mecanismo mais novo tenha conseguido superá-lo. Vale registrar duas coisas. A primeira é que a penicilina benzatina, usada na sífilis precoce, não atinge concentração liquórica adequada e não trata neurossífilis. A segunda é a reação de Jarisch-Herxheimer, com febre, calafrios, mialgia e piora transitória nas primeiras horas após a primeira dose, decorrente da liberação maciça de componentes do treponema morto — conceitualmente o mesmo fenômeno que justifica o corticoide na meningite —, que não é alergia, não contraindica a continuidade do tratamento, e que na gestante pode desencadear contrações e sofrimento fetal, exigindo monitorização.

18.6 Fármacos para Tratamento Fúngico

Fechamos o capítulo, e com ele boa parte do raciocínio farmacológico construído neste livro, com os antifúngicos — e aqui o princípio central que organiza toda a classe é a diferença entre a membrana celular fúngica e a humana: enquanto nossas células utilizam colesterol como principal esterol estabilizador, as células fúngicas utilizam o ergosterol, estrutural e funcionalmente análogo mas quimicamente distinto. É essa diferença que a maioria dos antifúngicos explora para atingir seletividade.

APROFUNDANDO *Um esterol de diferença: onde cada antifúngico ataca*

Vale percorrer a via de síntese do ergosterol e a arquitetura da parede fúngica, porque cada classe de antifúngico corresponde a um ponto específico, e isso explica espectro, toxicidade e penetração.

O alvo um é o ergosterol já inserido na membrana. A anfotericina B liga-se diretamente a ele e forma poros transmembrana, perfurando a célula e permitindo o extravasamento descontrolado de íons e de conteúdo celular. É, portanto, fungicida e de ação rápida — razão pela qual permanece o pilar da indução na criptococose e o tratamento da mucormicose. O problema é a seletividade imperfeita: ela tem afinidade residual pelo colesterol das nossas membranas, especialmente nas células tubulares renais, o que explica a nefrotoxicidade dose-dependente, a perda urinária de potássio e de magnésio, e a acidose tubular. Somam-se a reação infusional com febre e calafrios e a anemia por redução de eritropoetina. As formulações lipídicas reduzem a nefrotoxicidade ao entregar o fármaco preferencialmente a células do sistema fagocítico, e não ao túbulo — vantagem real e a razão pela qual são preferidas quando disponíveis.

O alvo dois é a enzima que sintetiza o ergosterol. Os azólicos — fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol — inibem uma enzima dependente do citocromo P450 fúngico responsável por uma etapa específica da síntese, reduzindo a disponibilidade de ergosterol em vez de atacar o que já está formado. São, por isso, majoritariamente fungistáticos, o que explica por que não substituem a anfotericina na indução de uma infecção grave, e por

que a duração do tratamento é longa. E, por dependerem do citocromo P450, produzem interações medicamentosas abundantes — tema do capítulo 10 reaparecendo aqui.

O fluconazol merece destaque próprio pela excelente penetração no sistema nervoso central, atravessando a barreira de forma muito mais eficiente do que a maioria dos antifúngicos, o que o torna a escolha para consolidação e manutenção após o tratamento agudo da criptococose. O voriconazol também penetra bem e é o agente de escolha na aspergilose, com as advertências de neurotoxicidade — alucinações visuais características, encefalopatia — e de interações intensas. O itraconazol penetra mal no líquor, o que limita o seu uso nas formas neurológicas. E o isavuconazol e o posaconazol têm atividade contra Mucorales, sendo alternativas ou terapia de sequência à anfotericina.

O alvo três é a síntese de ácido nucleico. A flucitosina, associada à anfotericina na indução da criptococose, segue lógica completamente diferente: é captada seletivamente pela célula fúngica e convertida internamente, por uma enzima fúngica ausente em células humanas, em uma molécula que se incorpora ao RNA e interfere na síntese de DNA — essencialmente sequestrando a maquinaria de replicação do fungo contra ele mesmo. A associação reflete sinergia bem documentada, em que os poros formados pela anfotericina facilitam a entrada da flucitosina. Ela penetra excelentemente no líquor. E exige monitorização de hemograma, porque a flora intestinal humana converte parte do fármaco em um antimetabólito que produz mielossupressão, além de hepatotoxicidade — e a sua dose depende da função renal.

O alvo quatro é a parede celular. As equinocandinas — caspofungina, micafungina, anidulafungina — inibem a síntese de um polissacarídeo da parede fúngica que não existe em células humanas, o que lhes dá o melhor perfil de segurança de toda a classe. Na prática, porém, têm penetração extremamente limitada através da barreira hematoencefálica, o que as torna, apesar de amplamente utilizadas para candidemia e outras infecções invasivas, praticamente inúteis para infecções do sistema nervoso central.

E é esse último ponto que fecha o capítulo com o lembrete mais apropriado possível: no sistema nervoso, a eficácia teórica de um fármaco contra o organismo-alvo importa menos do que a sua capacidade real de atravessar a mesma barreira que este livro inteiro passou construindo como a grande protetora desse sistema — e que aqui se torna, também, o maior obstáculo ao próprio tratamento.

Vale, por fim, reunir os princípios práticos que atravessam o tratamento antifúngico do sistema nervoso central, porque eles diferem de tudo o que vimos no lado bacteriano.

O primeiro é a duração: semanas a meses, e frequentemente com fase de manutenção prolongada, porque os fungos crescem devagar, os fármacos são majoritariamente fungistáticos e o hospedeiro é imunossuprimido.

O segundo é que tratar o fungo sem corrigir a imunossupressão é insuficiente. Recuperar neutrófilos, tratar o HIV — respeitando o tempo discutido na caixa sobre criptococose —, reduzir imunossupressores e corrigir a cetoacidose são parte do tratamento, e não contexto.

O terceiro é a importância do controle mecânico: drenagem de coleções, desbridamento de tecido necrótico que o fármaco não alcança, remoção de cateteres colonizados e alívio da hipertensão intracraniana. Nenhum antifúngico funciona dentro de tecido infartado.

E o quarto é a vigilância da reconstituição imune, que transforma uma melhora laboratorial em piora clínica e que exige reconhecer, em vez de escalonar antifúngico sem necessidade.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

CHANG, C. C. et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infectious Diseases, v. 24, n. 8, p. e495-e512, 2024. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines on meningitis diagnosis, treatment and care. Geneva: WHO, 2025. ISBN: 978-92-4-010804-2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BROUWER, M. C. et al. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clinical Microbiology Reviews, v. 23, p. 467-492, 2010.

BROUWER, M. C.; MCINTYRE, P.; PRASAD, K.; VAN DE BEEK, D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 9, CD004405, 2015.

BROUWER, M. C.; TUNKEL, A. R.; MCKHANN, G. M.; VAN DE BEEK, D. Brain abscess. New England Journal of Medicine, v. 371, p. 447-456, 2014.

DAROUICHE, R. O. Spinal epidural abscess. New England Journal of Medicine, v. 355, p. 2012-2020, 2006.

DAY, J. N. et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. New England Journal of Medicine, v. 368, p. 1291-1302, 2013.

MARRA, C. M. Neurosyphilis. Continuum, v. 21, p. 1714-1728, 2015.

NAU, R.; SÖRGEL, F.; EIFFERT, H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid barrier for treatment of central nervous system infections. Clinical Microbiology Reviews, v. 23, p. 858-883, 2010.

PERFECT, J. R. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clinical Infectious Diseases, v. 50, p. 291-322, 2010.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 50, p. 715-740, 2017.

THWAITES, C. L.; BEECHING, N. J.; NEWTON, C. R. Maternal and neonatal tetanus. The Lancet, v. 385, p. 362-370, 2015.

THWAITES, G. E. et al. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. The Lancet Neurology, v. 12, p. 999-1010, 2013.

VAN DE BEEK, D. et al. Community-acquired bacterial meningitis. Nature Reviews Disease Primers, v. 2, 16074, 2016.

CAPÍTULO 19

Tomografia Computadorizada e Raio-X

AO LONGO DESTE livro, praticamente todo capítulo que envolveu uma doença estrutural — do trauma às más-formações, passando pela oncologia e pelas infecções — trouxe consigo alguma referência a um achado de imagem: uma tomografia hiperdensa aqui, uma captação em anel ali, uma calcificação nos núcleos da base mais adiante. Fiz isso de forma pontual, descrevendo o achado relevante para cada doença no momento em que ela era discutida, mas nunca paramos para construir, de forma sistemática, o raciocínio por trás da própria ferramenta. Este capítulo existe para isso: não vamos aprender doenças novas, vamos aprender a olhar, de forma organizada, para as mesmas doenças que já construímos — e, no processo, transformar uma coleção de achados isolados em uma competência de leitura genuína.

A FÍSICA, QUE DÁ SENTIDO A TUDO

Um aparelho de tomografia gira um feixe de raios X ao redor da cabeça, e detectores do lado oposto medem quanto desse feixe atravessa o tecido sem ser absorvido — a atenuação. Tecidos diferentes atenuam em graus diferentes, dependendo basicamente da densidade física e do número atômico médio, e um computador reconstrói, a partir de milhares dessas medidas tomadas em ângulos diferentes, uma imagem em fatias na qual cada ponto recebe um valor numérico de atenuação, medido em unidades Hounsfield — escala em que a água vale, por convenção, exatamente zero, o ar vale um valor extremamente negativo e o osso denso um valor extremamente positivo.

Na prática, essa escala é convertida em tons de cinza: estruturas que atenuam muito aparecem brancas e chamamos de hiperdensas; as que atenuam pouco aparecem escuras e chamamos de hipodensas. O osso, rico em cálcio, aparece branco brilhante. O ar aparece preto absoluto. A gordura, com densidade menor que a da água, aparece discretamente mais escura que o parênquima. E o próprio parênquima ocupa uma faixa intermediária estreita, na qual a substância cinzenta, mais rica em corpos neuronais e em vasos, aparece discretamente mais clara do que a branca, mais rica em mielina lipídica — uma diferenciação sutil, mas suficiente para o olho treinado reconhecer a anatomia cortical e, mais importante, reconhecer quando ela se perde, que é um dos primeiros sinais do acidente vascular isquêmico hiperagudo.

Vale gravar a ordem aproximada das densidades, porque ela é o alfabeto da leitura: ar, o mais escuro; gordura; água e líquor; substância branca; substância cinzenta; sangue coagulado agudo; contraste iodado e calcificação; osso; e metal, o mais claro de todos. Toda interpretação começa perguntando em qual dessas faixas está o que se está vendo.

Vale ainda entender o mecanismo do contraste iodado endovenoso, porque ele não é um corante que pinta tecido doente: ele funciona por um princípio fisiológico que construímos repetidamente. O iodo, de número atômico alto, é fortemente atenuante e aparece hiperdenso onde se acumule, e a sua distribuição normal fica restrita ao compartimento vascular, porque a barreira hematoencefálica impede a passagem livre para o parênquima. Quando essa barreira está comprometida — pela neovascularização permeável de um tumor, pela inflamação de um abscesso ou de uma meningite, pela ruptura direta de qualquer processo agressivo —, o contraste extravasa e se acumula localmente, e é isso que se vê como realce. Ou seja: o realce não marca doença, marca barreira rota — e é por isso que uma lesão pode ser grave e não realçar, como o glioma de baixo grau, e uma lesão pode ser benigna e realçar intensamente, como o meningioma, cujo tecido está fora da barreira desde o início.

E há as estruturas que realçam normalmente, justamente porque estão fora da barreira, e cujo conhecimento evita laudos alarmantes: hipófise e haste hipofisária, plexos coroides, glândula pineal, dura-máter e seios venosos, mucosa nasal e dos seios paranasais, e os órgãos circunventriculares.

APROFUNDANDO *Janelas, artefatos e por que a mesma tomografia parece diferente*

Três aspectos técnicos explicam boa parte dos erros de leitura, e conhecê-los muda o que se vê.

As janelas. A escala de unidades Hounsfield é ampla demais — milhares de valores — para que o olho humano distinga todas as gradações simultaneamente em uma imagem em tons de cinza, que só representa algumas dezenas de tons distinguíveis de uma vez. Por isso todo exame é exibido através de uma janela: um intervalo de valores escolhido deliberadamente para maximizar o contraste dentro da faixa que interessa, jogando fora a capacidade de diferenciar tudo o que está fora dela.

A janela de parênquima é estreita e centrada na densidade do tecido encefálico, permitindo diferenciar substância cinzenta de branca e identificar edema — mas nela o osso aparece uniformemente branco estourado, e uma fratura fina passa despercebida. A janela óssea é ampla e deslocada para densidades altas, revelando linhas de fratura e detalhes da tábua interna — mas nela todo o parênquima colapsa em uma massa cinzenta inútil. E existe a janela intermediária, chamada de sangue ou subdural, ajustada para diferenciar coleções hemorrágicas finas encostadas na superfície interna do crânio, que na janela de parênquima se confundem com o osso adjacente. A regra prática que decorre disso é simples e frequentemente violada: um hematoma subdural fino é perdido em quem só olha a janela de parênquima, e uma fratura é perdida em quem não olha a janela óssea. Toda tomografia de crânio deve ser vista nas três.

Os artefatos que imitam doença. O artefato de endurecimento do feixe, que produz faixas escuras e claras junto a estruturas muito densas — clássico na fossa posterior, entre os ossos temporais, onde ele cria hipodensidades que imitam infarto de tronco, e é uma das razões pelas quais a tomografia é ruim para avaliar tronco encefálico e cerebelo. O artefato de movimento, com duplicação de contornos e borramento, que imita hemorragia e apaga sulcos. O artefato metálico em estrela, de próteses, clipes e material dentário. O artefato de volume parcial, em que um voxel contém dois tecidos de densidades diferentes e exibe a média dos dois — o que faz uma estrutura fina parecer ter densidade intermediária e é responsável por pseudolesões junto a bordas ósseas.

A dose de radiação, que é uma decisão clínica. Uma tomografia de crânio entrega uma dose de radiação não desprezível, e o cristalino e a tireoide estão no campo. Isso importa pouco em um

paciente com trauma grave e muito em uma criança com cefaleia e exame normal, ou em um paciente que já fez cinco tomografias no mês. Daí a existência de regras de decisão clínica validadas para trauma craniano, cuja função é justamente identificar quem precisa e quem não precisa do exame — e daí a preferência pela ultrassonografia transfontanela no lactente e pela ressonância na investigação eletiva de criança, sempre que a espera for aceitável.

CONEXÃO *Tomografia ou ressonância: escolher a pergunta antes do exame*

A escolha entre as duas modalidades não é uma questão de qual é melhor, e sim de qual pergunta se está fazendo — e este quadro resume o que os capítulos anteriores já ensinaram na prática.

Escolha a tomografia quando a pergunta é: há sangue agudo? Há fratura? Há desvio de linha média ou hidrocefalia que exija ação agora? O paciente está instável, agitado ou não colabora? Há contraindicação a campo magnético — marca-passo antigo, corpo estranho metálico, clipe ferromagnético? É preciso decidir em minutos? A tomografia é rápida, disponível, barata, tolera paciente monitorizado e é imbatível para osso, sangue agudo e calcificação.

Escolha a ressonância quando a pergunta é: há isquemia pequena, precoce ou de tronco e cerebelo? Há desmielinização? Há lesão de substância branca? Há alteração de hipocampo ou displasia cortical? Há tumor a caracterizar? Há doença de medula espinhal — onde ela é praticamente a única modalidade útil? Há hipófise, nervos cranianos ou órbita a avaliar em detalhe? A ressonância tem resolução de contraste incomparavelmente superior para tecido mole, não usa radiação ionizante, e a sua sequência de difusão detecta isquemia em minutos, quando a tomografia ainda está normal.

E os cenários em que a resposta é as duas, em sequência: no acidente vascular agudo, a tomografia sem contraste exclui hemorragia em minutos e a angiotomografia identifica oclusão de grande vaso, enquanto a ressonância caracteriza melhor a extensão; no trauma, a tomografia decide a conduta imediata e a ressonância explica o déficit que a tomografia não explicou, sobretudo na lesão axonal difusa; e na suspeita de infecção, a tomografia exclui o que precisa de cirurgia e a ressonância caracteriza o que precisa de antibiótico.

Vale registrar as três armadilhas que mais produzem erro. Primeira: tomografia normal não afasta acidente vascular isquêmico — ela afasta hemorragia, e é para isso que serve na emergência. Segunda: tomografia normal não afasta hemorragia subaracnóidea depois de alguns dias, quando o sangue já se tornou isodenso, e é aí que entra a punção lombar com pesquisa de xantocromia. Terceira: tomografia é ruim para fossa posterior e para medula, e um paciente com síndrome de tronco ou com nível sensitivo precisa de ressonância, não de uma segunda tomografia.

19.1 Principais Achados da T.C. de Crânio

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Como ler uma tomografia de crânio: um roteiro em dez passos*

A diferença entre quem enxerga e quem não enxerga uma lesão raramente é acuidade visual — é método. Um roteiro fixo garante que nada seja esquecido, e ele deve ser percorrido sempre na mesma ordem, mesmo quando a lesão óbvia já saltou aos olhos, porque a segunda lesão é a que se perde.

Passo zero. Confirme nome, data e lado. Depois verifique se há exames anteriores para comparar — a comparação é o instrumento diagnóstico mais poderoso da radiologia, e um achado estável por anos é quase sempre benigno.

Passo um: simetria. Percorra as imagens comparando um hemisfério com o outro no mesmo corte. A assimetria é o gatilho de quase todo achado.

Passo dois: sangue. Procure hiperdensidade nos compartimentos, na ordem: extradural, subdural, subaracnóideo — sulcos e cisternas —, intraparenquimatoso e intraventricular. Use a janela de sangue para as coleções finas junto ao osso.

Passo três: cisternas. Olhe especificamente as cisternas basais, sobretudo a supraselar e as perimesencefálicas, e a cisterna magna. Cisterna apagada é sinal de efeito de massa ou de sangue, e cisterna perimesencefálica obliterada é sinal de herniação iminente. Nenhum achado deste roteiro é mais urgente.

Passo quatro: ventrículos. Tamanho, simetria, e a pergunta-chave: a dilatação é proporcional em todos, inclusive no quarto? Olhe os cornos temporais, que são o sinal precoce. Procure sangue no interior e nível hematoliquórico nos cornos occipitais, que é onde ele decanta.

Passo cinco: linha média. Septo pelúcido, terceiro ventrículo e glândula pineal estão centrados? Meça o desvio.

Passo seis: parênquima. Percorra lobo por lobo procurando hipodensidade, hiperdensidade, perda da diferenciação entre substância cinzenta e branca, e apagamento de sulcos. Compare simetricamente. E olhe deliberadamente as áreas que se costuma esquecer: polos frontais e temporais, região parassagital alta, fossa posterior e junção craniocervical.

Passo sete: vasos. Procure hiperdensidade anormal no trajeto das artérias — o sinal do vaso denso — e nos seios venosos, onde ela sugere trombose.

Passo oito: osso. Troque para a janela óssea e percorra a calota inteira, a base do crânio, os seios paranasais, as células mastoides e as órbitas. Procure linha de fratura, afundamento, erosão, esclerose e nível hidroaéreo nos seios.

Passo nove: extracraniano. Couro cabeludo, com hematoma subgaleal que marca o ponto do impacto; partes moles; globo ocular; e o que estiver no campo.

Passo dez: sintetize. Antes de concluir, responda a três perguntas em voz alta. Existe algo que exija cirurgia agora? Existe algo que explique o quadro do paciente? E, se não existe, o exame está realmente normal ou eu não olhei o suficiente?

Hiperdensidades agudas: o sangue

O sangue recém-extravasado é hiperdenso porque a hemoglobina, rica em proteína e em ferro, atenua o feixe mais intensamente do que o parênquima. E já construímos, no capítulo 8, boa parte do raciocínio para localizá-lo pela forma geométrica.

O hematoma epidural, contido pelas suturas e formando-se entre o crânio e a dura-máter firmemente aderida a ele, assume forma biconvexa, como uma lente. O hematoma subdural, livre para se espalhar por todo o espaço potencial entre dura-máter e aracnoide, assume forma de crescente, acompanhando difusamente a convexidade — e, como não respeita suturas, pode se estender de um polo ao outro do hemisfério, mas não cruza a linha média, porque a foice do cérebro o contém. Guardar esse par de regras — o epidural cruza a foice mas não a sutura, o subdural cruza a sutura mas não a foice — resolve a maioria dos casos.

A hemorragia subaracnóidea se distribui seguindo o contorno dos sulcos e das cisternas, porque é nesse espaço, banhado por líquor, que ela se acumula, preenchendo literalmente o desenho das cisternas ao redor do tronco. Vale acrescentar dois pontos práticos. O primeiro é que a sensibilidade da tomografia para essa hemorragia é altíssima nas primeiras horas e cai progressivamente ao longo dos dias, conforme o sangue é diluído e reabsorvido — razão pela qual, diante de cefaleia em trovoada com tomografia normal e apresentação tardia, a punção lombar com pesquisa de xantocromia continua indicada. O segundo é que o padrão de distribuição sugere a origem: sangue predominando nas cisternas ao redor de uma artéria específica aponta para o aneurisma daquele território; sangue restrito às cisternas perimesencefálicas, sem extensão, sugere a hemorragia perimesencefálica de origem provavelmente venosa, que tem prognóstico muito melhor e angiografia frequentemente negativa; e sangue predominantemente na convexidade, nos sulcos corticais e sem componente cisternal, em idoso, sugere angiopatia amiloide, e em jovem, sugere síndrome de vasoconstrição cerebral reversível ou trombose venosa.

A hemorragia intraparenquimatosa forma coleção hiperdensa dentro do próprio tecido, e a sua localização é a informação mais valiosa do exame, porque aponta a etiologia. Nos núcleos da base, no tálamo, na ponte e no cerebelo — territórios das artérias perfurantes —, sugere origem hipertensiva. Na região cortical e subcortical, lobar, em idoso, sugere angiopatia amiloide. Em localização atípica, com padrão irregular, com edema desproporcional, com realce ao contraste ou com múltiplos focos, sugere causa secundária: tumor sangrante, malformação vascular, trombose venosa com infarto hemorrágico, vasculite ou coagulopatia — e essa suspeita é o que indica angiotomografia e, mais tarde, ressonância.

Vale explicar de forma completa um fenômeno já antecipado no capítulo 8: a densidade do sangue extravasado muda de forma previsível ao longo do tempo — hiperdenso na fase aguda, passando por uma fase isodensa e finalmente hipodenso na crônica. A explicação está na própria hemoglobina: no sangue fresco, ela está intacta e concentrada dentro do coágulo, gerando a hiperdensidade; ao longo de dias a semanas, as hemácias se lisam, a hemoglobina se degrada e é reabsorvida, e líquido migra para dentro da coleção, reduzindo progressivamente a concentração proteica efetiva até ela se tornar equivalente ao parênquima — a fase isodensa, que é a mais traiçoeira — e depois inferior a ele.

Três consequências práticas dessa cronologia. Primeira: um hematoma subdural isodenso bilateral pode não produzir desvio de linha média algum, porque os dois lados se compensam, e a única pista é o apagamento simétrico dos sulcos e a compressão dos ventrículos — é um dos erros de leitura mais clássicos que existem. Segunda: densidade heterogênea dentro de uma coleção crônica, com áreas hiperdensas de ressangramento sobre um fundo hipodenso, produz nível ou aspecto em camadas e indica sangramento recente sobre coleção antiga. Terceira: a densidade também informa sobre o hematócrito e a coagulação — um hematoma que parece menos denso do que se esperaria pode indicar anemia grave ou coagulopatia.

Hipodensidades e o espectro isquêmico

Se o sangue fresco é hiperdenso, o tecido isquêmico segue a lógica oposta. Nas primeiras horas após a oclusão, a falência energética leva ao edema citotóxico — água deslocando-se para dentro das células por falência das bombas dependentes de trifosfato de adenosina —, e esse aumento discreto do conteúdo de água já reduz sutilmente a atenuação, gerando os primeiros

sinais tomográficos: perda da diferenciação entre substância cinzenta e branca e apagamento dos sulcos na região afetada.

Vale conhecer os sinais precoces pelo nome, porque eles são o que se procura na prática. A perda do ribbon insular, com apagamento da fina faixa de córtex da ínsula, que é uma das regiões mais sensíveis à isquemia da cerebral média por ser a mais distal do território. O obscurecimento do núcleo lentiforme, com perda do contorno do putâmen e do globo pálido. O apagamento de sulcos por edema. E o sinal do vaso denso, que merece parágrafo próprio.

Atualização de seleção e interpretação: em suspeita de AVC isquêmico agudo, a tomografia sem contraste tem papel inicial na exclusão de hemorragia e na estimativa de sinais isquêmicos; angiotomografia e outras modalidades são incorporadas conforme suspeita de oclusão de grande vaso e elegibilidade para reperfusão. Os critérios de imagem devem seguir a diretriz AHA/ASA de 2026, sem atrasar trombólise em pacientes elegíveis na janela padrão (PRABHAKARAN et al., 2026).

O sinal da artéria cerebral média hiperdensa é um achado que foge da lógica de hipodensidade parenquimatosa, porque não está no tecido, e sim dentro do vaso ocluído: o trombo agudo, fresco e rico em elementos figurados, aparece como um segmento arterial anormalmente hiperdenso em comparação ao contralateral, visível já nos primeiros minutos, muito antes de qualquer hipodensidade parenquimatosa. Existe a variante do sinal do ponto na cisterna silviana, quando o trombo está em um ramo mais distal. É um dos poucos achados verdadeiramente hiperagudos, e um lembrete de que, ocasionalmente, a pista mais precoce não está no território que vai sofrer, mas no encanamento que está entupido.

Ao longo do primeiro ou segundo dia, o edema se acentua e se soma a edema vasogênico, e a hipodensidade se torna progressivamente mais óbvia e melhor delimitada, seguindo classicamente o território vascular ocluído — um mapa didático da anatomia vascular do capítulo 2. Vale conhecer a cronologia completa, porque ela permite datar o evento pela imagem, o que é decisivo quando a história é imprecisa: hipodensidade sutil nas primeiras horas; nitidamente demarcada e com efeito de massa máximo entre o terceiro e o quinto dia, que é o período de maior risco de herniação nos infartos extensos; depois regressão do edema, com uma fase em que a lesão pode parecer menos evidente — o fenômeno de enevoamento, que induz o incauto a pensar em melhora; e, ao final de semanas, uma cavidade de densidade próxima à do líquor, com retração e dilatação ventricular ex vacuo do lado afetado.

Vale registrar também o infarto hemorrágico e a transformação hemorrágica, com focos hiperdensos surgindo dentro de uma área previamente hipodensa, tipicamente entre o segundo e o quarto dia, mais frequentes em infartos extensos, em infartos cardioembólicos e após reperfusão — e cujo reconhecimento decide a conduta anticoagulante discutida em 10.1. E vale lembrar dois padrões que não respeitam território arterial e que, por isso mesmo, denunciam a causa: o infarto de zonas limítrofes, em faixas entre territórios, que aponta para hipoperfusão global; e o infarto venoso, tipicamente cortical e subcortical, hemorrágico, bilateral e parassagital na trombose do seio sagital, ou temporal na trombose de seio transverso — acompanhado, com frequência, do sinal do delta vazio no exame com contraste, em que o trombo aparece como uma falha de preenchimento dentro do seio realçado.

E o mesmo princípio de edema gerando hipodensidade se aplica, por mecanismo diferente, ao edema vasogênico que circunda tumores: ali a barreira rota permite extravasamento de líquido

rico em proteína para o espaço extracelular da substância branca, gerando uma hipodensidade digitiforme que acompanha os tratos e que respeita a substância cinzenta — distinguível, com treino, da hipodensidade homogênea e delimitada por território vascular do infarto. Guardar essa distinção é o que separa, em uma tomografia sem contraste, um tumor de um acidente vascular.

Captação de contraste e o diagnóstico diferencial da lesão em anel

Este é, provavelmente, o exercício de raciocínio mais valioso do capítulo, porque reúne, em uma única pergunta, doenças discutidas em capítulos completamente diferentes. Quando uma lesão capta contraste na periferia, formando um anel ao redor de um centro que não capta, alguns mecanismos distintos podem gerar exatamente o mesmo padrão geométrico.

O abscesso cerebral forma o anel porque a cápsula fibrosa e vascularizada, construída pelo hospedeiro, capta intensamente, enquanto o centro necrótico e avascular não capta. A cápsula tende a ser fina, regular e uniforme, mais espessa no polo cortical e mais fina no polo ventricular — assimetria que reflete o gradiente de oxigenação durante a formação e que explica por que o abscesso tende a romper para o ventrículo, o que é catastrófico. E, na ressonância, o centro restringe à difusão, porque o pus é viscoso e celular: esse é o achado que mais confiavelmente o separa de um tumor.

O glioblastoma também forma anel, mas o motivo é diferente: ele corresponde à periferia proliferativa e densamente vascularizada, enquanto o centro sofre necrose por ter crescido além da capacidade da sua neovascularização caótica. Esse anel tende a ser espesso, irregular e nodular, frequentemente com extensão através do corpo caloso na forma descrita como asa de borboleta, e o centro não restringe à difusão.

A metástase costuma ser múltipla, localizada na junção entre substância branca e cinzenta — onde o calibre arterial se reduz abruptamente e o êmbolo para —, com edema desproporcional ao tamanho da lesão, e com anel relativamente fino quando pequena.

A toxoplasmose cerebral, em paciente com imunossupressão por HIV e contagem baixa de linfócitos, produz múltiplas lesões com realce anelar, predominando em núcleos da base e na junção corticossubcortical, com edema importante — e o seu grande diferencial, o linfoma primário do sistema nervoso central, tende a produzir lesões com realce mais homogêneo, periventriculares, que restringem à difusão por alta celularidade e que, na tomografia por emissão de pósitrons, são hipermetabólicas, ao contrário da toxoplasmose.

E a placa desmielinizante ativa pode realçar em anel — classicamente um anel incompleto, aberto para a superfície cortical ou para o ventrículo, que é um sinal com boa especificidade —, com edema e efeito de massa desproporcionalmente pequenos para o tamanho da lesão, em paciente com história de surtos prévios.

Reunir o contexto clínico — febre e leucocitose sugerindo abscesso; imunossupressão sugerindo toxoplasmose ou linfoma; ausência de febre com sintomas insidiosos sugerindo tumor; história de surtos sugerindo desmielinização; procedência de área endêmica sugerindo neurocisticercose ou paracoccidioidomicose — com os detalhes geométricos da lesão é o que transforma uma lista de possibilidades em uma hipótese hierarquizada.

Vale ainda mencionar outros padrões de realce, mais diretos de interpretar. O realce homogêneo e intenso, preenchendo toda a lesão, é clássico do meningioma, refletindo a origem extra-axial, bem vascularizada e fora da barreira — frequentemente com uma cauda dural

adjacente e com base de implantação larga na dura. O realce leptomeníngeo, contornando finamente a superfície e preenchendo os sulcos, é o achado da meningite e da carcinomatose meníngea, refletindo inflamação ou infiltração ao longo de toda a superfície pial. O realce giriforme, seguindo o desenho dos giros, aparece no infarto subagudo, na encefalite e no estado de mal. E o realce paquimeníngeo, espessando a dura-máter de forma difusa, aparece na hipotensão liquórica, na paquimeningite inflamatória e na infiltração neoplásica.

Calcificações

Nem toda hiperdensidade é sangue agudo, e diferenciar calcificação de hemorragia é, na maioria dos casos, direto: a calcificação tende a ser ainda mais densa, com bordas mais nítidas, e, crucialmente, não muda de aparência em um exame de controle dias depois, já que não está passando por degradação biológica.

Algumas calcificações são fisiológicas e esperadas: glândula pineal, plexos coroides, dura-máter e foice, e os núcleos da base em idosos, achados tão comuns que a sua ausência é que às vezes chama atenção. Outras são patológicas e já apareceram neste livro: o oligodendroglioma, com predileção por calcificação intratumoral; o craniofaringioma, com calcificação supraselar na criança; o meningioma; a neurocisticercose na fase calcificada, com múltiplos focos puntiformes que são, no Brasil e na América Latina, uma das causas mais frequentes de epilepsia de início tardio; as infecções congênitas, com calcificações periventriculares no citomegalovírus e difusas na toxoplasmose; a esclerose tuberosa, com nódulos subependimários calcificados; a síndrome de Sturge-Weber, com calcificação giriforme em trilho de trem; e as calcificações extensas e simétricas dos núcleos da base, que apontam para distúrbios do metabolismo do cálcio e do fósforo, com destaque para o hipoparatireoidismo e o pseudo-hipoparatireoidismo, e para a calcinose familiar.

Efeito de massa e herniação

Qualquer lesão expansiva suficientemente grande ultrapassa a capacidade compensatória da lei de Monro-Kellie, e os sinais tomográficos desse esgotamento seguem uma progressão previsível.

Primeiro, apagamento dos sulcos e das cisternas adjacentes — o próprio espaço liquórico sendo comprimido antes de qualquer estrutura nobre ser deslocada. Progressivamente, surge o desvio de linha média, cuja medida se correlaciona de forma documentada com o nível de consciência. Em estágios mais avançados, o tecido é empurrado através de aberturas anatômicas fixas, gerando as herniações detalhadas no capítulo 8: a subfalcina, com deslocamento do giro do cíngulo sob a foice e risco de compressão da artéria cerebral anterior; a uncal, visível como obliteração da cisterna supraselar e da perimesencefálica pelo deslocamento medial do úncus comprimindo o mesencéfalo; a central descendente, com apagamento simétrico das cisternas e deslocamento caudal do tronco; a tonsilar, com descida das amígdalas cerebelares pelo forame magno e apagamento da cisterna magna; e a transcalvária, através de um defeito ósseo.

Vale acrescentar dois achados indiretos de alto valor. O primeiro é a dilatação do corno temporal contralateral, por compressão do forame de Monro do lado herniado, que é um sinal precoce de herniação uncal. O segundo é o infarto de território de artéria cerebral posterior após herniação, que decorre da compressão desse vaso contra a borda livre do tentório e que confirma, retrospectivamente, a herniação — e cuja presença piora muito o prognóstico.

Hidrocefalia e atrofia: distinguir as duas

Uma dilatação ventricular proporcional em todos os ventrículos, incluindo o quarto, sugere hidrocefalia comunicante — problema de reabsorção, como na meningite bacteriana e tuberculosa, na hemorragia subaracnóidea e na criptococose. Uma dilatação que poupa o quarto ventrículo sugere hidrocefalia obstrutiva, com bloqueio antes dele — estenose de aqueduto, tumor de terceiro ventrículo, astrocitoma subependimário obstruindo o forame de Monro, tumor de fossa posterior comprimindo o quarto.

Um sinal indireto valioso que acompanha a hidrocefalia aguda de qualquer origem é o arredondamento dos cornos temporais, normalmente colabados e praticamente invisíveis sob pressão normal, e que se dilatam precocemente. Acrescente-se o abaulamento do terceiro ventrículo e do recesso infundibular, o apagamento dos sulcos corticais — que é o que a distingue da atrofia — e a hipodensidade periventricular por edema transependimário, que indica que o líquor está sendo forçado através do epêndima e é sinal de hidrocefalia aguda e descompensada.

A atrofia, por sua vez, se manifesta como alargamento dos sulcos com dilatação ventricular proporcional: o espaço liquórico expandindo-se passivamente para preencher o volume perdido — o oposto conceitual da hidrocefalia, na qual os ventrículos dilatam empurrando o parênquima em vez de substituí-lo. A regra prática que separa as duas em segundos: na hidrocefalia, ventrículos grandes e sulcos apagados; na atrofia, ventrículos grandes e sulcos também alargados.

E o padrão de distribuição da atrofia aponta de volta para a causa. Difusa e simétrica, é o envelhecimento fisiológico. Concentrada no hipocampo e no lobo temporal medial, aponta para doença de Alzheimer. Frontal e temporal anterior, frequentemente assimétrica, para demência frontotemporal. Frontal com predileção relativa, no alcoolismo crônico. Do núcleo caudado, com alargamento em caixa dos cornos frontais, na doença de Huntington. Do mesencéfalo, na paralisia supranuclear progressiva. Cerebelar, com predomínio do verme superior, no alcoolismo, e difusa nas ataxias. E difusa com lesões de substância branca na encefalopatia pelo HIV avançado.

Osso e o extracraniano

Fechando o bloco, vale lembrar que a tomografia, especialmente na janela óssea, é a ferramenta ideal para caracterizar o osso craniano: linhas de fratura, afundamentos, diástases, erosão localizada pelo crescimento lento de um tumor extra-axial, hiperostose reativa adjacente a meningioma, destruição irregular por processo infeccioso ou por metástase, e lesões líticas e blásticas.

E vale registrar os achados extracranianos que mudam conduta e que se perdem por falta de hábito: hematoma subgaleal, que marca o ponto do impacto e orienta onde procurar a lesão intracraniana; enfisema de partes moles; nível hidroaéreo em seios paranasais, que indica sangue e sugere fratura de base; opacificação de células mastoides; pneumocefalia, que é ar dentro da cavidade craniana e que indica comunicação com o exterior ou com um seio aerado, sendo sinal indireto de fratura com ruptura dural — e cuja forma mais grave, a pneumocefalia hipertensiva, com efeito de massa e compressão dos lobos frontais no aspecto descrito como monte Fuji, é emergência cirúrgica; corpos estranhos; e alterações do globo ocular e da órbita.

19.2 Principais Achados no Raio-X de Crânio

Antes de qualquer achado específico, vale entender por que dedicamos a esta modalidade um subcapítulo claramente menor, e a resposta está na própria física. Diferentemente da tomografia, que gira um feixe ao redor da cabeça e reconstrói matematicamente uma imagem em fatias, o raio X simples projeta um feixe através de toda a espessura do crânio de uma só vez, produzindo uma imagem bidimensional que representa a soma de tudo o que o feixe atravessou — osso, tecidos moles e ar, sobrepostos em um mesmo plano, sem a capacidade de separar estruturas por profundidade.

Essa limitação significa que o raio X praticamente não diferencia as sutilezas de tecido mole que ocuparam a seção anterior: sangue, edema e tumor se confundem em uma mesma sombra indistinguível. É por isso que a tomografia substituiu o raio X simples como ferramenta de investigação neurológica na maioria dos contextos modernos, e é por isso que, hoje, o raio X de crânio não tem indicação na avaliação do traumatismo cranioencefálico — porque um exame normal não exclui lesão intracraniana e um exame alterado não muda a conduta, que será a tomografia de todo modo.

O que o raio X ainda faz bem, e faz rapidamente e a baixo custo, é mostrar estruturas com alto contraste natural em relação ao tecido mole: essencialmente osso e ar. E é nesses dois tipos de achado que esta seção se concentra — com a ressalva honesta de que boa parte do seu valor hoje é conceitual e histórico, útil para entender a física da imagem e para reconhecer achados quando o exame já existe, e não para indicá-lo.

Linhas de fratura e suturas cranianas

O desafio mais clássico da leitura de um raio X de crânio pediátrico é diferenciar uma fratura verdadeira de uma sutura normal, já que ambas aparecem como linhas radiolucentes.

As suturas, detalhadas no capítulo 9 como os pontos de encontro entre os ossos do crânio, seguem localizações anatômicas fixas e simétricas, bilaterais quando aplicável, e exibem bordas onduladas, serrilhadas e levemente escleróticas, refletindo a interdigitação gradual do desenvolvimento normal. Uma linha de fratura tende a seguir trajeto mais reto e imprevisível, sem respeitar localização anatômica fixa, com bordas nítidas, agudas e não escleróticas, com largura uniforme, e frequentemente com ramificação irregular. Duas pistas adicionais: a fratura costuma ser mais radiolucente que a sutura, porque não há osso interdigitado nenhum no trajeto, e a fratura frequentemente se acompanha de hematoma de partes moles sobrejacente, que aparece como aumento de densidade do couro cabeludo — de modo que, diante de uma linha duvidosa, procurar o inchaço externo correspondente ajuda a decidir.

Revisão de pertinência: a radiografia simples de crânio não é método adequado para excluir hemorragia intracraniana ou lesão cerebral traumática. Em pacientes que preencham critérios clínicos de imagem, a tomografia tem papel central, conforme as recomendações NICE NG232 (2023), enquanto radiografias ficam restritas a indicações específicas que não substituem a avaliação intracraniana (NICE, 2023).

Vale ainda conhecer os canais vasculares normais, que são a terceira fonte de confusão: os sulcos vasculares e os canais diploicos aparecem como linhas radiolucentes de largura variável, com bordas escleróticas e trajeto ramificado em árvore, e as fossetas granulares são depressões

arredondadas na tábua interna, próximas à linha média, frequentemente confundidas com lesões líticas.

E vale diferenciar os subtipos de fratura, porque a classificação tem implicação prática direta e reconecta com o capítulo 8. A fratura linear simples, uma única linha sem desvio de fragmentos, é a mais comum e, isoladamente, muitas vezes a menos preocupante — desde que não cruze um trajeto vascular importante, como o sulco da artéria meníngea média, cuja lesão é a origem clássica do hematoma epidural, nem um seio venoso, nem um seio aerado, que criaria comunicação com o exterior. A fratura afundada, em que um fragmento é deslocado internamente, carrega risco de laceração dural e cortical, e o grau de afundamento em relação à espessura do osso adjacente ajuda a definir a necessidade de elevação cirúrgica. A fratura diastática, que separa uma sutura, é mais frequente na criança e pode evoluir para a fratura em crescimento, em que a dura lacerada permite que o líquor e o parênquima pulsem contra a linha de fratura e a alarguem progressivamente, formando um cisto leptomeníngeo — condição própria da infância e que exige correção cirúrgica. E a fratura exposta ou composta, com comunicação com o meio externo, que é indicação de antibiótico e de abordagem cirúrgica.

Sinais indiretos de fratura de base de crânio

Já detalhamos, no capítulo 8, a fisiopatologia e as manifestações clínicas — os sinais de Battle e o olho de guaxinim, decorrentes do extravasamento sanguíneo através de planos teciduais específicos. No raio X, a fratura de base é difícil de visualizar diretamente, pela complexidade anatômica sobreposta, mas deixa pistas indiretas mais fáceis de reconhecer.

A primeira é o nível hidroaéreo dentro dos seios paranasais, uma linha horizontal nítida separando ar, mais escuro, na porção superior, de sangue, mais claro, na inferior — refletindo sangramento para dentro de um seio normalmente preenchido só por ar. Vale a observação técnica de que esse achado só aparece se o exame for feito com o paciente em posição ortostática ou com raio horizontal, porque o nível depende da gravidade. A segunda é a opacificação completa de um seio ou das células mastoides. E a terceira é a pneumocefalia, ar livre dentro da cavidade craniana — achado que à primeira vista parece contraintuitivo, ar sendo mais escuro do que qualquer tecido, mas que se reconhece justamente por aparecer onde ar não deveria estar, e que indica comunicação entre o espaço intracraniano e uma cavidade aerada, ou seja, fratura com ruptura dural e risco de meningite.

O sinal do crânio em cobre batido

Um achado mais raro, mas didaticamente valioso, especialmente na criança. Quando a pressão intracraniana permanece cronicamente elevada por tempo suficiente — por hidrocefalia não tratada ou por craniossinostose de múltiplas suturas, detalhadas no capítulo 14 —, a pulsação transmitida do parênquima contra a superfície interna do crânio, ainda maleável, remodela progressivamente o osso, criando múltiplas áreas ovaladas de afinamento que lembram marcas de dedos pressionados contra uma superfície maleável: o sinal das impressões digitiformes, ou crânio em cobre batido.

Vale a ressalva de que um grau discreto desse aspecto pode ser normal em crianças em crescimento, e que o achado só tem valor quando é acentuado, difuso e acompanhado de contexto clínico — e vale também registrar o sinal complementar, o alargamento das suturas

com disjunção, que indica hipertensão intracraniana em criança cujas suturas ainda não se fecharam.

O raio X da coluna vertebral

Vale dedicar um trecho à coluna, porque é aqui que o raio X simples mantém, de fato, utilidade cotidiana — e porque boa parte da patologia discutida nos capítulos 13 e 17 se avalia inicialmente por ele.

A leitura sistemática segue quatro perguntas: o alinhamento está preservado? A altura e a forma dos corpos vertebrais estão normais? Os espaços discais e as articulações estão íntegros? E o que dizem as partes moles?

No alinhamento, procura-se a perda das curvaturas normais, a escoliose com medida do ângulo entre as vértebras mais inclinadas, a espondilolistese, em que uma vértebra desliza anteriormente sobre a subjacente e cujo grau se estima pela proporção de deslocamento em relação ao diâmetro do corpo, e a instabilidade, avaliada por incidências em flexão e extensão. Na forma e na altura dos corpos, procura-se a fratura por compressão, com perda de altura tipicamente do muro anterior e aspecto em cunha, que no idoso sugere osteoporose e no jovem ou em quem tem câncer exige investigar causa patológica; a vértebra em bloco, a destruição com colapso e a lesão lítica ou blástica. Nos espaços, procura-se a redução da altura discal com osteófitos e esclerose subcondral da doença degenerativa, e — achado decisivo — a destruição do disco com erosão dos platôs adjacentes, que distingue a espondilodiscite infecciosa da metástase, porque a metástase tipicamente poupa o disco e a infecção o destrói.

E nas partes moles, o espessamento do espaço retrofaríngeo na coluna cervical, que é sinal indireto de hematoma ou de abscesso e que deve ser medido, e a presença de calcificação paravertebral, que na tuberculose vertebral pode indicar abscesso frio.

Vale, por fim, a advertência que alinha esta seção com o resto do capítulo: no trauma cervical com suspeita clínica, o raio X simples tem sensibilidade insuficiente e foi substituído pela tomografia como exame de escolha; e na suspeita de compressão medular, de abscesso epidural ou de qualquer déficit neurológico, o exame é a ressonância — porque o raio X mostra o osso e o problema está no que o osso contém.

Onde o raio X ainda compete

Vale fechar reconhecendo que a inferioridade geral do raio X simples não significa irrelevância completa. Em cenários com recursos limitados ele ainda cumpre papel prático real. E existe um cenário específico em que ele continua sendo rotineiramente a ferramenta de escolha: o acompanhamento de derivações ventriculares, através da chamada série de derivação — uma sequência de radiografias simples cobrindo todo o trajeto do cateter, do crânio ao abdome — justamente porque o raio X é rápido, disponível, de baixa dose e excelente para uma finalidade muito específica: verificar a integridade, a continuidade e a posição de um dispositivo radiopaco ao longo de um trajeto longo. Desconexão, migração, fratura do cateter e enrolamento aparecem com clareza, e nenhum exame mais sofisticado faria isso melhor.

Somam-se o controle de posicionamento de material cirúrgico, a avaliação de corpo estranho radiopaco, e o rastreio de metástases ósseas em contextos específicos.

CORRELAÇÃO CLÍNICA *Os erros de interpretação que mais aparecem*

Vale reunir, para fechar o capítulo, as armadilhas que mais produzem erro na prática — e que são quase todas de método, e não de conhecimento.

Ler só uma janela. Hematoma subdural fino se perde sem a janela de sangue; fratura se perde sem a janela óssea.

Parar na primeira lesão. A segunda contusão, o segundo hematoma, a terceira metástase — a lesão que muda a conduta é frequentemente a que não se procurou depois de encontrar a primeira.

Chamar de normal o que é bilateral. Hematomas subdurais isodensos bilaterais não desviam a linha média; infartos de zona limítrofe são simétricos; a atrofia frontal bilateral parece normal para quem não compara com a idade. A simetria pode ser o disfarce da doença.

Confundir artefato com lesão. Faixas escuras na fossa posterior por endurecimento do feixe imitam infarto de tronco; borramento por movimento imita hemorragia.

Confundir calcificação com sangue, e sangue com calcificação. A comparação com exame anterior e a nitidez das bordas resolvem.

Esquecer o tempo. A hemorragia subaracnóidea desaparece da tomografia em dias; o hematoma passa pela fase isodensa; o infarto passa pela fase de enevoamento; o efeito de massa do infarto extenso é máximo entre o terceiro e o quinto dia. Sem datar o evento, a imagem engana.

Ignorar o extracraniano. O hematoma de couro cabeludo diz onde bater os olhos; o nível hidroaéreo no seio diz que há fratura de base; a opacificação mastóidea diz de onde veio o abscesso.

Tratar o laudo como diagnóstico. O laudo descreve; o diagnóstico é do clínico, que tem a história, o exame e a evolução. Um achado incidental — aracnoidocisto, cavum do septo pelúcido, calcificação pineal, assimetria ventricular discreta, pequena lesão de substância branca em idoso — não é doença, e transformá-lo em doença gera investigação, ansiedade e iatrogenia.

E o erro inverso, mais grave que todos: aceitar uma tomografia normal como prova de que não há doença. Tomografia normal em paciente com déficit focal agudo significa, na maioria das vezes, isquemia precoce. Tomografia normal em cefaleia em trovoada tardia não exclui hemorragia. Tomografia normal em paciente com nível sensitivo não exclui compressão medular — ela nem olhou a medula. A imagem responde à pergunta que lhe foi feita, e apenas a ela.

FECHAMENTO

Fechamos este capítulo, e com ele o núcleo técnico deste livro, com uma reflexão que vale carregar para a prática: nenhuma tomografia ou radiografia se interpreta sozinha, isolada da história e do exame físico do paciente que a gerou. Cada achado sistematizado aqui — cada hiperdensidade, cada anel de realce, cada padrão de atrofia — só ganha significado completo quando emparelhado com o raciocínio fisiopatológico que construímos, doença por doença, ao longo dos dezoito capítulos anteriores.

A imagem responde bem à pergunta onde e, com frequência, à pergunta há quanto tempo. Ela raramente responde sozinha à pergunta por quê. E é essa terceira pergunta — a que conecta um achado estrutural a um mecanismo biológico compreendido — que transforma um leitor de

imagens em um clínico capaz de tratar o paciente por trás dela, e não apenas de descrever o que vê.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Head injury: assessment and early management. NICE guideline NG232. Londres: NICE, 2023.

PRABHAKARAN, S. et al. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, v. 57, p. e316-e436, 2026. DOI: 10.1161/STR.0000000000000513.

BUSHBERG, J. T. et al. The Essential Physics of Medical Imaging. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.

OSBORN, A. G. et al. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

PERRY, J. J. et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage. BMJ, v. 343, d4277, 2011.

SMITH-BINDMAN, R. et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations. Archives of Internal Medicine, v. 169, p. 2078-2086, 2009.

CAPÍTULO 20

Finalização

ACABAMOS. Tivemos mais uma longa jornada. Durante a escrita desta segunda edição, pude corrigir diversos erros, atualizar diretrizes e tornar o livro uma fonte confiável de estudo. Escrever é um processo desafiador e exige muito, tanto física quanto psicologicamente. Ainda assim, é recompensador ver ganhar forma um projeto feito com tanto carinho. Fica aqui o meu incentivo para que você também escreva um livro. Pode ser sobre medicina ou qualquer outra área que lhe interesse. Garanto que, no fim, o esforço vale a pena.

Estou terminando esta segunda edição em 11 de novembro de 2026, às 16h21. Para encerrar, quero deixar uma mensagem a você, meu caro leitor. Muitas vezes duvidamos de nós mesmos. Achamos que não somos capazes, que não somos inteligentes o suficiente ou que já não resta tempo. Espero que você perceba que a mudança começa em você. Sua vida é única. Por que não vivê-la ao máximo e fazer dela algo especial? Se você imagina um futuro em que seus planos deram errado e hesita em dar o próximo passo, por que não imaginar também um futuro em que alcançou suas metas e conquistou tudo aquilo com que sonhou?

Quando bater a vontade de deixar tudo por conta da sorte ou do destino, lembre-se de que o esforço e o tempo que você dedica às suas metas ajudam a definir até onde pode chegar. Mesmo que algo pareça impossível, siga em frente. Tenha fé, meu irmão. Se Deus é conosco, quem será contra nós?

APÊNDICE

Bibliografia Geral

Referências bibliográficas publicadas entre 2010 e 2026. Incluem obras preservadas da edição anterior e diretrizes/estudos acrescentados na revisão científica de novembro de 2026.

ADZICK, N. S. et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. New England Journal of Medicine, v. 364, p. 993-1004, 2011.

ALBERS, G. W. et al. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 708-718, 2018.

ALLEN, R. P. et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria. Sleep Medicine, v. 15, p. 860-873, 2014.

ALLEN, R. P. et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated consensus criteria. Sleep Medicine, v. 15, p. 860-873, 2014.

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. ATLS: Advanced Trauma Life Support. 10. ed. Chicago: ACS, 2018.

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. Best Practices Guidelines in the Management of Traumatic Brain Injury. Chicago: ACS, 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5-TR. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2023.

ANDERSON, C. S. et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. New England Journal of Medicine, v. 368, p. 2355-2365, 2013.

ANDERSON, M. A. et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. Nature, v. 532, p. 195-200, 2016.

ANTONARAKIS, S. E. et al. Down syndrome. Nature Reviews Disease Primers, v. 6, 9, 2020.

ARBER, D. A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias. Blood, v. 140, n. 11, p. 1200-1228, 2022.

ARGYRIOU, A. A. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 82, p. 51-77, 2012.

ASSOCIATION OF BRITISH NEUROLOGISTS. Autoimmune myasthenia gravis management guidelines: 2025 update. Practical Neurology, 2025. DOI: 10.1136/pn-2025-004655.

ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology, v. 17, p. 1113-1123, 2010.

BACK, S. A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. Acta Neuropathologica, v. 134, p. 331-349, 2017.

BADHIWALA, J. H. et al. Degenerative cervical myelopathy: update and future directions. Nature Reviews Neurology, v. 16, p. 108-124, 2020.

BAGULEY, I. J. et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition. Journal of Neurotrauma, v. 31, p. 1515-1520, 2014.

BAJAJ, J. S. et al. ACG Clinical Guideline: Hepatic Encephalopathy. American Journal of Gastroenterology, v. 121, n. 3, p. 588-618, 2026. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003899.

BARKOVICH, A. J. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain, v. 135, p. 1348-1369, 2012.

BATES, G. P. et al. Huntington disease. Nature Reviews Disease Primers, v. 1, 15005, 2015.

BHATTACHARYYA, S.; DARBY, R. R.; BERKOWITZ, A. L. Antibiotic-associated encephalopathy. Neurology, v. 86, p. 963-971, 2016.

BIRD, T. D. Charcot-Marie-Tooth hereditary neuropathy overview. GeneReviews. Seattle: University of Washington, 2022.

BIRNKRANT, D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. The Lancet Neurology, v. 17, p. 251-267, 2018.

BJORNEVIK, K. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science, v. 375, p. 296-301, 2022.

BLOOMGREN, G. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. New England Journal of Medicine, v. 366, p. 1870-1880, 2012.

BLÜMCKE, I. et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 1648-1656, 2017.

BLUMENFELD, H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2021.

BORBÉLY, A. A. et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. Journal of Sleep Research, v. 25, p. 131-143, 2016.

BRANDÃO, M. L. As Bases Neurais do Comportamento. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Caderneta da Criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dos Acidentes Ofídicos. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, v. 124, p. 2804-2811, 2014.

BROUWER, M. C. et al. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clinical Microbiology Reviews, v. 23, p. 467-492, 2010.

BROUWER, M. C.; MCINTYRE, P.; PRASAD, K.; VAN DE BEEK, D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 9, CD004405, 2015.

BROUWER, M. C.; TUNKEL, A. R.; MCKHANN, G. M.; VAN DE BEEK, D. Brain abscess. New England Journal of Medicine, v. 371, p. 447-456, 2014.

BUSHBERG, J. T. et al. The Essential Physics of Medical Imaging. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Ischaemic stroke. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 70, 2019.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 1573-1582, 2018.

CAMPBELL, W. W. DeJong: O Exame Neurológico. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

CARLSON, M. L.; LINK, M. J. Vestibular Schwannomas. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 1335-1348, 2021.

CARNEY, N. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 4. ed. Neurosurgery, v. 80, p. 6-15, 2017.

CARNEY, N. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Neurosurgery, v. 80, p. 6-15, 2017.

CEDERBAUM, A. I. Alcohol metabolism. Clinics in Liver Disease, v. 16, p. 667-685, 2012.

CHANG, C. C. et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infectious Diseases, v. 24, n. 8, p. e495-e512, 2024. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4.

COLEMAN, M. P.; HÖKE, A. Programmed axon degeneration: from mouse to mechanism to medicine. Nature Reviews Neuroscience, v. 21, p. 183-196, 2020.

CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA, v. 311, p. 1670-1683, 2014.

CONNOLLY, S. J. et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 1131-1141, 2016.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2.173/2017: critérios do diagnóstico de morte encefálica. Brasília: CFM, 2017.

COPP, A. J. et al. Spina bifida. Nature Reviews Disease Primers, v. 1, 15007, 2015.

CRASH-3 TRIAL COLLABORATORS. Effects of tranexamic acid on death, disability and vascular events in patients with acute traumatic brain injury. The Lancet, v. 394, p. 1713-1723, 2019.

CRUTCH, S. J. et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. Alzheimer's & Dementia, v. 13, p. 870-884, 2017.

CRYAN, J. F. et al. The microbiota-gut-brain axis. Physiological Reviews, v. 99, p. 1877-2013, 2019.

CUPO, P. Clinical update on scorpion envenoming. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 48, p. 642-649, 2015.

DALAKAS, M. C. Inflammatory muscle diseases. New England Journal of Medicine, v. 372, p. 1734-1747, 2015.

DALMAU, J. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists. Lancet Neurology, v. 18, p. 1045-1057, 2019.

DALMAU, J.; GRAUS, F. Antibody-mediated encephalitis. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 840-851, 2018.

DART, R. C. et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals. Annals of Emergency Medicine, v. 71, p. 314-325, 2018.

DAY, J. N. et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. New England Journal of Medicine, v. 368, p. 1291-1302, 2013.

DEBAUN, M. R.; KIRKHAM, F. J. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. Blood, v. 127, p. 829-838, 2016.

DUTRA, L. A. et al. Brazilian consensus recommendations on the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in the adult and pediatric populations. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 82, n. 7, p. 74-89, 2024. DOI: 10.1055/s-0044-1788586.

DISOUKY, A. et al. Human hippocampal neurogenesis in adulthood, ageing and Alzheimer's disease. Nature, v. 652, p. 1264-1273, 2026. DOI: 10.1038/s41586-026-10169-4.

EDVINSSON, L. et al. CGRP as the target of new migraine therapies. Nature Reviews Neurology, v. 14, p. 338-350, 2018.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. PNAS, v. 108, p. 3017-3022, 2011.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology, v. 77, p. 807-824, 2022.

FEHLINGS, M. G. et al. A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury. Global Spine Journal, v. 7, supl. 3, p. 84S-94S, 2017.

FENICHEL, G. M. Neurologia Pediátrica: Sinais e Sintomas. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

FINNERUP, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology, v. 14, p. 162-173, 2015.

FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. Epilepsia, v. 58, p. 522-530, 2017.

FRANCESCHI, C.; CAMPISI, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. Journals of Gerontology Series A, v. 69, supl. 1, p. S4-S9, 2014.

FUGATE, J. E.; RABINSTEIN, A. A. Posterior reversible encephalopathy syndrome. The Lancet Neurology, v. 14, p. 914-925, 2015.

FUGATE, J. E.; RABINSTEIN, A. A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurology, v. 14, p. 914-925, 2015.

GALVIN, R. et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. European Journal of Neurology, v. 17, p. 1408-1418, 2010.

GERDTS, J. et al. Axon self-destruction: new links among SARM1, MAPKs, and NAD+ metabolism. Neuron, v. 89, p. 449-460, 2016.

GERMAIN, D. P. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 5, 30, 2010.

GIACINO, J. T. et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. New England Journal of Medicine, v. 366, p. 819-826, 2012.

GILHUS, N. E. et al. Myasthenia gravis. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, 30, 2019.

GILHUS, N. E. Myasthenia gravis. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 2570-2581, 2016.

GOADSBY, P. J. et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiological Reviews, v. 97, p. 553-622, 2017.

GOFTON, T. E.; YOUNG, G. B. Sepsis-associated encephalopathy. Nature Reviews Neurology, v. 8, p. 557-566, 2012.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

GORMAN, G. S. et al. Mitochondrial diseases. Nature Reviews Disease Primers, v. 2, 16080, 2016.

GORNO-TEMPINI, M. L. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology, v. 76, p. 1006-1014, 2011.

GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurology, v. 15, p. 391-404, 2016.

GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. The Lancet Neurology, v. 15, p. 391-404, 2016.

GREENBERG, M. S. Handbook of Neurosurgery. 10. ed. New York: Thieme, 2023.

GREENBERG, P. L. et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood, v. 120, n. 12, p. 2454-2465, 2012.

GREENBERG, S. M. et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, v. 53, p. e282-e361, 2022. DOI: 10.1161/STR.0000000000000407.

GREENE, N. D. E.; COPP, A. J. Neural tube defects. Annual Review of Neuroscience, v. 37, p. 221-242, 2014.

GRISOLD, W.; CAVALETTI, G.; WINDEBANK, A. J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents. Neuro-Oncology, v. 14, supl. 4, p. iv45-iv54, 2012.

GRISOLD, W.; SOFFIETTI, R. Neuro-oncology. Handbook of Clinical Neurology, v. 105. Amsterdam: Elsevier, 2012.

GROMMES, C.; DEANGELIS, L. M. Primary CNS Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, v. 35, n. 21, p. 2410-2418, 2017.

GUERRINI, R.; DOBYNS, W. B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. The Lancet Neurology, v. 13, p. 710-726, 2014.

GUIDELINE FOR THE PREVENTION OF FALLS IN OLDER PERSONS. Journal of the American Geriatrics Society, v. 59, p. 148-157, 2011.

GUILARTE, T. R. Manganese and Parkinson's disease: a critical review and new findings. Environmental Health Perspectives, v. 118, p. 1071-1080, 2010.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Snakebite envenoming. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, n. 17063, 2017.

GUTMANN, D. H. et al. Neurofibromatosis type 1. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, 17004, 2017.

HADJIVASSILIOU, M. et al. Gluten-related disorders: gluten ataxia. Digestive Diseases, v. 33, p. 264-268, 2015.

HAGERMAN, R. J. et al. Fragile X syndrome. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, 17065, 2017.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

HARDIMAN, O. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, 17071, 2017.

HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. Treatment of multiple sclerosis: a review. American Journal of Medicine, v. 133, p. 1380-1390, 2020.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

HOH, B. L. et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2023. DOI: 10.1161/STR.0000000000000436.

HOYME, H. E. et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. Pediatrics, v. 138, e20154256, 2016.

ILIFF, J. J. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma. Science Translational Medicine, v. 4, 147ra111, 2012.

INOUYE, S. K.; WESTENDORP, R. G. J.; SACZYNSKI, J. S. Delirium in elderly people. The Lancet, v. 383, p. 911-922, 2014.

ISBISTER, G. K.; FAN, H. W. Spider bite. Lancet, v. 378, p. 2039-2047, 2011.

JACK, C. R. et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, v. 14, p. 535-562, 2018.

JACK, C. R. et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimer's & Dementia, v. 20, n. 8, p. 5143-5169, 2024. DOI: 10.1002/alz.13859.

JACOBS, S. E. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 1, CD003311, 2013.

JESSEN, K. R.; MIRSKY, R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. Journal of Physiology, v. 594, p. 3521-3531, 2016.

JOHNSON, D.; WILKIE, A. O. M. Craniosynostosis. European Journal of Human Genetics, v. 19, p. 369-376, 2011.

JOLY, B. S.; COPPO, P.; VEYRADIER, A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, v. 129, p. 2836-2846, 2017.

JONAS, D. E. et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings. JAMA, v. 311, p. 1889-1900, 2014.

JONKLAAS, J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. Thyroid, v. 24, p. 1670-1751, 2014.

KAHLE, K. T. et al. Hydrocephalus in children. The Lancet, v. 387, p. 788-799, 2016.

KANDEL, E. R. et al. Princípios de Neurociências. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. Farmacologia Básica e Clínica. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2023.

KLEINDORFER, D. O. et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke, v. 52, p. e364-e467, 2021.

KLOCKGETHER, T.; MARIOTTI, C.; PAULSON, H. L. Spinocerebellar ataxia. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, 24, 2019.

KRAJCOVA, A. et al. Propofol infusion syndrome: a structured review. Critical Care, v. 19, p. 398, 2015.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins e Cotran: Patologia — Bases Patológicas das Doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

KWON, B. K. et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on Hemodynamic Management. Global Spine Journal, v. 14, n. 3 supl., p. 187S-211S, 2024. DOI: 10.1177/21925682231202348.

LACOMIS, D. Neuromuscular disorders in critically ill patients: review and update. Journal of Clinical Neuromuscular Disease, v. 12, p. 197-218, 2011.

LANSKA, D. J. Chapter 30: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders. Handbook of Clinical Neurology, v. 95, p. 445-476, 2010.

LAUFER, I. et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. The Oncologist, v. 18, n. 6, p. 744-751, 2013.

LAWTON, C. D. et al. Intramedullary spinal cord tumors: a review of current and future treatment strategies. Neurosurgical Focus, v. 39, 2015.

LE RHUN, E. et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis. Annals of Oncology, v. 28, supl. 4, 2017.

LEE, D. W. et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity. Biology of Blood and Marrow Transplantation, v. 25, p. 625-638, 2019.

LEONHARD, S. E. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nature Reviews Neurology, v. 15, p. 671-683, 2019.

LEWIS, P. W. et al. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma. Science, v. 340, p. 857-861, 2013.

LIBBY, P. et al. Atherosclerosis. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 56, 2019.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. The Lancet, v. 396, p. 413-446, 2020.

LONGO, D. L. et al. Medicina Interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.

LOPES, A. C. Tratado de Clínica Médica. 3. ed. São Paulo: Roca, 2016.

LOUIS, D. N. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncology, v. 23, n. 8, p. 1231-1251, 2021. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. Cell, v. 186, n. 2, p. 243-278, 2023. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. Cell, v. 186, p. 243-278, 2023.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. The hallmarks of aging. Cell, v. 153, p. 1194-1217, 2013.

LOUIS, D. N. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncology, v. 23, n. 8, p. 1231-1251, 2021.

MAAS, A. I. R. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. Lancet Neurology, v. 16, p. 987-1048, 2017.

MACDONALD, R. L.; SCHWEIZER, T. A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet, v. 389, p. 655-666, 2017.

MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M. Neuroanatomia Funcional. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.

MAHER, E. R.; NEUMANN, H. P. H.; RICHARD, S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. European Journal of Human Genetics, v. 19, p. 617-623, 2011.

MANICKAM, K. et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of ACMG. Genetics in Medicine, v. 23, p. 2029-2037, 2021. DOI: 10.1038/s41436-021-01242-6.

MANOLIO, T. A. et al. Implementing genomic medicine in the clinic. Genetics in Medicine, v. 15, p. 258-267, 2013.

MANTO, M. et al. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control. Cerebellum, v. 11, p. 457-487, 2012.

MARRA, C. M. Neurosyphilis. Continuum, v. 21, p. 1714-1728, 2015.

MCKEE, A. C. et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain, v. 136, p. 43-64, 2013.

MCKEITH, I. G. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report. Neurology, v. 89, p. 88-100, 2017.

MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, v. 7, p. 263-269, 2011.

MCSHANE, R. et al. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 3, CD003154, 2019.

MELLINGHOFF, I. K. et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. New England Journal of Medicine, v. 389, p. 589-601, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194.

MELMED, S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. New England Journal of Medicine, v. 382, p. 937-950, 2020.

MENDELL, J. R. et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 1713-1722, 2017.

MERCURI, E.; SUMNER, C. J.; MUNTONI, F.; DARRAS, B. T.; FINKEL, R. S. Spinal muscular atrophy. Nature Reviews Disease Primers, v. 8, 52, 2022.

MILLER, D. T. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities. American Journal of Human Genetics, v. 86, p. 749-764, 2010.

MILLER, R. G. et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 3, CD001447, 2012.

MOLINARO, A. M. et al. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. Nature Reviews Neurology, v. 15, p. 405-417, 2019.

MONTALBAN, X. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurology, v. 24, n. 10, p. 850-865, 2025. DOI: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. Anatomia Orientada para a Clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. Embriologia Clínica. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

MÜLLER, H. L. et al. Craniopharyngioma. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 75, 2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline NG239. Londres: NICE, 2024.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Head injury: assessment and early management. NICE guideline NG232. Londres: NICE, 2023.

NAU, R.; SÖRGEL, F.; EIFFERT, H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid barrier for treatment of central nervous system infections. Clinical Microbiology Reviews, v. 23, p. 858-883, 2010.

NEAL, J. M. et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Regional Anesthesia and Pain Medicine, v. 43, p. 113-123, 2018.

NEDERGAARD, M.; GOLDMAN, S. A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. Science, v. 370, p. 50-56, 2020.

NELSON, L. S. et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2019.

NEMETH, E.; GANZ, T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. Annual Review of Medicine, v. 74, p. 261-277, 2023.

NORTHCOTT, P. A. et al. Medulloblastoma. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 11, 2019.

NORTHRUP, H. et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance Recommendations. Pediatric Neurology, v. 123, p. 50-66, 2021.

NOVAK, I. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy. JAMA Pediatrics, v. 171, p. 897-907, 2017.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Thompson & Thompson Genética Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

O'BRIEN, J. T.; THOMAS, A. Vascular dementia. The Lancet, v. 386, p. 1698-1706, 2015.

OLANOW, C. W.; STOCCHI, F. Levodopa: a new look at an old friend. Movement Disorders, v. 33, p. 859-866, 2018.

OLSON, K. R. Poisoning and Drug Overdose. 7. ed. New York: McGraw-Hill, 2018.

OSBORN, A. G. et al. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

OSBORN, A. G.; HEDLUND, G. L.; SALZMAN, K. L. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

PADUA, L. et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. The Lancet Neurology, v. 15, p. 1273-1284, 2016.

PARDRIDGE, W. M. Drug transport across the blood-brain barrier. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, v. 32, p. 1959-1972, 2012.

PERFECT, J. R. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clinical Infectious Diseases, v. 50, p. 291-322, 2010.

PERRY, J. J. et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage. BMJ, v. 343, d4277, 2011.

PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment. New England Journal of Medicine, v. 364, p. 2227-2234, 2011.

PLATT, F. M.; D'AZZO, A.; DAVIDSON, B. L.; NEUFELD, E. F.; TIFFT, C. J. Lysosomal storage diseases. Nature Reviews Disease Primers, v. 4, 27, 2018.

POLLACK, C. V. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 431-441, 2017.

POP-BUSUI, R. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care, v. 40, p. 136-154, 2017.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

POSTOW, M. A.; SIDLOW, R.; HELLMANN, M. D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 158-168, 2018.

POSTUMA, R. B. et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder. Brain, v. 142, p. 744-759, 2019.

POWERS, W. J. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. Stroke, v. 50, p. e344-e418, 2019.

PRABHAKARAN, S. et al. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, v. 57, p. e316-e436, 2026. DOI: 10.1161/STR.0000000000000513.

PRASAD, A. N.; HOFFMANN, G. F. Early onset epilepsy and inherited metabolic disorders. Canadian Journal of Neurological Sciences, v. 37, p. 350-358, 2010.

PRESSLER, R. M. et al. The ILAE classification of seizures in the neonate. Epilepsia, v. 62, p. 615-628, 2021.

PRESSLER, R. M. et al. Treatment of seizures in the neonate: guidelines and consensus-based recommendations. Epilepsia, v. 64, n. 10, p. 2550-2570, 2023. DOI: 10.1111/epi.17745.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. American Journal of Hematology, v. 99, n. 9, 2024.

RANG, H. P. et al. Rang & Dale Farmacologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

RASCOVSKY, K. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain, v. 134, p. 2456-2477, 2011.

ROESSLER, E.; MUENKE, M. The molecular genetics of holoprosencephaly. American Journal of Medical Genetics Part C, v. 154C, p. 52-61, 2010.

ROPPER, A. H. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. New England Journal of Medicine, v. 367, p. 746-752, 2012.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2019.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. Adams e Victor: Princípios de Neurologia. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

ROSE, J. J. et al. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 195, p. 596-606, 2017.

ROTH, P.; HAPPOLD, C.; WELLER, M. Corticosteroid use in neuro-oncology: an update. Neuro-Oncology Practice, v. 2, p. 6-12, 2015.

ROTHBLUM-OVIATT, C. et al. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 11, 159, 2016.

SADLER, T. W. Langman Embriologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

SAPER, C. B.; FULLER, P. M. Wake-sleep circuitry: an overview. Current Opinion in Neurobiology, v. 44, p. 186-192, 2017.

SAPOSNIK, G. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. Circulation, v. 123, p. 1158-1192, 2011.

SARRAJ, A. et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes (SELECT2). New England Journal of Medicine, v. 388, p. 1259-1271, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2214403.

SCHUCKIT, M. A. Recognition and management of withdrawal delirium. New England Journal of Medicine, v. 371, p. 2109-2113, 2014.

SCHULTZ, W. Dopamine reward prediction error coding. Dialogues in Clinical Neuroscience, v. 18, p. 23-32, 2016.

SCHWARCZ, R. et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. Nature Reviews Neuroscience, v. 13, p. 465-477, 2012.

SCHWARTZENTRUBER, J. et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. Nature, v. 482, p. 226-231, 2012.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Molecular Medicine, v. 8, p. 595-608, 2016.

SHEN, W. K. et al. Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. Circulation, v. 136, 2017.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 50, p. 715-740, 2017.

SILBERSTEIN, S. D. Preventive migraine treatment. Continuum, v. 21, p. 973-989, 2015.

SIMS, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.

SPERLING, R. A. et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials. Alzheimer's & Dementia, v. 7, p. 367-385, 2011.

SPRINT MIND INVESTIGATORS. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia. JAMA, v. 321, p. 553-561, 2019.

SQUIRE, L. R.; DEDE, A. J. Conscious and unconscious memory systems. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, v. 7, 2015.

STABLER, S. P. Vitamin B12 deficiency. New England Journal of Medicine, v. 368, p. 149-160, 2013.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

STERNS, R. H. Disorders of plasma sodium: causes, consequences, and correction. New England Journal of Medicine, v. 372, p. 55-65, 2015.

STRACHAN, T.; READ, A. Genética Molecular Humana. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

SWERDLOW, S. H. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. ed. rev. Lyon: IARC, 2017.

TEFFERI, A.; BARBUI, T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology, v. 95, n. 12, 2020.

THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology, v. 17, p. 162-173, 2018.

THORNTON, C. A. Myotonic dystrophy. Neurologic Clinics, v. 32, p. 705-719, 2014.

THWAITES, C. L.; BEECHING, N. J.; NEWTON, C. R. Maternal and neonatal tetanus. The Lancet, v. 385, p. 362-370, 2015.

THWAITES, G. E. et al. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. The Lancet Neurology, v. 12, p. 999-1010, 2013.

TITULAER, M. J. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. The Lancet Neurology, v. 10, p. 1098-1107, 2011.

TOMSON, T. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs. The Lancet Neurology, v. 17, p. 530-538, 2018.

VAN DAMME, P. et al. European Academy of Neurology guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with ERN EURO-NMD. European Journal of Neurology, v. 31, n. 6, e16264, 2024. DOI: 10.1111/ene.16264.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Preventive Medication. JAMA, 2023.

VAN DE BEEK, D. et al. Community-acquired bacterial meningitis. Nature Reviews Disease Primers, v. 2, 16074, 2016.

VAN DOORN, P. A. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. European Journal of Neurology, v. 30, n. 12, p. 3646-3674, 2023. DOI: 10.1111/ene.16073.

VAN DYCK, C. H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine, v. 388, p. 9-21, 2023.

VLAK, M. H. et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period. Lancet Neurology, v. 10, p. 626-636, 2011.

VOLPE, J. J. et al. Volpe's Neurology of the Newborn. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

WANG, Y. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. New England Journal of Medicine, v. 369, p. 11-19, 2013.

WARDLAW, J. M. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease. The Lancet Neurology, v. 12, p. 822-838, 2013.

WARE, R. E. et al. Sickle cell disease. Lancet, v. 390, p. 311-323, 2017.

WEINTRAUB, D. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease. Archives of Neurology, v. 67, p. 589-595, 2010.

WEN, P. Y. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas. Journal of Clinical Oncology, v. 28, p. 1963-1972, 2010.

WILLISON, H. J.; JACOBS, B. C.; VAN DOORN, P. A. Guillain-Barré syndrome. The Lancet, v. 388, p. 717-727, 2016.

WINGERCHUK, D. M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, v. 85, p. 177-189, 2015.

WOLFE, G. I. et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 511-522, 2016.

WOOD, E. et al. Canadian guideline for the clinical management of high-risk drinking and alcohol use disorder. CMAJ, v. 195, n. 40, p. E1364-E1379, 2023. DOI: 10.1503/cmaj.230715.

WOOD, E. et al. Screening for high-risk drinking and alcohol use disorder: update of the 2023 national clinical practice guideline. CMAJ, v. 198, n. 17, p. E655-E665, 2026. DOI: 10.1503/cmaj.251759.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines on meningitis diagnosis, treatment and care. Geneva: WHO, 2025. ISBN: 978-92-4-010804-2.

XIE, L. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science, v. 342, p. 373-377, 2013.

ZAHR, N. M.; PFEFFERBAUM, A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results. Alcohol Research, v. 38, p. 183-206, 2017.

APÊNDICE

Índice Remissivo

Doenças, síndromes, fármacos, tumores, estruturas e sinais clínicos, em ordem alfabética, com as páginas em que cada termo é discutido.

A

Abscesso cerebral, 147, 351, 469, 487
Abscesso epidural espinhal, 468, 492
Acamprosato, 362
Acetato de glatirâmer, 295
Acetazolamida, 458, 474
Acetilcolina, 41-42, 180, 182-183, 209, 277, 295, 295, 447, 456
Aciclovir, 259
Acidente vascular cerebral hemorrágico, 27, 70, 75, 359, 485
Acidente vascular cerebral isquêmico, 58, 73, 116, 194, 221, 227, 258, 266, 266, 272, 286, 351
Ácido acetilsalicílico, 116, 196, 269, 272
Ácido folínico, 198, 275
Ácido tranexâmico, 272, 287, 301
Ácido valproico, 104, 190, 198-199, 265, 282, 289-289, 294, 299, 385
Aconselhamento genético, 104, 137, 261, 309, 411, 422
Adenoma hipofisário, 154
Adrenoleucodistrofia, 321, 410, 424
Afasia de Broca, 51
Afasia de condução, 51, 54
Afasia de Wernicke, 51
Afasia progressiva primária, 311, 317, 328
Afeto pseudobulbar, 98, 313, 444, 455, 457
Agenesia do corpo caloso, 392
Alentuzumabe, 295
Alfa-latrotoxina, 180, 186, 189, 297
Alteplase, 267, 272, 287, 302
Amantadina, 196, 288, 292, 320
Amaurose fugaz, 79, 116, 161
Ambliopia tabaco-álcool, 355
Amifampridina, 458
Amígdala, 38, 49, 53, 56, 67, 100, 359, 488
Amiloidose hereditária por transtirretina, 405, 423
Amiodarona, 299, 376
Amitriptilina, 5, 293-294
Ampicilina, 475-476
Andexanet alfa, 272, 301-302
Anel de Kayser-Fleischer, 217, 321, 417
Anemia falciforme, 174, 222-222, 465
Anemia ferropriva, 116, 168, 172, 175-175, 259
Anemia megaloblástica, 167-167, 192
Anemia perniciosa, 92, 172, 261
Anencefalia, 173, 388
Aneurisma micótico, 267, 469
Aneurisma sacular, 57, 72
Anfotericina B, 475, 475, 478
Angiopatia amiloide, 75, 271, 279, 315, 485
Angiotomografia, 66, 69, 74, 79, 142, 161, 268, 483, 485
Antecipação, 412
Antitoxina, 297, 447, 450, 463
Apixabana, 270
APOE4, 279, 307, 309
Apoplexia hipofisária, 156, 226
Aprepitanto, 276
Aqueduto mesencefálico, 18, 27, 133, 139, 157, 328, 395, 489
Aracnoide, 55-55, 73, 124, 143, 152, 154, 232, 239, 465, 468, 472
Aranha-armadeira, 180, 185, 187, 210
Aranha-marrom, 185, 189
Área de Broca, 51, 54, 249
Área de Wernicke, 51, 53, 54, 249
Área postrema, 13, 264, 276, 290, 437
Artéria basilar, 14, 17, 65, 132, 142-142, 418
Artéria carótida interna, 60, 66, 68, 71-72, 78-78, 174, 268, 474
Artéria cerebelar inferior anterior, 442
Artéria cerebelar inferior posterior, 13, 26, 67
Artéria cerebral anterior, 50, 56, 65, 70, 238, 314, 488
Artéria cerebral média, 50, 51, 54, 62, 65, 68-71, 72, 175, 486
Artéria cerebral posterior, 54, 65, 68, 71, 488
Artéria comunicante posterior, 65, 72
Artéria de Adamkiewicz, 9
Artéria espinhal anterior, 9, 9, 13, 443
Artéria vertebral, 13, 60, 78-78, 137
ASPECTS, 106, 365, 399
Aspergilose, 474, 479
Aspergilose invasiva, 474, 479
Asterixe, 80, 82-82, 94, 220, 344, 355
Astrocitoma pilocítico, 132
Astrocitoma subependimário de células gigantes, 158
Astrócitos, 81, 121, 132, 146-147, 149, 158-159, 160, 198, 215, 220
Ataxia de Friedreich, 170, 403, 413, 423
Ataxia sensitiva, 11, 24, 167, 201, 297, 470
Ataxia-telangiectasia, 419-419, 426
Ataxias espinocerebelares, 170

Atrofia cortical posterior, 311, 328
Atrofia de múltiplos sistemas, 319, 416
Atrofia muscular espinhal, 251, 404, 406-408, 423-424, 444
Atropina, 209-209, 282-285
Azatioprina, 295, 456
Azul de metileno, 284

B

Baclofeno, 43, 195-195, 296, 299, 455
Bandas de Büngner, 429, 431-432, 461
Bandas oligoclonais, 3, 99, 436, 468
Barreira hematoencefálica, 13, 45, 59, 81, 89, 93, 101, 133, 146, 425
Barreira hematonervosa, 427, 432, 460
Bebê mole, ver Hipotonia
Benserazida, 290
Betaína, 421, 424
Bevacizumabe, 275, 419
Biotina, 421, 424
Biperideno, 293
Borrelia burgdorferi, 464
Bortezomibe, 297
Bothrops, 181, 189
Botulismo, 297, 447, 447, 450, 463
Brivaracetam, 289
Bromoprida, 293, 299, 320
Bulbo, 3, 6, 7, 11-14, 47, 67, 135, 238

C

CADASIL, 315, 321
Candesartana, 294
Candida, 474
Candidíase do sistema nervoso central, 474
Capacidade vital forçada, 434, 450
Capsaicina, 294
Cápsula interna, 16, 31-31, 68, 70, 75, 325, 442
Carbamazepina, 39, 265, 276, 289-289, 294, 357, 386
Carbidopa, 290
Carcinomatose meníngea, 487
Cariótipo, 110-111, 114, 119, 251, 402, 415
Carvão ativado, 212, 281
Caspofungina, 479
Cefaleia em salvas, 358
Cefaleia em trovoada, 227, 485, 492
Cefepima, 476
Ceftriaxona, 102, 475, 477
Células de Purkinje, 23-24, 84, 90, 191, 219, 352, 419
Células de Schwann, 2, 45, 123, 129, 140, 384, 406, 406, 414, 428-429
Cerebelo, 14, 21-24, 26, 49, 55, 67, 202
Cetamina, 264, 278, 286
Cetoacidose alcoólica, 338, 344
Cetoacidose diabética, 224, 338, 472, 474
Chumbo, 89-89, 164, 196, 202, 208, 261, 285
Cianeto, 197, 207-207, 212-213, 282, 355
Ciclosporina, 98, 298
Círculo arterial do cérebro, 14, 59, 63, 65, 72, 72, 161
Cisplatina, 201, 297, 433
Cisterna magna, 394, 484, 488
Cisticercose, 488
Citomegalovírus, 95, 254, 386, 394, 433, 488
Cladribina, 295
Clofazimina, 477
Clonazepam, 316
Clonidina, 288, 362
Clopidogrel, 269, 272, 303
Cloroquina, 299, 457
Clostridium tetani, 463
Clozapina, 299
Cobalamina, ver Vitamina B12
Coeficiente de reflexão, 285-285
Colchicina, 299
Comissura branca anterior, 7, 391
Complexo protrombínico, 171, 243, 271
Compressão medular metastática, 117, 122-124, 128, 175, 179, 409, 415, 443, 450
Cone medular, 1, 11, 126, 443, 453
Cordões posteriores, 7, 9, 11, 13, 91, 120, 170, 173, 323, 352, 392, 436
Cordoma, 127, 142-142, 161
Coreia de Huntington, ver Doença de Huntington
Corno anterior da medula, 3, 8, 44, 121, 392, 406, 440, 444, 464
Coroa radiada, 254, 325
Corpo caloso, 53, 70, 146, 146, 151, 232, 257, 355, 392, 487
Corpos de Lewy, 36, 280-280, 315-315, 319-320, 328, 331, 331-334, 335
Corpos de Mallory-Denk, 348-349
Corpos mamilares, 29, 50, 87-89, 165, 344, 353
Corpúsculos de Howell-Jolly, 165, 222
Córtex motor primário, 22-22, 24, 27, 33, 36, 50, 68, 376, 440
Corynebacterium diphtheriae, 463
Craniofaringioma, 30, 54, 156, 488
Craniossinostose, 254, 397, 491
Crise adrenal, 224, 226
Crise colinérgica, 208, 282, 295, 456
Crise miastênica, 295, 447, 450-450, 456
Cromatólise, 428, 433
Crotalus, 182
Cryptococcus neoformans, 472
Cuidados paliativos, 212, 335, 458

D

Dabigatrana, 270, 272
Dantroleno, 196, 296, 455
Dapsona, 284, 477
Decussação das pirâmides, 6, 12, 24, 441
Dedos de Dawson, 436
Defeito pupilar aferente relativo, 19, 435
Degeneração cerebelar alcoólica, 26, 89, 226, 352, 362, 421
Degeneração combinada subaguda, 91, 167, 172, 179, 299, 323, 345

Degeneração corticobasal, 317, 317-319
Delirium, 80, 93, 304-304, 333, 336, 361, 365, 380
Delirium tremens, 341, 361
Demência com corpos de Lewy, 36, 280-280, 315-315, 319-320, 328, 331, 333, 335
Demência frontotemporal, 54, 280, 305, 311, 316, 321, 325, 328, 331, 445
Demência vascular, 50, 98, 280, 306, 313, 313, 325, 328, 350
Dermatomiosite, 447
Desmopressina, 30, 87, 272, 354
Desvio de linha média, 62, 76, 132, 232, 234, 244, 483, 485, 488
Dexametasona, 123, 273, 275-276, 477
Dexmedetomidina, 288
Diabetes insípido, 392
Diencéfalo, 20-20, 26, 30, 56, 238-238, 247
Difteria, 433, 463
Digoxina, 190, 199, 282, 301
Dimetilfumarato, 295
Diretivas antecipadas de vontade, 329, 335
Discinesia tardia, 20, 265, 299
Disreflexia autonômica, 452, 453
Dissecção arterial, 78
Dissociação albuminocitológica, 434, 468
Dissomia uniparental, 402
Dissulfiram, 339, 359, 362, 365
Distonia responsiva à levodopa, 421, 423
Distrofia miotônica, 251, 403, 408, 422, 447
Distrofia muscular de Becker, 407
Distrofia muscular de Duchenne, 403, 406-407, 422, 425-425, 447
Doença de Alzheimer, 280, 301, 305, 310-310, 312-313, 315, 318, 328, 336, 416
Doença de Binswanger, 98, 313
Doença de Charcot-Marie-Tooth, 404, 425
Doença de Creutzfeldt-Jakob, 326
Doença de Fabry, 409, 418, 423, 426
Doença de Gaucher, 409, 424
Doença de Hirschsprung, 395, 398, 415
Doença de Huntington, 20-20, 33, 38, 204, 306, 321, 328, 328, 336
Doença de Krabbe, 409
Doença de Lyme, 17, 434, 464
Doença de Machado-Joseph, ver Ataxias espinocerebelares
Doença de Marchiafava-Bignami, 355
Doença de Ménière, 140
Doença de Niemann-Pick, 409
Doença de Parkinson, 20, 33, 36, 204, 218, 280, 290, 315-315, 319-320, 375
Doença de pequenos vasos, 32, 59, 99, 101, 232, 269, 270, 306, 313-313, 321
Doença de Tay-Sachs, 409
Doença de Wilson, 216, 321, 413, 417, 422
Domperidona, 290
Donepezila, 277
Dopamina, 20-20, 30, 32-33, 41, 43, 168, 175, 290
Doutrina de Monro-Kellie, 145, 229-229, 233, 241-243, 246, 253, 261, 381, 395, 488
Duloxetina, 5, 294, 455
Dura-máter, 2, 55-55, 71, 120, 124, 141-142, 152, 468, 484, 488

E

Eclâmpsia, 98, 221, 227, 298, 457
Edema digitiforme, 486
Edoxabana, 270
Efeito de massa, 95, 145, 156, 159, 274, 442, 469, 484, 486, 488-489, 492
Eletroencefalograma, 27, 81, 85, 92, 99, 105, 159-159, 258-258, 261, 288
Eletroneuromiografia, 251, 430, 435, 445
Empiema subdural, 468
Encefalite anti-NMDA, 100-100, 105, 324
Encefalite autoimune, 93, 99, 276, 325, 328
Encefalite herpética, 258
Encefalopatia de Wernicke, 26, 85, 87-89, 165, 226, 344-344, 347, 353
Encefalopatia hepática, 81-84, 198, 215, 220, 333, 338, 344, 349, 417
Encefalopatia hipertensiva, 97, 98
Encefalopatia hipóxico-isquêmica, 84, 84, 93, 199, 227, 255, 255, 258, 261
Encefalopatia traumática crônica, 96-96, 240, 246, 327
Encefalopatia urêmica, 82, 206, 220-221
Enoxaparina, 454
Entacapona, 292
Epêndima, 5, 11, 120-120, 126, 132, 137-140, 140, 141, 144
Ependimoma, 5, 11, 120-121, 126, 132, 137-140, 140, 141, 414
Epilepsia mioclônica juvenil, 289
Equinocandinas, 476, 479
Escala de coma de Glasgow, 229, 235, 240, 244
Escala de Sarnat, 256, 261
Escara necrótica, 185, 472
Escherichia coli, 465, 476
Esclerose lateral amiotrófica, 318, 328, 441, 444-445, 451, 454, 457
Esclerose múltipla, 11, 45, 95, 124, 227, 295, 300, 433, 435-437
Esclerose tuberosa, 104, 104, 158, 413, 421, 423, 488
Escopolamina, 455
Escorpião, 180, 184, 187, 189, 210
Escotoma, 116, 199, 227, 355, 435
Espinha bífida, 173, 388
Espinhas dendríticas, 34, 49, 369, 416
Estadiamento de Braak, 310, 321, 336
Estado de mal epiléptico, 43, 98, 256, 261, 282, 286, 344, 361, 487
Estatinas, 64, 75, 270, 299, 380, 448
Estenose do canal vertebral, 122, 377
Etambutol, 299, 477
Etilenoglicol, 190, 198, 282, 344
Etossuximida, 27, 289
Everolimo, 158
Exoma, 260, 403

Expansão de repetições, 327, 402, 408, 411-412, 416

F

Fácies leonina, 461
Fasciculações, 8, 48, 182, 191, 208-208, 251, 285, 295, 440, 444, 456
Fascículo arqueado, 51, 54, 249, 261
Fascículo longitudinal medial, 6, 131, 236, 435
Fenilcetonúria, 386, 421
Fenitoína, 39, 174, 192-192, 263, 276, 286, 289-289, 357
Fenobarbital, 174, 265, 282, 289, 362
Fenômeno de Uhthoff, 40, 436
Fentanil, 286
Fibras de Purkinje, 24-24, 84, 90, 191, 219, 352, 419
Fibrilação atrial, 60, 217, 224, 270, 350, 355, 358, 365
Fisostigmina, 193, 263, 285
Flucitosina, 474, 479
Fluconazol, 474, 476, 479
Flumazenil, 282
Fluoroquinolonas, 201, 295, 299-299, 447, 457, 476
Fluxo sanguíneo cerebral, 58, 255, 287
Fomepizol, 190, 197-197, 282
Fontanela, 133, 137, 152, 154, 169, 253, 261, 390, 395, 466
Forame de Monro, 27, 140, 145, 153, 158-158, 229-230, 233, 241-243, 488
Forame magno, 13, 26, 56, 67, 137, 141-141, 238, 390-391, 394, 488
Formação reticular, 13-13, 17, 130, 340, 365
Fundoscopia, 47, 73, 105, 114, 126, 133, 137, 147, 158, 158, 162, 198

G

GABA, 24, 41-42, 166, 194, 210, 215, 265, 299, 340, 345
Gabapentina, 68, 288-288, 293, 362, 376, 455, 455
Galantamina, 277
Gangliogliomа, 135-135, 161
Gepantes, 294-295
Giro denteado, 253, 368, 371, 465
Glândula pineal, 30, 34, 140, 157, 482, 488
Glicina, 42, 46, 259, 278, 340, 365, 464
Glioblastoma, 145-146, 161, 163, 274, 303, 400, 487
Glioma de vias ópticas, 406, 421
Glutamato, 41-42, 45, 45, 61, 81, 99, 166, 194, 269, 278
Granulações aracnoides, 74, 143, 154, 239, 465, 472

H

Haemophilus influenzae, 175, 222, 465, 477
Haloperidol, 281, 293
Hanseníase, 377, 433, 439, 461-462, 471, 477, 480
Heliótropo, 447
Hemangioblastoma, 76, 125, 419-419
Hematoma epidural, 231, 468, 484, 491
Hematoma subdural, 57, 82, 216, 232, 324, 333, 344, 357, 359, 361, 365, 378
Hemianopsia, 32, 51, 54, 68, 95, 98, 102, 146, 154
Hemorragia subaracnóidea, 57, 73, 156, 175, 194, 227, 232, 239, 267, 468, 485
Heparina, 171, 244, 267, 451, 454
Herança autossômica dominante, 73, 309, 321, 327, 376, 401, 404-405, 412, 419
Herança autossômica recessiva, 217, 401, 406, 412, 417, 419
Herança ligada ao X, 321, 393, 395, 401, 407, 409, 417, 418, 421, 422-422
Herança mitocondrial, 104, 401, 411
Herniação tonsilar, 238
Herniação uncal, 19, 56, 147, 236, 238, 488
Heteroplasmia, 104, 403, 411
Hiato osmolar, 285-285, 344
Hidrocefalia, 18, 18, 26, 137, 154, 157, 239, 253, 328, 375, 395, 489
Hidrocefalia de pressão normal, 93, 98, 239, 306, 313, 320, 325, 328, 375, 488
Hidrocortisona, 226
Hidroxicloroquina, 299, 457
Hidroxocobalamina, 207, 282, 301
Hiper-reflexia, 392, 441, 444
Hipertensão intracraniana, 2, 57, 59, 71, 75, 81, 90, 137, 147, 237, 253, 397
Hipocampo, 2, 23, 29, 34, 46, 48, 53, 68, 85, 310, 370
Hipófise, 20, 28, 154-154, 226-226, 273, 326, 351, 373, 482
Hipotálamo, 20, 26, 28-29, 140, 156, 161, 196, 238, 273, 351, 373
Hipotonia, 8, 24, 84, 102, 137, 138, 195, 251, 256, 394, 402, 415
Holoprosencefalia, 385, 392
Homeostenose, 366-366, 374
Homocistinúria, 421, 424

I

Idarucizumabe, 272, 301
Imipeném, 299
Impressões digitiformes, 397, 491
Imprinting genômico, 401
Imunoglobulina intravenosa, 299, 435, 437, 445, 456
Insuficiência adrenal, 85-87, 156, 224, 226, 410, 424, 475
Insulina, 62, 85, 224, 273, 346, 372, 408, 448
Interferon beta, 18, 63-64, 295, 457
Isavuconazol, 479
Isoniazida, 166, 167, 192-194, 210, 282, 299-299, 345, 477
Isotretinoína, 299, 386
Itraconazol, 475, 479

J

Janela óssea, 482, 484, 489, 492
Junção neuromuscular, 6, 182, 186, 200, 282, 295, 440-442, 445, 464

K

Kernicterus, 102, 254, 265

L

Lacosamida, 289-289
Lagoftalmo, 462
Lamotrigina, 265, 289-289
Lecanemabe, 308
Lemnisco medial, 5, 7, 12-13, 131
Lepra, ver Hanseníase
Leucemia linfocítica crônica, 108, 114
Leucemia linfoide aguda, 110
Leucemia mieloide aguda, 108, 117
Leucemia mieloide crônica, 108, 112
Leucoencefalopatia multifocal progressiva, 95, 295, 300, 327
Leucomalácia periventricular, 254, 257
Levetiracetam, 276, 286, 289
Levodopa, 20-20, 38, 204, 290-292, 301, 319, 421, 423
Lidocaína, 39, 294
Linezolida, 195, 265, 299-299, 412, 476
Linfoma de Hodgkin, 119
Linfoma não Hodgkin, 120
Linfoma primário do sistema nervoso central, 95, 134, 150, 274, 275, 327, 487
Líquido cefalorraquidiano, 1, 18, 37, 55-55, 94, 99-101, 110, 126, 325, 472
Lisencefalia, 393
Listeria monocytogenes, 465, 475
Lítio, 90-90, 190-191, 195, 281, 282, 299, 376, 457
Locus ceruleus, 360
Lonomia, 189

M

Macrolídeos, 271, 295, 299, 447, 457
Mal de Pott, ver Tuberculose do sistema nervoso central
Malformação arteriovenosa, 76
Malformação de Chiari, 26, 116, 179, 389-390, 394-395, 399
Malformação de Dandy-Walker, 26, 394
Mancha vermelho-cereja, 207, 261, 409
Mancha vinho do porto, 420-420
Manchas café com leite, 129, 253, 403, 406, 421
Manganês, 205, 208, 216, 350
Manitol, 225, 242-242, 274, 285-285, 474
Manobra de Gowers, 407
Manobra de Valsalva, 71, 111, 122, 137, 147, 234, 391
Marcha ceifante, 440
Marcha magnética, 313
Marcha talonante, 11, 91, 470
Medula espinhal, 1-1, 9, 12, 44, 107, 120-121, 124-125
Meduloblastoma, 132, 137-137
Melatonina, 30, 34-35, 157, 316, 332
Memantina, 264, 278-280, 301, 304, 322
Meningioma, 5, 47, 124-125, 141-142, 152-153, 324, 414, 421, 488
Meningite bacteriana, 111, 222, 258, 466, 466-466, 475, 489
Meningite criptocócica, 3, 95, 327, 468, 472-473, 475, 479-479
Meningite tuberculosa, 468, 470, 477
Meralgia parestésica, 439
Mercúrio, 59, 59, 202-202, 208, 230, 267
Meropeném, 476
Mesencéfalo, 6, 11-11, 17-19, 26, 132, 139, 247
Metanol, 190, 197-197, 212-213, 282, 338, 344, 365
Metástase encefálica, 275
Metemoglobinemia, 284
Metformina, 92, 190, 282, 323
Metoclopramida, 290, 293, 299, 320
Metotrexato, 165, 174, 201, 275, 386
Metronidazol, 201, 299, 359, 464, 476
Miastenia gravis, 200, 227, 276, 295, 446, 455
Micafungina, 479
Micofenolato, 295, 386, 456
Microarranjo cromossômico, 261, 403, 415
Microcefalia, 251, 253, 364, 392-393, 402, 403, 417, 421
Micróglia, 18, 45, 62, 94, 177, 230, 269, 309, 327, 368, 431, 433
Midríase, 19, 56, 73, 81, 133, 192-192, 195-195, 198, 285
Mielina, 39-40, 45, 83, 86, 172, 369, 427, 429, 431, 433-433
Mielinólise osmótica, 87, 347, 354
Mielite transversa, 435, 443
Mieloma múltiplo, 111, 122, 128-128
Mielomeningocele, 389, 390, 395, 397, 443
Mielopatia cervical degenerativa, 375, 377, 416, 441
Mioclonias, 81, 82-84, 90, 92, 94, 105, 191, 195, 206, 289, 410
Miopatia do doente crítico, 448
Miose, 13, 67, 79, 81, 84, 144, 199, 208-208, 285, 295, 456
Miosite por corpos de inclusão, 447
Monóxido de carbono, 84, 206-207, 213
Mosaicismo, 400, 415
Movimentos generalizados, 253
MTHFR, 386
Mucopolissacaridoses, 223, 409, 423
Mucorales, 471, 479
Mucormicose, 471, 474, 478
Mycobacterium leprae, 461, 471
Mycobacterium tuberculosis, 470

N

N-acetilcisteína, 190, 282
Naloxona, 199, 282
Naltrexona, 359, 362
Natalizumabe, 295, 300
Neisseria meningitidis, 222, 465
Neostigmina, 183, 263, 285
Neuralgia amiotrófica, 444
Neuralgia do trigêmeo, 294, 436

Neurite óptica, 435-437, 471, 477
Neuroblastoma, 396
Neurofibroma, 123, 129-129, 400-400, 406, 414, 421
Neurofibromatose tipo 1, 129, 406, 413, 421
Neurofibromatose tipo 2, 121, 124, 141, 414, 421
Neuromielite óptica, 437
Neurônio motor inferior, 4, 8, 11, 44, 127, 251, 352, 377, 392, 406, 413, 440
Neurônio motor superior, 8, 44, 248, 273, 352, 377, 392, 440, 443-445, 455
Neuropatia diabética, 224, 227, 376
Neurossífilis, 11, 19, 93, 322, 324, 327, 471, 478
Nimodipina, 264, 272, 301
Nistagmo, 13, 19, 24-26, 47, 88, 90, 126, 133, 192, 353
Nódulos de Lisch, 131, 406, 421
Noradrenalina, 5, 17, 41, 44, 168, 193, 264, 288, 294, 359
Noradrenalina, 5, 17, 41, 44, 168, 193, 264, 288, 294, 359
Nortriptilina, 293
Núcleo abducente, 46, 353
Núcleo basal de Meynert, 277, 310
Núcleo caudado, 31, 70, 75, 254, 314, 326, 328, 489
Núcleo de Edinger-Westphal, 12, 19, 47
Núcleo do trato solitário, 13, 13, 47, 199, 347
Núcleo rubro, 6, 19, 22, 67, 236
Núcleo supraquiasmático, 29, 34-34, 332
Núcleos da base, 20-20, 26, 31, 32, 85, 102, 150, 204, 216-216, 488

O

Oftalmoplegia internuclear, 435
Olho de guaxinim, 111, 233, 491
Oligodendrócitos, 45, 86, 98, 149, 254, 257, 314, 319, 428, 431, 431
Oligodendroglioma, 149, 488
Ondansetrona, 276
Opicapona, 292
Opistótono, 102, 464
Organofosforados, 208-209, 282, 450
Oxaliplatina, 297
Oxcarbazepina, 289-289, 294
Oxibutinina, 277

P

Papiledema, 3, 47, 71, 94, 111, 122, 132-133, 137-138, 147, 154
Pápulas de Gottron, 447
Paracetamol, 190, 230, 282, 339, 359
Paracoccidioides, 474
Paracoccidioidomicose, 474
Paraganglioma, 144, 396, 419
Paralisia de Bell, 17, 442
Paralisia de Todd, 70, 448
Paralisia facial periférica, 16, 67, 67, 132, 144, 233, 443, 464, 472
Paralisia geral progressiva, 324, 470
Paralisia periódica, 448-448
Paralisia supranuclear progressiva, 318, 318, 328, 375, 489
Pelagra, 166, 355
Penetrância incompleta, 327, 402, 405, 411, 422-422
Penicilamina, 167, 299, 457
Penicilina, 175, 264, 476, 478
Pentobarbital, 288
Penumbra isquêmica, 58, 69, 230, 266-266, 266, 271-271
Perampanel, 289
Perda sensitiva dissociada, 391
Pinealoma, 157
Piridostigmina, 295, 456
Piridoxina, ver Vitamina B6
Plasmaférese, 95, 99, 178, 276, 295, 435, 437, 456
Plexo coroide, 153, 460
Pneumocefalia, 489, 491
Polietilenoglicol, 281
Polígono de Willis, ver Círculo arterial do cérebro
Poliomielite, 433, 445
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, 377, 435
Ponte, 13-17, 22, 32, 47, 131, 140-141, 237, 378
Posaconazol, 479
Prader-Willi, 403, 403
Pralidoxima, 209-209, 282
Pramipexol, 291
Pré-eclâmpsia, 98, 227, 457
Pregabalina, 68, 289, 293, 455
Pressão de perfusão cerebral, 145, 230, 241, 285, 288
Pressão intracraniana, 73, 76, 95, 140, 145, 215, 230, 241, 288, 465
Primidona, 265, 289, 376
Propofol, 43, 264, 287-287, 302, 362
Propranolol, 288, 294, 376
Propriocepção, 5-5, 7, 9, 12, 12, 12, 24, 91, 120, 124
Protamina, 244, 454
Pseudotumor cerebral, ver Hipertensão intracraniana
Ptose, 13, 19, 47, 67, 73, 79, 133, 144, 147, 182, 183, 446
Punção lombar, 1, 57, 73, 94, 105, 111, 134, 144, 152, 238, 259, 325
Pupila de Argyll Robertson, 19, 324, 470
Putâmen, 31, 70, 75, 84, 197-197, 256, 326, 417, 486

R

Rasagilina, 292
Realce em anel, 156, 481, 494
Receptor AMPA, 34, 257, 289
Receptor GABA-A, 24, 43, 81, 194, 210, 215, 265, 282, 299, 340-340, 352
Receptor NMDA, 18, 24, 34, 42-43, 61, 83, 99-99, 257, 278, 340
Receptores muscarínicos, 41, 192, 199, 208-209, 264, 282, 293-293, 456
Receptores nicotínicos, 41, 180, 183, 189, 208-208, 222, 277, 282

Reflexo de Moro, 248-248
Reflexo fotomotor, 18, 47, 54, 244, 470
Reflexo tônico cervical assimétrico, 248
Reserva cognitiva, 307, 334, 366, 372, 381
Ressonância magnética, 85, 99, 122-122, 124-127, 138, 140, 149, 280, 483
Retrocolo, 102, 318
Rifampicina, 476-477
Riluzol, 457
Riso sardônico, 464
Risperidona, 293
Rituximabe, 99, 295, 447, 456
Rivaroxabana, 270
Rivastigmina, 277, 280, 320
Ropinirol, 291
Rotigotina, 291

S

Safinamida, 292
Salina hipertônica, 87, 225, 242-242, 274, 285
Schwannoma vestibular, 140, 414
Selegilina, 292
Serotonina, 5, 17, 21, 34, 41, 43, 49, 166, 177, 195, 276, 294
Sinal da artéria cerebral média hiperdensa, 62, 486
Sinal da banana, 397
Sinal de Babinski, 7, 91, 121, 122, 124, 127, 132, 171, 248, 440-440
Sinal de Battle, 233
Sinal de Brudzinski, 466
Sinal de Collier, 19, 140
Sinal de Froment, 439, 462
Sinal de Hoffmann, 262, 377
Sinal de Hoover, 449
Sinal de Hoster, 119
Sinal de Kernig, 466
Sinal de Lhermitte, 11, 91, 377, 436
Sinal de Romberg, 7, 11, 24, 48, 91, 124-126, 140, 171, 201, 297, 352
Sinal de Tinel, 430, 439
Sinal do beija-flor, 319
Sinal do delta vazio, 72, 486
Sinal do dente molar, 394
Sinal do limão, 397
Sinal do olho do tigre, 410
Sinal do sol poente, 102, 133, 137, 154, 253, 395
Síndrome alcoólica fetal, 364
Síndrome da cauda equina, 1, 11, 122, 126-126, 144, 377, 443, 450, 453, 468
Síndrome de Angelman, 403, 403
Síndrome de Balint, 311
Síndrome de Brown-Séquard, 7, 10, 124
Síndrome de Capgras, 331
Síndrome de Charles Bonnet, 331
Síndrome de Dejerine-Roussy, 13, 27, 68
Síndrome de Down, 309, 415, 423
Síndrome de Eaton-Lambert, 447, 458
Síndrome de Gerstmann, 53, 311
Síndrome de Guillain-Barré, 45, 95, 204, 276, 433-435, 437, 439, 440, 450
Síndrome de Horner, 13, 67, 79, 144, 392, 444
Síndrome de Kearns-Sayre, 411
Síndrome de Korsakoff, 26, 29, 50, 88-89, 324, 353, 363, 365
Síndrome de Leigh, 411
Síndrome de MELAS, 102, 199, 200, 411
Síndrome de MERRF, 411
Síndrome de Miller Fisher, 434
Síndrome de Parinaud, 19, 133, 140, 157
Síndrome de Ramsay Hunt, 17, 443
Síndrome de realimentação, 85, 159, 221, 346
Síndrome de Rett, 401, 417
Síndrome de Sheehan, 227
Síndrome de Sturge-Weber, 420-420, 488
Síndrome de Terson, 73
Síndrome de Von Hippel-Lindau, 126, 419, 419, 422, 425
Síndrome de Waardenburg, 396
Síndrome de Wallenberg, 13, 67, 79
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, 226, 466
Síndrome de Weber, 19
Síndrome do X frágil, 403, 416
Síndrome miastênica congênita, 447
Síndrome neuroléptica maligna, 196-196, 280, 285, 292, 334, 455
Síndrome serotoninérgica, 68, 196-196, 265, 284, 292, 294, 299
Siringomielia, 5, 11, 121, 390-391, 443, 443
Sistema glinfático, 37, 309, 325, 368, 372, 437
Sistema límbico, 27, 43, 50, 100, 250, 315
Streptococcus pneumoniae, 175, 222, 465, 475, 477
Substância cinzenta periaquedutal, 5, 19, 87, 344, 354
Substância negra, 18, 20-20, 31-32, 36, 204, 315, 375
Succinilcolina, 196, 408, 451, 457
Sulco lateral, 13, 50, 53
Sulfametoxazol com trimetoprima, 299, 476-476
Sulfato de magnésio, 98, 221, 227, 464

T

Tabes dorsalis, 470
Tacrolimo, 98, 298
Tálamo, 3, 7, 26-27, 32-33, 50, 68, 92, 289, 376
Talidomida, 299, 385, 463, 477
Taxanos, 297
Telangiectasias em aranha vascular, 351, 355
Telencéfalo, 31, 38, 58, 247, 393
Temozolomida, 146, 274-274, 400
Tenda do cerebelo, 55-55, 238, 394, 488
Tenecteplase, 267, 272, 302
Teofilina, 190, 195, 282, 299
Teriflunomida, 295
Tétano, 46, 464
Tetrodotoxina, 181, 187-188, 189
Tiamina, ver Vitamina B1
Tiopental, 288
Tizanidina, 296, 455

Tolcapona, 292
Tomografia computadorizada, 150, 159, 232, 232, 268, 466, 481-485, 492
Tomografia por emissão de pósitrons, 312, 325, 328, 487
Topiramato, 264, 289-289, 294, 362, 376
Toxina botulínica, 40, 297, 301, 453, 455, 464
Toxoplasma gondii, 95, 135, 147, 152, 254, 327, 386, 475, 487
Tramadol, 195, 199, 265, 294, 299
Trato corticoespinhal, 5-8, 14, 21, 31, 70, 102, 131, 248
Trato espinotalâmico, 3, 8-8, 13, 67, 120, 131
Tremor essencial, 24, 376, 416
Treponema pallidum, 470, 478
Tríade de Cushing, 146, 147, 237
Triagem neonatal, 407, 410, 421, 425-425
Triexifenidil, 293
Triptanos, 195, 265, 294-295
Trismo, 464
Trissomia do cromossomo 21, 309
Trombose venosa cerebral, 2, 71, 76, 79, 116, 175, 179, 226-227, 451, 485
Tronco encefálico, 5, 11, 13-13, 18, 26, 34, 46-47, 71, 315, 442
Tuberculoma, 147, 470, 475
Tuberculose do sistema nervoso central, 3, 167, 177, 300, 351, 470, 474, 477, 492
Tumor de bainha de nervo periférico, 129, 406
Tumor glômico, 144

U

Unhas de Terry, 82, 171, 354
Unidades Hounsfield, 481-481

V

Valproato, ver Ácido valproico
Vancomicina, 475-476
Varfarina, 171, 212, 243, 270, 271, 359, 386
Veias-ponte, 221, 231, 344, 358, 378, 381
Ventilação não invasiva, 451, 457
Verme cerebelar, 344, 390, 394
Vertigem posicional paroxística benigna, 378
Vias ópticas, 154, 156, 406, 421, 470
Vigabatrina, 105, 299, 414
Vincristina, 201, 297, 405
Vírus da varicela-zóster, 17, 115, 433
Vírus Epstein-Barr, 95, 120, 134, 150, 433, 435
Vírus JC, 95, 295, 300
Vírus Zika, 254, 386, 433
Vitamina B1 (tiamina), 26, 29, 85, 88-89, 165, 338, 344, 346, 352
Vitamina B12 (cobalamina), 11, 91, 119, 167, 207, 301, 315, 323-323, 345, 386
Vitamina B6 (piridoxina), 91, 166-166, 170, 194, 198, 258-258, 299, 345
Vitamina D, 169, 192, 225, 345, 351, 375, 435, 448
Vitamina E, 164, 170, 173, 225, 346, 352, 413, 424
Vitamina K, 171-171, 212, 243, 270, 271, 301, 346
Viúva-negra, 186, 297
Voriconazol, 479

Z

Zinco, 173, 181, 212, 217, 346, 418, 423
Zonisamida, 289

EDITORA
ACADEMIC