

REVISTA

NEUROCIÊNCIAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
DISCIPLINA DE NEUROLOGIA
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA



JUNTA EDITORIAL

EDITOR EXECUTIVO

JOSÉ OSMAR CARDEAL

EDITORES ASSOCIADOS

ALBERTO ALAIN GABBAI
ESPER ABRÃO CAVALHEIRO
FERNANDO MENEZES BRAGA

CONSELHO EDITORIAL

ACARY DE SOUZA BULLE DE OLIVEIRA
CARLOS JOSÉ REIS DE CAMPOS
DELRIO FAÇANHA DA SILVA
GILBERTO MASTROCOLA MANZANO
HENRIQUE BALLALAI FERRAZ
JOÃO ANTONIO MACIEL NÓBREGA
JOÃO BAPTISTA DOS REIS FILHO
LUIZ CELSO PEREIRA VILANOVA
MARCIA MAIUMI FUKUJIMA
PAULO HENRIQUE FERREIRA BERTOLUCCI

REVISTA NEUROCIÊNCIAS

*Disciplina de Neurologia – Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo*

VOLUME VII – NÚMERO 3 – NOV/DEZ 1999

Produção Editorial:

LEMOS EDITORIAL & GRÁFICOS LTDA.

Rua Rui Barbosa, 70 – Bela Vista
CEP 01326-010 – São Paulo/SP
Telefax: (0XX11) 251-4300
E-mail: lemospl@netpoint.com.br

Diretor-presidente: Paulo Lemos
Diretora executiva: Silvana De Angelo
Vice-presidente de negócios: Idelcio D. Patrício
Diretor de marketing: Robison Bernardes
Gerente de negócios: Jorge Rangel
Representante no Rio de Janeiro: Roberto Amoêdo
Produção gráfica: José Vicente De Angelo
Produção editorial: Sonia Oliveira
Diagramação: Sandra Regina dos Santos Santana
Revisão: Danielle Sales e Patrizia Zagni

Periodicidade: Quadrimestral

Toda correspondência relacionada ao Editorial, bem como textos para publicação, deve ser encaminhada aos cuidados do Conselho Editorial para:

REVISTA NEUROCIÊNCIAS

*Disciplina de Neurologia – Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo*

ISSN 0104-3579

*Rua Botucatu, 740 – CEP 04023-900 – São Paulo/SP
E-mail: cardeal@sun-nepi.epm.br*

***Pede-se permuta
On prie l'échange
Exchange is requested***

EDITORIAL 97

ARTIGOS

Considerações Sobre o Tratamento da Esclerose Múltipla 98
NILTON AMORIM DE SOUZA & ENEDINA MARIA LOBATO DE OLIVEIRA

Abordagem Fisioterapêutica nas Manifestações Neurológicas Decorrentes do Alcoolismo 104
MÔNICA LAVADO MOREIRA, SISSY VELOSO FONTES,
TATIANA FERRAIOL ALMEIDA & MARCIA MAIUMI FUKUJIMA

Drogas e Sistema Nervoso Periférico I - Neuropatias Tóxicas Induzidas por Drogas 108
ROGER GOMES REIS & ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA

Drogas e Sistema Nervoso Periférico II - Miopatias Tóxicas 115
ROGER GOMES REIS & ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA

Meduloblastoma em Adultos 129
CLÉLIA MARIA RIBEIRO FRANCO, SUZANA MARIA FLEURY MALHEIROS &
ALBERTO ALAIN GABBAI

Testes para Detecção de Apraxias por Profissionais da Saúde 136
ELAINE ROBERTA VAZ, SISSY VELOSO FONTES & MARCIA MAIUMI FUKUJIMA

Transtorno de Déficit de Atenção-Hiperatividade na Criança e no Adolescente: Diagnóstico e Tratamento 140
MARCELO GOMES & LUIZ CELSO PEREIRA VILANOVA

RELATO DE CASO

Síndrome de Marfan e Dissecção Carotídea Bilateral 145
ROBERTO MAGALHÃES CARNEIRO DE OLIVEIRA

NORMAS PARA PUBLICAÇÕES

A **Revista Neurociências** é voltada à neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, feitos por profissionais dessas áreas e resultantes de estudos clínicos ou com ênfase em temas de cunho prático. Os artigos devem ser inéditos e fica subentendido que serão publicados exclusivamente nesta revista, com o que se comprometem seus autores. A Junta Editorial da revista reserva-se o direito de avaliar, aceitar ou recusar artigos. Quando aceitos, sugerir modificações para aprimorar seu conteúdo, se necessário aperfeiçoar a estrutura, a redação e a clareza do texto. São aceitos artigos em português e inglês. Para publicação, será observada a ordem cronológica de aceitação dos artigos. Provas tipográficas serão fornecidas em casos especiais. Poderão ser oferecidas separatas dos artigos, responsabilizando-se os autores pela despesa de sua tiragem. Os artigos são de responsabilidade de seus autores. Para avaliação, devem ser encaminhados ao Editor Executivo em disquete e poderão ser utilizados editor de texto "Word" para "Windows 95", fonte *Times New Roman*, tamanho 12 e espaço duplo; alternativamente, no formato "texto.txt". Deverá também ser enviada uma cópia do texto original conforme digitado. Adotar as recomendações abaixo.

Título: em português e em inglês, sintético e restrito ao conteúdo, mas contendo informação suficiente para catalogação.

Autor(es): referir nome(s) e sobrenome(s) do modo como preferir para indexação, seu grau e posição. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo e referir o título maior de cada autor ou grupo de autores, ex.: *Professor Adjunto, **Pós-graduando, ***Residente. Identificar o endereço para correspondência.

Resumo e Summary: devem permitir uma visão panorâmica do trabalho, contendo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Nos artigos com casuística, não exceder 250 palavras. Nas comunicações breves ou relato de casos, não exceder 150 palavras.

Unitermos e keywords: referir após o Resumo e o *Summary*, respectivamente.

Texto: apresentar a matéria do artigo seqüencialmente: introdução, material (casuística) e métodos, resultados, comentários (discussão e conclusões), referências bibliográficas, eventualmente agradecimentos, suporte financeiro. Não repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações, bem como de suas legendas. O texto deverá ser redigido em espaço duplo; a cada início de parágrafo, dar 5 espaços. Numerar as páginas no alto e à direita.

Tabelas: até cinco, apresentadas em páginas separadas. Não separar com linhas horizontais ou verticais os dados que contêm. De cada uma, devem constar seu número de ordem, título e legenda.

Ilustrações: até duas figuras (gráficos ou fotos), com tamanho não superior a 6 cm x 9 cm cada. **Gráficos** devem ser encaminhados, de preferência suas fotos. **Fotos** em preto e branco bem contrastadas; eventuais detalhes com setas, números ou letras. Identificar cada ilustração com seu número de ordem, nome do autor e

do artigo, com etiqueta colada no verso e nela marcada na parte superior. Não grampear, nem colar as ilustrações, embalar cada uma em separado. Encaminhar em separado as respectivas legendas. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da editora. Ilustrações em cores podem ser publicadas; dado seu custo elevado, a despesa será de responsabilidade dos autores, assim como o custo por número de tabelas e ilustrações acima dos mencionados e desde que sua publicação seja autorizada pela editora. As fotos não serão devolvidas aos autores. Manter os negativos destas.

Referências: até cerca de 30, restritas à bibliografia essencial ao conteúdo do texto. Numerar consecutivamente as referências na ordem de ocorrência no texto. O padrão de disposição das referências segue as normas do *Index Medicus*.

Artigos: Autor(es) — Título. Periódico, volume: página inicial — página final, ano.

Livros: Autor(es) ou editor(es), título, edição, se não for a primeira; se for o caso, tradutor(es). Cidade, editora, ano, páginas inicial e final.

Capítulos de livros: Autor(es), título, demais dados sobre o livro como no item anterior.

Resumos: Autor(es), título, editora, ano, páginas inicial e final e, entre parênteses, "abstr".

Tese: Autor, título, cidade, ano, páginas inicial e final, nível (mestrado, doutorado,...), instituição.

Endereçar os trabalhos a:

Prof. Dr. José Osmar Cardeal
Rua Borges Lagoa, 873 — cj. 11
04038-031 — São Paulo, SP
E-mail: cardeal@ibm.net

A *Revista Neurociências* teve o seu primeiro número publicado em setembro de 1993 e, desde então, vem sendo editada, de modo regular, quadrimestralmente. Nesse período, contamos com a colaboração de dezenas de autores e de inúmeras pessoas em seu anonimato.

No momento, esperando que os temas agora apresentados possam preencher as expectativas do leitor, desejamos um feliz 2000!

Editor

Considerações Sobre o Tratamento da Esclerose Múltipla

Nilton Amorim de Souza*

Enedina Maria Lobato de Oliveira**

RESUMO

A esclerose múltipla é uma doença do sistema nervoso central de etiologia inflamatória, presumidamente auto-imune e caracterizada pela destruição da mielina. Alguns aspectos do seu tratamento são abordados.

UNITERMOS

Esclerose múltipla, interferon-beta, imunossuppressores, plasmaferese, imunoglobulina.

INTRODUÇÃO

Uma vez estabelecido o diagnóstico de esclerose múltipla (EM), algumas considerações são necessárias, tais como: possibilidades terapêuticas e a subsequente evolução clínica, ambas diretamente relacionadas, atualmente, às novas drogas disponíveis.

Embora não completamente definidos, existem fortes evidências de mecanismos imunológicos na patogênese da doença, o que tem motivado, ao longo dos anos, o uso de drogas imunossupressoras e imunomoduladoras de ação inespecífica, assim como a pesquisa exaustiva de tratamentos mais específicos. Tais tratamentos têm como principal objetivo controlar ou modular a população-alvo de células T auto-reativas, que parece desempenhar um papel importante na fisiopatologia do processo inflamatório-desmielinizante.

A idéia de que a EM é uma doença sem tratamento está mudando progressivamente, com o aparecimento de drogas que influenciam seu curso clínico. Apesar do surgimento de uma assim chamada terapia de “primeira linha”, que nos dá algum alento e conforto, precisamos ter em mente que o tratamento da EM envolve muito mais. Ainda, compete-nos melhorar a qualidade de vida diária, interferindo na incapacidade adquirida, implementando novas técnicas de reabilitação e desenvolvendo drogas ou técnicas que restaurem ou induzam a remielinização de áreas previamente lesadas.

Apesar de ainda estarmos no início da jornada em busca de tratamentos curativos para as doenças auto-imunes, em relação à EM, podemos nos permitir um certo otimismo.

TRATAMENTO DAS EXACERBAÇÕES (SURTOS)

Glicocorticóides

Os glicocorticóides constituem a primeira linha de tratamento para os surtos de esclerose múltipla. Os mecanismos de ação dos glicocorticóides são diversos. Inibem a proliferação de linfócitos T, suprimem a produção e a ativação de citocinas, restauram a barreira hematoencefálica e alteram a transmissão axonal^{1,2}. Foi demonstrado que os glicocorticóides reduzem a expressão de moléculas de adesão na superfície das células mononucleares

* Pós-graduando em Neurologia, Setor de Doenças Neuromusculares da Unifesp – EPM.

** Pós-graduanda em Neurologia, Setor de Doenças Neuromusculares da Unifesp – EPM. Laboratory of Molecular Immunology, Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital – Harvard Medical School.

do sangue e LCR de pacientes com EM³. Os primeiros ensaios clínicos em EM utilizaram não a administração direta de corticóides, mas sim do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Um estudo multicêntrico comparou os resultados do tratamento dos surtos de EM entre o grupo tratado com ACTH e o grupo-placebo⁴, utilizando a escala de Kurtzke para avaliação funcional e do grau de incapacidades neurológicas dos pacientes⁵. A dose utilizada foi de 40 UI IM, duas vezes ao dia, durante 7 dias; 20 UI, duas vezes ao dia, durante 4 dias e de 20 UI, uma vez ao dia, durante 3 dias. O tratamento com ACTH resultou em melhor recuperação.

A metilprednisolona intravenosa (MPIV) constitui, atualmente, a droga de primeira escolha para o tratamento dos surtos, com resultados melhores e mais consistentes em relação ao ACTH^{6,7}. Os resultados do *Optic Neuritis Treatment Trial*⁸ têm sido extrapolados para todos os surtos de EM. Esse estudo demonstrou que um regime de MPIV (1.000 mg/dia, durante 3 dias), seguido de prednisona (1 mg/kg/dia, durante 11 dias), acelerou a recuperação do déficit visual. Entretanto, após 6 semanas não houve diferença significativa na acuidade visual entre os grupos MPIV e placebo. Porém, os resultados mais importantes foram a constatação de que, durante a fase aguda, o tratamento com MPIV (Solumedrol[®]) reduz o risco de desenvolvimento de EM durante um período de 2 anos seguidos à terapia⁹. O risco de ser diagnosticada EM clinicamente definida, durante esse período, foi de 7,5% no grupo MPIV, 14,7% no grupo-prednisona e 16,7% no grupo-placebo. Esse estudo deve ser interpretado sabendo-se que não foi desenhado para avaliar a taxa de recorrência de surtos na EM. Um outro estudo, utilizando ressonância nuclear magnética encefálica (RNM), contrastada com gadolínio, sugeriu que o tratamento com MPIV, seguido por um curso rápido de prednisona oral, reduz o número de lesões novas durante um seguimento de 6 meses (1,5 novas lesões/scan com tratamento vs 2,25 lesões/scan sem tratamento)¹⁰. A metilprednisolona oral tem sido utilizada por alguns clínicos nas exacerbações de EM, devido à facilidade e à redução dos custos de administração. Os dados quanto ao benefício equivalente não foram suficientemente persuasivos^{11,12,13}. Até este momento, a despeito de alguns resultados positivos nesses estudos, a conduta recomendada é a administração intravenosa da metilprednisolona para o tratamento dos surtos de EM, na dose de 1 g/dia, durante três a cinco dias. O tratamento crônico com corticóides (prednisona oral) está contra-indicado, uma vez que não altera a progressão neurológica ou o número de surtos, podendo contribuir para a piora do quadro¹⁴. Alguns efeitos colaterais dos glicocorticóides são: hipertensão

arterial, intolerância à glicose, obesidade, aparência cushingóide, osteoporose, necrose óssea asséptica, catarata, irritabilidade, alterações do humor e insônia.

PREVENÇÃO DOS SURTOS E DA PROGRESSÃO

Interferons

As tentativas iniciais no uso dos interferons em EM foram baseadas em suas propriedades antivirais e na crença de uma infecção viral persistente como causa da doença.

Os primeiros ensaios terapêuticos envolveram administração sistêmica e intratecal de ambos os interferons, alfa e beta. O número de pacientes nesses estudos foi pequeno e os resultados, conflitantes¹⁵. A despeito dos avanços clínicos, os mecanismos de ação do interferon (IFN) na EM ainda não estão plenamente esclarecidos. Sabe-se que o IFN- β inibe a produção de IFN- γ , este último, uma citocina pró-inflamatória com múltiplas funções, incluindo a ativação de macrófagos e linfócitos e o aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície das células endoteliais, responsáveis pela migração de células T para o SNC. Acredita-se que o IFN- β tenha efeito inibitório sobre a proliferação linfocitária e que a apresentação antigênica desvie a produção de citocinas na direção de um perfil antiinflamatório e reduza a migração das células T¹⁶. No modelo murino de encefalite auto-imune experimental (EAE), uma condição inflamatória em camundongos que se assemelha à EM, o IFN- β mostrou-se eficaz, reduzindo a progressão da doença¹⁷.

Interferon- β 1b

Em 1993, dois grandes estudos demonstraram que o interferon- β 1b (IFN- β 1b), uma forma recombinante e modificada do interferon- β humano, reduz a frequência de surtos na EM forma surto-remissiva^{18,19}. Também foi constatada a redução no número e frequência de lesões encefálicas na RNM. O seguimento de quatro a cinco anos dos pacientes recebendo IFN- β 1b mostrou redução na taxa de surtos em um terço dos pacientes, com maior número de pacientes permanecendo livres de surtos por tempo mais prolongado quando comparados com o grupo-placebo. A RNM encefálica seriada revelou aumento do número de lesões no grupo-placebo, porém não significativamente no grupo tratado^{20,21}.

Estudos posteriores comprovaram que o IFN- β 1b, além de diminuir a frequência e a gravidade dos surtos

de EM e de reduzir a atividade da doença na RNM encefálica, também altera a progressão da incapacidade neurológica nas formas surto-remissivas^{18,19,20,21}.

Recentemente, foi demonstrado o efeito benéfico do IFN- β 1b sobre a progressão da incapacidade adquirida nas formas secundariamente progressivas de EM²². Nesse estudo, foram incluídos pacientes com EM, EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) variando de 3,0 a 6,5 e com doença em atividade por dois anos. O tratamento consistiu na administração de oito milhões de UI de IFN- β 1b ou placebo, via subcutânea, em dias alternados, sendo os resultados analisados após dois anos de uso. O tempo decorrido necessário para confirmar deterioração neurológica foi significativamente maior nos pacientes tratados em relação ao placebo. Houve redução de, aproximadamente, 30% na taxa de surtos e redução da necessidade de uso de corticóides e de hospitalizações. Do ponto de vista de neuroimagem, houve redução significativa no volume total de lesões encefálicas nas seqüências ponderadas em T2 à RNM e menor aparecimento de lesões novas.

Em virtude desses resultados, preconiza-se atualmente o uso de IFN- β 1b nas formas secundariamente progressivas de EM, na dose de 8 milhões UI, via subcutânea, em dias alternados. A medicação em geral é segura, com efeitos colaterais transitórios do tipo *flu-like* (febre, mialgias, calafrios, cefaléia e fadiga), reações cutâneas locais, elevação das enzimas hepáticas ou anormalidades na contagem de leucócitos. Em geral, tais efeitos colaterais podem durar até três meses após o início do tratamento. O IFN- β não deve ser usado na gestação.

Interferon- β 1a

O interferon- β 1a difere do interferon- β 1b pela substituição de um único resíduo de aminoácido e por ser glicosilado²³.

Diversos estudos foram realizados utilizando-se o IFN- β 1a em doses variadas, cuja eficácia clínica ficou demonstrada pela redução da frequência e gravidade dos surtos. Os estudos iniciais com doses de 6 milhões de UI semanais detectaram redução da taxa de surtos em, aproximadamente, 30%²⁴. Novos estudos foram realizados utilizando-se doses progressivamente maiores, com 3 e 9 M milhões UI, 3 vezes por semana. O estudo PRISMS utilizou doses de 6 MUI (22 μ g) ou 12 MUI (44 μ g) ou placebo, por via subcutânea, 3 vezes por semana, durante 2 anos²⁵. O número de surtos foi significativamente inferior no primeiro e no segundo ano com as duas doses de interferon em relação ao grupo-placebo (redução de 37% após 1 ano e 32% após 2 anos

com 12 MUI e de 33% e de 29% com 6 MUI, respectivamente). O intervalo para aparecimento do primeiro surto, após o início da medicação, foi mais prolongado em relação ao placebo e houve redução dos surtos moderados e graves, assim como do número médio de lesões ativas verificadas à RNM encefálica. Atualmente, recomendam-se doses maiores de IFN- β 1a para as formas surto-remissivas de EM.

Acetato de glatiramer

Trata-se de uma mistura de peptídeos randomizados de quatro aminoácidos, L-alanina, L-lisina, L-tirosina e L-ácido glutâmico²³. O mecanismo de ação exato é desconhecido. Parece haver reação cruzada com a proteína básica de mielina (MBP). O tratamento prévio com acetato de glatiramer diminui a incidência e a gravidade da encefalite auto-imune experimental. Os mecanismos postulados incluem dessensibilização, aumento da produção de células T supressoras antígeno-específicas, inibição das células T efetoras MBP-específicas e competição com o sítio de ligação do antígeno da classe II do MHC (complexo maior de histocompatibilidade)^{26,27}.

O acetato de glatiramer foi utilizado em um estudo de 252 pacientes com EM forma surto-remissiva (EDSS entre 0,0 a 5,0), divididos em grupos placebo e tratamento. A dose foi de 20 mg diariamente, via subcutânea. Houve redução de 30% na taxa anual de surtos no grupo tratado em relação ao placebo^{26,27}. Uma extensão do estudo demonstra que o efeito favorável sobre os surtos persiste²⁸. A droga é bem tolerada, com leves sintomas sistêmicos consistindo em *flushing*, sensação de opressão torácica, palpitações, ansiedade e dispnéia, ocorrendo em 15% dos pacientes. Não foram observadas alterações hematológicas ou bioquímicas e as reações no local da injeção são leves. Não deve ser usado na gestação.

Imunossupressores

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante que interfere na síntese e função do DNA. Tem a capacidade de reverter o curso da EAE quando administrada antes ou logo após o início dos sintomas²⁹. Diversos estudos foram realizados em EM formas surto-remissivas e progressivas, sem evidência clara de sua eficácia terapêutica^{30,31,32}. Existem protocolos atuais que utilizam a ciclofosfamida em pulsos mensais nas formas progressivas de EM. A dose preconizada é de 600 a 1.200 mg/m² de superfície corpórea IV, administrados mensalmente, sendo que alguns associam dose prévia de metil-

prednisolona IV³³. A ciclofosfamida parecer alterar o perfil da resposta imunológica na EM, reduzindo a produção de interleucinas amplificadoras da resposta inflamatória, especialmente interleucina 12³³. A toxicidade da ciclofosfamida, a longo prazo, limita sua utilização crônica, incluindo-se a ocorrência de neoplasia de bexiga e leucemias, além de efeitos colaterais secundários: cistite hemorrágica, amenorréia, oligospermia, alopecia e susceptibilidade a infecções³⁴.

Mitoxantrona

Trata-se de um agente antineoplásico com potente efeito imunomodulador, suprimindo a imunidade mediada pelas células T e B.

Os estudos realizados, até o momento, têm demonstrado supressão sobre a atividade da doença, tanto nas formas surto-remissivas quanto secundariamente progressivas, medidas em parâmetros clínicos e à RNM encefálica^{35,36,37}. Observou-se redução na taxa de surtos e na progressão da incapacidade neurológica, medida pelo EDSS, na ausência de efeitos tóxicos graves em relação a outros imunossupressores. A cardiotoxicidade é o efeito colateral mais grave, podendo ser dose-dependente e cumulativo, o que limita o uso crônico da medicação. Novos estudos estão em andamento no sentido de obter conclusões mais precisas.

Outros agentes

Imunoglobulina

Constitui-se em um *pool* de IgG humana com diversas propriedades imunorreguladoras.

Os estudos sobre o uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV) nas formas surto-remissivas de EM têm demonstrado resultados favoráveis. IGIV na dose de 150 a 200 mg/kg em dose única mensal, durante 2 anos, mostrou-se eficaz em reduzir a taxa de surtos (em torno de 50%) e a gravidade dos mesmos, porém com discreta interferência sobre o EDSS³⁸. Estudos utilizando doses maiores têm apresentado resultados controversos quanto à redução das lesões encefálicas ativas à RNM ou à evolução clínica^{39,40}.

Até o momento, não há consenso para o uso de IGIV de forma rotineira na prática clínica com base nos estudos disponíveis.

Plasmaferese

A plasmaferese (PF) é um recurso terapêutico já reconhecido e eficaz em algumas doenças neurológicas

de caráter imunológico, como a síndrome de Guillain e Barré e a *miastenia gravis*. No caso da EM, vários estudos têm sido realizados cujos resultados parecem apontar para um efeito benéfico sobre a doença.

Vamvakas e Weinshenker⁴¹, após a realização de metaanálise sobre o uso da PF nas formas progressivas de EM, concluíram haver diminuição na incapacidade adquirida. Entretanto, a análise foi prejudicada devido à interferência de diversos fatores, como o uso prévio de imunossupressores nos casos e controles, diferenças entre os diversos protocolos de PF e inclusão de formas clínicas primárias e, secundariamente, progressivas na maioria dos estudos.

Até o momento, não há consenso sobre o uso da PF nas formas progressivas de EM.

Na forma surto-remissiva, a PF tem sido usada para tratamento dos surtos corticóide-resistentes^{42,43}. Rodriguez *et al.*⁴³ demonstraram resposta dramaticamente favorável em surtos de EM não responsivos a corticosteróides, tratados com seis a nove sessões de PF em dias alternados, sem uso concomitante de imunossupressores. Estudos randomizados duplo-cegos encontram-se em andamento para confirmar os resultados.

CONCLUSÃO

Ainda distantes de uma abordagem curativa, os avanços recentes permitem oferecer tratamento relativamente efetivo para os portadores de esclerose múltipla. Pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa é o procedimento estabelecido para tratamento das exacerbações, seguida ou não de um período curto de prednisona oral em doses decrescentes. A forma surto-remissiva, em nosso meio, tem sido tratada preferencialmente com interferon, embora em outros centros a droga de primeira escolha seja o acetato de glatiramer. Não há comparação formal entre os interferons e o acetato de glatiramer para conclusões mais precisas sobre suas eficácias relativas. As formas secundariamente progressivas parecem beneficiar-se do tratamento com INF- β 1b, enquanto que os quadros primariamente progressivos devem ser tratados com ciclofosfamida.

Sem dúvida, os estudos laboratoriais e os modelos experimentais contribuem para que as fronteiras terapêuticas se ampliem. Novos agentes que visam controlar fases específicas da resposta imunológica, tais como expressão de moléculas de adesão, de moléculas coestimulatórias, adesão e migração linfocitária e produção de citocinas, estão em diferentes fases de investigação clinicolaboratorial. No entanto, as perspectivas a longo prazo são alentadoras.

SUMMARY**Treatment of multiple sclerosis: general aspects**

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory immuno-mediated demyelinating disease of the central nervous system, and currently one of the most common disabling neurologic disease of young people. We discuss some recent developments in its therapy.

KEYWORDS

Multiple sclerosis, interferon-beta, imunossuppressors, plasmaferese, imunoglobulin.

Referências

- Pachner AR. Immunosuppressive therapy. Targeting the auto-antigen in neurologic disease. *Adv Neuroimmunology*, 4:3-10, 1997.
- Weinstock-Guttman B, Cohen JA. Emerging therapies for multiple sclerosis. *Neurologist*, 2:342-55, 1996.
- Elovaara I, Lalla M, Spare E, Lehtimäki T, Dastidar P. Methylprednisolone reduces adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid in patients with MS. *Neurology*, 51:1703-1708, 1998.
- Rose AS, Namerow NS, Kuzma JW *et al*. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. *Neurology*, 20:1-59, 1970.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: the Extended Disability Status Scale. *Neurology*, 33:1444-1452, 1983.
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DAS. A double-blind, controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. I: clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50:511-16, 1987.
- Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG *et al*. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48:157-9, 1985.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM *et al*. A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*, 326:581-8, 1992.
- Beck RW, Cleary PA, Trobe JD *et al*. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 329:1764-9, 1993.
- Smith ME, Stone LA, Alberts PS *et al*. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol*, 33:480-6, 1993.
- Barnes D, Hughes RA, Morris RW *et al*. Randomized trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet*, 349:902-6, 1997.
- Alam SM, Kyriakides T, Lawden M *et al*. Methylprednisolone in multiple sclerosis. A comparison of oral and intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56:1219-20, 1993.
- Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology*, 51:529-534, 1998.
- Miller JHD, Vas CJ, Noronha MJ, Liversedge LA, Rawson MD. Long-term treatment of multiple sclerosis with corticotrophin. *Lancet*, 2:429-31, 1967.
- Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R *et al*. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alpha-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 44:406-13, 1994.
- Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology*, 51:682-689, 1998.
- Yu M, Nishiyama A, Trapp BD, Tuohy VK. Interferon-b inhibits progression of relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 64:91-100, 1996.
- IFN- β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43:655-661, 1993.
- Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study Group, IFN- β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analyses results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43:662-667, 1993.
- Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology*, 46:12-18, 1996.
- IFN- β Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1 a in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of randomised controlled trial. *Neurology*, 45:1277-1285, 1995.
- European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 352:1491-1497, 1998.
- Bashir K, Whitaker JN. Current immunotherapy in multiple sclerosis. *Immunol. Cell Biol*, 76:55-64, 1998.
- Jacobs L, Cookfair D, Rudick R *et al*. Intramuscular interferon beta-1 a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 39:194-285, 1996.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon Beta-1 a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1 a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet*, 352:1498-1504, 1998.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA *et al*. Copolymer-1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *The Copolymer-1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology*, 45:1268-76, 1995.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle E *et al*. A pilot trial of Cop-1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 317:408-14, 1987.
- Johnson KM, Brooks BR, Cohen JA *et al*. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology*, 50:701-708, 1998.
- Becker CC, Gidal BE, Fleming JO. Immunotherapy in multiple sclerosis, part 2. *Am J Health-Syst Pharm*, 52:2105-20, 1995.
- Hauser SL, Dawson DM, Lerich JR *et al*. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomised three-arm study of high dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH. *N Engl J Med*, 308:173-80, 1983.
- The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian Cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 337:442-6, 1991.
- Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ *et al*. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology*, 43:910-18, 1993.
- Takashima H, Smith DR, Fukaura H, Khoury S, Hafler DA, Weiner HL. Pulse cyclophosphamide plus methylprednisolone induces myelin-antigen-specific IL-4-secreting T cells in multiple sclerosis patients. *Clin Immunol Immunopathol*, 88:28-34, 1998.

34. Schlupe M, Bogousslavsky J. Emerging treatments in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 38:216-221, 1997.
35. Edan G, Miller DH, Clanet M *et al*. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:112-118, 1997.
36. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzili C *et al*. Randomised placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24 month clinical and MRI outcome. *J Neurol*, 244:153-534, 1997.
37. Hartung HP, Gonsette R and the MIMS Study Group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomised, observer-blind, european phase III multicentre study: clinical results. *Multiple Sclerosis*, 4:325, 1998.
38. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S *et al*. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet*, 349:589-593, 1997.
39. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV *et al*. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*, 50:1273-1281, 1998.
40. Achiron A, Gabbay U, Gilad R *et al*. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. *Neurology*, 50:398-402, 1998.
41. Vamvakas E, Weinshenker B. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apheresis*, 10:163-170, 1995.
42. Weiner HL, Dau PC, Khatri O *et al*. Double-blind study of true vs. Sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*, 39:1143-1149, 1989.
43. Rodriguez M, Karnes J, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology*, 43:1100-1104, 1993.

Endereço para correspondência:

Dr. Nilton A. Souza
Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: newas@opus.com.br

Abordagem Fisioterapêutica nas Manifestações Neurológicas Decorrentes do Alcoolismo*

Mônica Lavado Moreira**

Sissy Veloso Fontes***

Tatiana Ferraiol Almeida****

Marcia Maiumi Fukujima*****

RESUMO

O espectro de comprometimento orgânico pelo álcool varia amplamente, sendo seu consumo responsável por distúrbios no sistema nervoso central (ambliopia tabaco-álcool, degeneração cerebelar alcoólica, encefalopatia hepática, encefalopatia de Marchiafava-Bignami, encefalopatia de Wernicke, mielínólise pontina, psicose de Korsakoff) e periférico (neuropatias periféricas), dentre outras. A doença alcoolismo deve ser tratada por equipe multidisciplinar, pois os sinais e os sintomas clínicos são bastante variáveis. Nas instituições de assistência ao alcoólatra visitadas, não foram encontrados profissionais fisioterapeutas, fazendo parte da equipe multidisciplinar. Este estudo conclui que a fisioterapia, pelos seus diversos recursos terapêuticos pode, quando ministrada por fisioterapeuta especializado, prevenir, minimizar e tratar diversas manifestações físicas que esta doença pode acarretar, de modo a colaborar com a reabilitação integral e integrada desses enfermos.

UNITERMOS

Fisioterapia, alcoolismo, instituições especializadas.

INTRODUÇÃO

Em 1945, Elvin M. Jellinek, psicólogo norte-americano, identificou o alcoolismo como doença, sendo esta reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) somente dois anos mais tarde¹.

Tanto a identificação como o tratamento de distúrbios relacionados ao uso crônico do álcool são de responsabilidade de vários profissionais da área da saúde, dentre eles médicos, enfermeiros, psicólogos, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas e outros. No entanto, na maioria das vezes, não se suspeita de que muitos desses distúrbios possam estar relacionados diretamente ao uso do álcool, ou são eles diagnosticados quando danos orgânicos extensos e irreversíveis já ocorreram^{1,2,3}. Sendo assim, o diagnóstico clínico deve ser realizado o mais precocemente possível, pois além dos danos causados por essa doença, sabemos que, em nosso meio, há elevada incidência de alcoólatras, o que acarreta elevado ônus socioeconômico em países desenvolvidos ou emergentes^{1,2,3,4,5,6}. Os profissionais da área da saúde devem estar alertas quanto a esses pacientes, para que sejam tratados na fase inicial da doença, de modo a prevenir danos permanentes e distúrbios psicossociais graves^{1,7,8}.

OBJETIVO

Identificar o papel do fisioterapeuta na diagnose e no tratamento preventivo e/ou curativo de pacientes alcoólatras com comprometimento neurológico, em instituições especializadas nesse tipo de atendimento.

MÉTODO

Pesquisa bibliográfica e de campo. Foram visitadas cinco instituições paulistanas de atendimento ao alcoólatra (Clínica Psiquiátrica Charcot S.A., Programa de Orientação e Atendimento a Dependentes Químicos – PROAD,

* Trabalho realizado na Universidade Bandeirante de São Paulo – Uniban
 ** Fisioterapeuta graduada pela Uniban
 *** Educadora física, fisioterapeuta e docente da Uniban e da Unisanta
 **** Fisioterapeuta e docente da Uniban
 ***** Neurologista e docente da Uniban e da Unisanta

QUADRO 1

Recursos fisioterapêuticos aplicados para as principais manifestações clínicas do alcoolismo^{9,10,11,12,13,14,15}

<i>Doença</i>	<i>Sinais e sintomas</i>	<i>Recursos fisioterapêuticos</i>
Degeneração cerebelar alcoólica	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de equilíbrio • Marcha anormal • Ataxia (mais pronunciada nos membros inferiores) • Alteração do tônus • Hiporreflexia profunda • Nistagmo • Disartria 	<ul style="list-style-type: none"> • Cinesioterapia ativa assistida, ativa e resistida ritmada priorizando a coordenação motora temporoespacial • Orientações ao paciente e cuidadores quanto às atividades de vida diária e de vida prática
Encefalopatia hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração do nível de consciência • Distúrbio do sono • Apatia • Marcha atáxica • Hipertonia • Paraplegia ou paresia • Bradicinesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulação sensorial • Massoterapia • Técnicas de relaxamento • Cinesioterapia passiva, ativa assistida, ativa ou resistida ritmada priorizando a coordenação motora temporoespacial
Encefalopatia de Wernicke	<ul style="list-style-type: none"> • Postura e marcha anormais • Ataxia • Confusão mental 	<ul style="list-style-type: none"> • Cinesioterapia ativa assistida, ativa ou resistida ritmada priorizando a coordenação motora temporoespacial
Encefalopatia de Marchiafava-Bignami	<ul style="list-style-type: none"> • Retardo no início da ação motora • Déficit de memória • Desorientação temporal e espacial • Agitação • Confusão mental, alucinação visual 	<ul style="list-style-type: none"> • Cinesioterapia ativa assistida ou ativa com estratégias de execução cognitivo-motoras, priorizando pistas mnemônicas (memória operacional) • Orientações ao paciente e cuidadores quanto à ambientação domiciliar e à rotina temporal para a execução das atividades de vida diária e prática • Técnicas de relaxamento • Massoterapia
Mielinólise pontina	<ul style="list-style-type: none"> • Paresia dos músculos da face • Tetraparesia, podendo evoluir para tetraplegia flácida e até para postura descerebrada • Arreflexia • Confusão mental 	<ul style="list-style-type: none"> • Exercícios de mímica facial com ou sem auxílio da crioterapia, <i>tapping</i> ou estimulação elétrica funcional • Cinesioterapia passiva, ativa assistida, ativa ou resistida
Psicose de Korsakoff	<ul style="list-style-type: none"> • Desordem das funções mnemônicas • Ataxia • Nistagmo 	<ul style="list-style-type: none"> • Cinesioterapia ativa assistida, ativa ou resistida com estratégias de execução cognitivo-motoras, priorizando pistas mnemônicas (memória operacional) e ritmada, priorizando a coordenação motora temporoespacial
Neuropatia periférica por álcool	<ul style="list-style-type: none"> • Disestesias • Paresia • Alteração do reflexo tendíneo • Hipo ou atrofia muscular • Edema 	<ul style="list-style-type: none"> • Cinesioterapia ativa assistida, ativa ou resistida • Estimulação sensitiva por variáveis térmicas (frio e calor), de peso e de textura; <i>tapping</i>; escovação; percussão; <i>placing</i> • Drenagem linfática (técnica de massoterapia, enfaixamentos, banhos de contraste de temperaturas e orientações quanto a posicionamentos de drenagem linfática)

Alcoólicos Anônimos – AA, Al-Anon e Alateen) e entrevistados os seguintes profissionais desses serviços: três médicos (dois psiquiatras e um clínico geral), um psicólogo, dois terapeutas ocupacionais e um assistente social.

RESULTADOS

As instituições foram classificadas segundo o tipo de assistência prestada.

A clínica psiquiátrica Charcot S.A. e a PROAD possuem equipe multidisciplinar que ministram tratamento especializado, inclusive com internação (leitos particulares e conveniados com o Serviço Único de Saúde – SUS); o AA, o Al-Anon e o Alateen possuem grupos de auto-ajuda coordenados por profissionais especializados.

O profissional fisioterapeuta não foi encontrado compondo as equipes multiprofissionais, em nenhuma das instituições visitadas.

Os problemas psicossociais que o paciente e seus familiares enfrentam devido a essa doença são extremamente graves.

Os recursos terapêuticos utilizados pela fisioterapia sugeridos, nesta pesquisa, são apresentados no quadro 1, segundo os sinais e sintomas apresentados nas principais manifestações neurológicas do alcoólatra.

DISCUSSÃO

Observamos que a atuação do fisioterapeuta junto a essas equipes é de grande relevância, devido aos inúmeros déficits neurosensomotores que os pacientes alcoólatras podem apresentar.

Os problemas de ordem psicossocial fazem com que haja a necessidade de profissionais variados, atuando conjuntamente, não apenas em suas respectivas especialidades, como também no processo de inclusão social desses pacientes.

Os recursos terapêuticos da fisioterapia indicados no quadro 1 foram selecionados na literatura e sugeridos visando à prevenção, à minimização ou ao tratamento dos déficits que podem ocorrer em quaisquer das doenças listadas causadas pelo alcoolismo. Tais recursos podem ser utilizados de forma isolada ou combinada e devem ser ministrados segundo a necessidade individual de cada caso. Quem prescreve e ministra tais recursos é o profissional fisioterapeuta, especializado nesse tipo de terapêutica e atendimento.

CONCLUSÃO

Concluimos que o profissional fisioterapeuta não vem sendo utilizado em nenhuma das instituições visitadas e este deve fazer parte da equipe multidisciplinar que presta assistência tanto a esses doentes como aos seus familiares. O fisioterapeuta, além de tratar seqüelas neuromotoras, é mediador do processo de inclusão social de pacientes, o que o torna um profissional de grande valia nessas instituições de assistência aos alcoólatras.

SUMMARY

Physiotherapy management in neurologic manifestations of alcoholism
There are many clinical manifestations of chronic alcohol consumption, specially in nervous system: tobacco alcohol ambliopia, cerebellar degeneration, hepatic encephalopathy, Wernicke encephalopathy, peripheral neuropathy and others. We visited five Brazilian institutions that care for chronic alcoholists and found that there is no physical therapist in these institutions. We identify the function of these professionals in specific treatments and found that they are needed to compound the therapeutic group, so they could help the patient to achieve a global rehabilitation.

KEYWORDS

Physiotherapy, alcoholism, alcoholism institutions.

Referências

- Fortes JRA, Cardo WN. In: Alcoolismo: diagnóstico e tratamento. Ed. Sarvier, São Paulo, 1991.
- Ramos SP, Bertolote JP. In: Alcoolismo hoje. Ed. Artes Médicas Sul Ltda., Porto Alegre, 1997.
- Gitlow S, Peyser H. In: Alcoolismo: um guia prático de tratamento. Ed. Artes Médicas Sul Ltda., Porto Alegre, 1991.
- Hirata ES, Almeida OP, Funari RR, Klein EL. Alcoholism in a geriatric outpatients clinic of São Paulo-Brasil. *Int Psychogeriatric*, 9(1):95-103, 1997.
- Chaieb JÁ, Castellarian C. Smoking associated with alcoholism: introduction to the major human dependencies. *Rev Saúde Pública*, 32(3):246-54, 1998.
- Reid MC, Fiellin DA, Oconnor PG. Hazardous and harmful alcohol consumption in primary care. *Arch Intern Med*, 159(15):1681-9, 1999.
- Foster JH, Powel JE, Marshall EJ, Peters TJ. Quality of life in alcohol-dependent subjects: a review. *Qual Life Res*, 8(3):255-61, 1999.
- Marino A, Costa R. Alcoholism – Aspects of its pharmacology, clinical picture and therapy. *Recenti Prog Med*, 84(10):709-21, 1993.
- Benjamin K. Doenças neurológicas e do comportamento. In: Wyngaardeen JB, Smith LH. *Cecil – Tratado de medicina interna*. Ed. Interamericana, Rio de Janeiro, 1984, p. 2048-2054.
- Sherlock S. In: Doenças do fígado e do sistema biliar. Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1990.
- Prante AJ, Castellano FFJ. In: *Álcool e aparelho locomotor*. *Rev Bras Reum*, 31:79-85, 1991.
- Ehrenreich H, Mangholz A, Scmitt M, Lieder P, Völkel W, Rüter E, Poser W. OLITA: an alternative in the treatment of therapy-resistant chronic alcoholics – First evaluation of a new approach. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241(1):51-4, 1997.

13. Niederhauser HU, Schoch HK. The alcoholic patient in rehabilitation. *Ther Umsch*, 47(5):405-11, 1990.
14. Edwards S. In: *Neurological physiotherapy – A problem-solving approach*. Churchill Livingstone, New York, 1996.
15. Nieda KV, Michlovitz SL. Cryotherapy. In: Michlovitz SL. *Thermal agents in rehabilitation*. F.A. Davis Company, Philadelphia, 1996.

Endereço para correspondência:

Marcia Maiumi Fukujima
Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: maiumi@sti.com.br/sissyfontes@sti.com.br

Drogas e Sistema Nervoso Periférico

I - Neuropatias Tóxicas Induzidas por Drogas

Roger Gomes Reis*

Acary Souza Bulle Oliveira**

RESUMO

Continuamente aumenta nosso conhecimento sobre os mecanismos patofisiológicos das várias doenças e aumenta o número das drogas que podem ser usadas para tratá-las. Entretanto, muitas das drogas para o tratamento de doenças clínicas, incluindo as neurológicas, podem causar toxicidade sistêmica e disfunção neurológica.

Os autores apresentam uma revisão da toxicidade sobre o sistema nervoso periférico induzida pelas diversas drogas em uso corrente.

UNITERMOS

Neuropatia periférica, toxicidade, drogas.

Os mecanismos bioquímicos e patofisiológicos da maioria das neuropatias tóxicas permanecem pouco estabelecidos. Representam axonopatias ou neuropatias, havendo poucas drogas de uso clínico que afetam primariamente as células de Schwann e a bainha de mielina.

A **axonopatia distal** é a reação morfológica mais comum do sistema nervoso periférico (SNP) às toxinas. As anormalidades metabólicas iniciam-se nos segmentos mais distais dos axônios periféricos de maior calibre e mais longos, mas o processo tende a ser multifocal e difuso. A progressão das alterações bioquímicas e morfológicas até o corpo celular é multifocal e não num *continuum*; assim, o termo *neuropatia dying back* deve ser apropriadamente substituído por axonopatia distal.

Intoxicações com níveis baixos de exposição, inicialmente, produzem doença subclínica, com sinais e sintomas sutis, e as alterações bioquímicas precedem a degeneração das fibras. Intoxicações com níveis elevados ou aquelas causadas por drogas capazes de interromper bruscamente o transporte axonal rápido resultam em doença clínica aguda ou subaguda. Nesses casos, pode ocorrer precocemente cromatólise dos corpos celulares e a degeneração axonal periférica assemelhar-se à degeneração walleriana, com degradação da bainha de mielina e desmielinização secundária. Contudo, as células de Schwann e suas lâminas basais podem manter-se íntegras e facilitar os fenômenos regenerativos, uma vez removidos os insultos tóxicos. Se o grau de cromatólise é, todavia, muito intenso, os fenômenos regenerativos são impedidos por proliferação astrogliar, e a recuperação clínica pode ser mínima.

Os efeitos tóxicos podem iniciar-se diretamente no corpo celular do neurônio, aplicando-se o termo **neuronopatias**, e estenderem-se periféricamente como degeneração walleriana. A intoxicação com doses excessivas de piridoxina é o paradigma desse tipo de neurotoxicidade. Os neurônios dos gânglios das raízes dorsais e do gânglio de Gasser parecem ser particularmente sensíveis, devido às características próprias dos vasos (maior fenestração) e menor eficiência da barreira hemato-nervosa. O déficit neurológico pode ser permanente, pois à perda celular, segue-se a proliferação glial. Nas neuropatias tóxicas sensitivas, o envolvimento mais intenso da sensibilidade proprioceptiva correlaciona-se, patologicamente, com o maior envolvimento dos corpos celulares das fibras de maior calibre, embora as razões para tal seletividade sejam pouco conhecidas.

* Médico estagiário do Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Unifesp-EPM.

** Doutor em Neurologia e chefe do Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Unifesp-EPM.

Poucas drogas afetam diretamente as células de Schwann ou a bainha de mielina. A diferenciação com a desmielinização secundária das axonopatias nem sempre é clara, e essa dificuldade pode explicar a natureza “desmielinizante” descrita em muitas das neuropatias tóxicas. Tanto a desmielinização primária quanto a secundária podem envolver a desmielinização paranodal ou internodal e os fenômenos de remielinização. As características mais favoráveis à desmielinização secundária das axonopatias seriam a predominância em axônios de menor calibre e a redução do diâmetro axonal, em internodos prévios, relativamente ao número de lamelas de mielina.

Clínica e patologicamente, as neuropatias tóxicas induzidas por drogas de uso terapêutico são classificadas como se segue (Tabela 1):

- Neuropatias axonais sensitivo-motoras ou de predomínio sensitivo
- Neuropatias axonais de predomínio motor
- Neuronopatias sensitivas
- Neuropatias desmielinizantes sensitivo-motoras ou de predomínio motor

NEUROPATIAS AXONAIS SENSITIVO-MOTORAS OU DE PREDOMÍNIO SENSITIVO

Amitriptilina¹

Casos isolados de polineuropatia sensitivo-motora ou de predomínio sensitivo, de tipo axonal (pelo estudo eletroneuromiográfico), seguiram-se à ingestão de doses maciças.

Cloranfenicol²

Pode, raramente, causar neurite óptica e polineuropatia de predomínio sensitivo, especialmente em crianças, desaparecendo com a suspensão do tratamento.

Cloroquina^{3,4,5}

Esse composto 4-aminoquinolínico e seus derivados causam principalmente miotoxicidade. Permanece em

TABELA 1

Neuropatias tóxicas induzidas por drogas de uso terapêutico – classificação clínica e patológica

I – Neuropatias axonais sensitivo-motoras ou de predomínio sensitivo:

Amitriptilina	Isoniazida
Cloranfenicol	Lítio
Cloroquina	Metronidazol
Colchicina	Nitrofurantoína
Dissulfiram	Nucleosídeos anti-retrovirais
Docetaxel	Ouro
Etambutol	Paclitaxel
Fenitoína	Vincristina e alcalóides da <i>Vinca</i>

II – Neuropatias axonais de predomínio motor:

Dapsona	Vincristina e alcalóides da <i>Vinca</i>
Dissulfiram	Ouro
Nitrofurantoína	

III – Neuronopatias sensitivas:

Cisplatina	Talidomida
Piridoxina	

IV – Neuropatias desmielinizantes sensitivo-motoras ou de predomínio motor:

Amiodarona	Perexileno
Citosina arabinosídeo	

uso no tratamento da malária e em certas condições reumatológicas ou dermatológicas como o lúpus discóide. Um componente neuropático menos intenso é comum na sua neurotoxicidade. Cardiomiotoxicidade pode ser outra manifestação. Paresia de predomínio proximal e, nos casos de exposição muito prolongada, dos músculos do tronco, extensores cervicais e faciais, associa-se precocemente com arreflexia, embora o envolvimento sensitivo seja clinicamente mínimo. Os achados eletroneuromiográficos mostram, associadamente ao componente miopático, uma redução leve do número de unidades motoras e potenciais polifásicos de duração aumentada nos músculos distais. A principal alteração patológica é muscular. Biópsias de nervo sural têm demonstrado achados aparentemente díspares, evidenciando primariamente a degeneração axonal ou a desmielinização segmentar e a remielinização. Inclusões laminares densas, semelhantes àquelas observadas na neurotoxicidade pela amiodarona, são encontradas nas células perineurais, nos perícitos capilares e nas células de Schwann.

Colchicina^{6,7}

A colchicina, assim com os alcalóides da *Vinca*, liga-se à tubulina e interfere no transporte axonal. A neurotoxicidade é também menos importante que os efeitos sobre o músculo e é facilitada pela presença de insuficiência renal. Predominam achados sensitivos leves e hiporreflexia distal, embora nos casos de exposição muito crônica some-se a esse quadro, a atrofia distal, principalmente dos membros inferiores. Biópsias de nervo sural têm consistentemente mostrado degeneração axonal, predominando nas fibras de grosso calibre.

Dissulfiram^{8,9}

A maioria dos casos descritos deve-se ao uso prolongado e acima da dose usual de 200 mg/dia. Predominam sinais e sintomas sensitivos, com paresia distal leve. Foi descrito o envolvimento seletivo de fibras de grande calibre, mas nos casos crônicos, há o comprometimento tanto de axônios amielínicos quanto mielinizados. A metabolização da droga produz dissulfídeo de carbono, o qual parece ser o principal responsável por sua neurotoxicidade, havendo semelhanças clínicas e patológicas (a deposição de neurofilamentos) com a neuropatia produzida por aquela substância. A degeneração axonal representa o achado histopatológico mais comum, com acúmulo neurofilamentar. Foram descritos casos isolados de desmielinização segmentar com envolvimento clínico predominantemente motor.

Etambutol¹⁰

Idade avançada e doses acima de 20 mg/kg/dia parecem ser os principais fatores predisponentes à sua leve neurotoxicidade periférica, sendo mais comum a neuropatia óptica. Predominam sinais e sintomas sensitivos que afetam, preferencialmente, a sensibilidade proprioceptiva.

Fenitoína^{11,12}

Produz polineuropatia após uso prolongado, geralmente superior a cinco anos, e usualmente com níveis séricos mantidos acima do nível terapêutico. A polineuropatia é leve, com arreflexia, parestesias e déficit sensitivo discreto ao exame clínico objetivo, que afeta principalmente a sensibilidade profunda. Ramirez *et al.*¹² reportaram os achados de biópsias do nervo sural em um caso com uso superior a 30 anos e encontraram degeneração axonal com desmielinização segmentar secundária.

Hidralazina¹³

Raramente causa polineuropatia e os casos descritos caracterizam-se por síndrome sensitivo-motora reversível com a suspensão da droga. Não há modelos animais e são poucos os estudos morfológicos detalhados. A neuropatia desenvolve-se com o uso prolongado e sugere-se que seu efeito tóxico esteja relacionado à deficiência de piridoxina. À semelhança da isoniazida e de outros compostos carbonílicos, combina-se com o piridoxal fosfato para formar hidrazonas estáveis e é, assim, inibidora da piridoxal-cinase.

Isoniazida^{14,15,16}

Seus efeitos neurotóxicos sobre o SNP devem-se à sua interferência sobre o metabolismo da piridoxina. A droga inibe a piridoxal-cinase, enzima que fosforiliza o precursor piridoxal, tornando-o uma coenzima ativa. Parece ainda combinar-se à piridoxina, formando isonicotinil-hidrazina e aumentando sua eliminação. É metabolizada principalmente por acetilação hepática e alguns indivíduos são, por herança autossômica recessiva, acetiladores lentos da droga e estão mais suscetíveis à sua neurotoxicidade. Idade avançada e desnutrição são outros fatores de risco. A despeito desses, a toxicidade é dose-dependente, ocorrendo em cerca de 2% dos pacientes recebendo doses acima de 3 a 5 mg/kg/dia e, geralmente, após 6 meses de uso. Os

sintomas iniciais mais comuns são parestesias distais nos membros inferiores, embora possam iniciar-se pelos superiores. O acometimento das modalidades de sensibilidade superficial é mais intenso. Mialgias e câimbras são bastante comuns e seu aparecimento usualmente prenuncia o desenvolvimento de arreflexia e fraqueza. Se a droga não é interrompida nessa fase, segue-se atrofia distal.

Biópsias de nervo sural mostram degeneração de axônios amielinizados e mielínicos. O evento primário que desencadeia a neuropatia é especulativo, pois o papel das enzimas dependentes do piridoxal fosfato no metabolismo axonal é pouco conhecido.

Lítio¹⁷

Os casos descritos de polineuropatia pelo lítio ocorreram com concentração sérica acima de 2,0 mEq/l, causados ou por ingestão de doses altas ou desencadeados por fatores farmacocinéticos adversos, como insuficiência renal ou uso de drogas que interfiram em sua eliminação, entre as quais os diuréticos tiazídicos e a indometacina. Não parece causar neurotoxicidade periférica em doses terapêuticas usuais. O quadro é de uma polineuropatia axonal sensitivo-motora de gravidade variável e dependente da dose, reversível em semanas, sendo mais grave a toxicidade sobre o sistema nervoso central.

Metronidazol^{18,19}

Parestesias e disestesias dolorosas iniciam o quadro de uma polineuropatia de predomínio sensitivo. A maioria dos casos seguiu-se ao uso prolongado e parenteral para tratamento de infecções anaeróbicas graves. Biópsias de nervo sural mostraram degeneração axonal com desmielinização segmentar secundária que afeta, principalmente, as fibras de grosso calibre.

Nitrofurantoína^{20,21}

Embora a polineuropatia ocorra em indivíduos previamente saudáveis, a insuficiência renal, a idade avançada e a polineuropatia diabética subclínica são importantes fatores predisponentes à sua neurotoxicidade periférica. O mecanismo permanece especulativo, mas parece estar relacionado à capacidade dos nitrofuranos em inibir a oxidação do piruvato.

A maioria dos casos segue-se ao uso prolongado, como na quimioprofilaxia de infecções do trato urinário, mas pode manifestar-se já na primeira semana de trata-

mento. O início pode, portanto, ser agudo. A síndrome clínica é, na maioria das vezes, sensitivo-motora, mas há casos de predomínio motor. Os achados neurofisiológicos indicam axonopatia. Os estudos em modelos animais e os achados em um caso necropsiado confirmam degeneração axonal de grau variável e, às vezes, associando-se à cromatólise nos gânglios das raízes dorsais e corno anterior.

Nucleosídeos anti-retrovirais^{22,23,24,25,26}

A neurotoxicidade periférica é freqüentemente dose-limitante, causando neuropatia de predomínio sensitivo e, usualmente, de instalação subaguda. Nos estágios precoces, ocorrem sintomas disestésicos e dolorosos importantes, com poucos achados objetivos ao exame clínico. Nos estágios seguintes, tornam-se evidentes a arreflexia e a hipoestesia distal e simétrica, predominantemente proprioceptiva. As manifestações motoras são mais leves, tardias e, usualmente, não progressivas.

O risco e a gravidade aumentam com a duração do tratamento, insuficiência renal, uso concomitante de drogas nefrotóxicas, contagem baixa de linfócitos CD4 e a polineuropatia preexistente.

Com a estavudina (2'3'dideidro-2'3'dideoximidina – d4T) e a zalcitabina (2'3'dideoxicitidina – ddC), a neuropatia é precoce (8 a 10 semanas) e desenvolve-se em 15% a 30% dos pacientes recebendo os esquemas terapêuticos usuais. A didanosina (2'3'dideoxi-inosina – ddI) parece ser menos neurotóxica e a neuropatia é mais tardia, surgindo após 3 a 6 meses de tratamento e com doses elevadas (acima de 750 mg/dia).

Ouro^{27,28}

A neuropatia periférica é clinicamente incomum, predominando a toxicidade renal e cutânea. Sua neurotoxicidade não parece ser dose-dependente.

O início é usualmente subagudo, com disestesias dolorosas e parestesias em distribuição distal e associada com mialgias difusas e, caracteristicamente, mioquimias generalizadas. Com o uso continuado, surgem hipoestesia, mais para as modalidades de sensibilidade superficial, e atrofia distal. Biópsias de nervo sural têm evidenciado degeneração axonal com fenômenos de desmielinização secundários. O mecanismo patogênico é desconhecido e não há modelos animais. As suposições iniciais de mecanismos imunomediados não se confirmaram com os achados morfológicos, não havendo descrição de vasculite ou infiltrado inflamatório endo ou perineural.

Paclitaxel e docetaxel²⁹

São compostos diterpenóides com núcleo taxano como estrutura básica. O paclitaxel foi introduzido no tratamento de carcinoma refratário de ovário e, atualmente, ele e seu derivado docetaxel são utilizados no tratamento de tumores de pulmão, esôfago e cabeça/pescoço. O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea. Contudo, o uso concomitante de fatores de crescimento mielóides permitiu o emprego de doses maiores que 200 mg/m². Nessas doses, a neurotoxicidade passou a ser o efeito adverso dose-limitante.

Exercem seu efeito neurotóxico unindo-se à subunidade β da tubulina dos microtúbulos e promovendo agregação desordenada destes.

Os sintomas são predominantemente sensitivos, aparecendo atrofia apenas nas fases tardias. Todas as modalidades sensitivas são afetadas. O dano axonal torna-se cumulativo com o tratamento continuado. Em modelos animais, além de degeneração axonal de fibras mielinizadas e amielínicas, ocorre cromatólise nos gânglios das raízes dorsais.

NEUROPATIAS AXONAIS DE PREDOMÍNIO MOTOR

Vincristina e alcalóides da Vinca^{30,31,32,33}

A vimblastina é a menos neurotóxica do grupo. A vincristina é uniformemente neurotóxica, enquanto a vindesina e a vinorelbina exibem neurotoxicidade intermediária.

A atividade biológica desses antimetabólitos deve-se à capacidade de ligarem-se à tubulina, causando bloqueio da sua polimerização em microtúbulos e, assim, interrompendo o fuso mitótico em metáfase.

Todos os estudos em modelos animais mostram desarranjo do transporte axonal rápido, mas não há explicação satisfatória para o maior envolvimento dos axônios motores. As biópsias de nervo sural mostram degeneração axonal, com desmielinização pouco importante. Na microscopia eletrônica, observa-se o acúmulo neurofilamentar e de cristais microtubulares. As alterações semelhantes são também vistas nos motoneurônios do corno anterior, e um certo grau de neuropatia é um acompanhante independente da axonopatia distal.

Os primeiros sintomas são disestesias dolorosas distais, predominando nos membros superiores e, ocasionalmente, na distribuição do trigêmeo. A perda sensitiva objetiva ao exame clínico surge, em média, 6 semanas após o início dos sintomas. Segue-se a arreflexia distal, que deve indicar suspensão ou redução da dose,

antes que se torne manifesto o comprometimento motor. Na forma estabelecida, as manifestações motoras são as predominantes. O padrão de atrofia é característico, acometendo principalmente os músculos distais dos membros superiores e aqueles supridos pelo nervo radial. Ocasionalmente, ocorre paralisia de corda vocal e dos músculos oculares extrínsecos. O grau de recuperação é variável e depende da fase em que a droga é suspensa.

Dapsona^{34,35}

Essa sulfobenzamina causa uma polineuropatia axonal de predomínio motor com envolvimento sensitivo mínimo e associada com o uso crônico, superior a 6 meses, geralmente no tratamento de condições dermatológicas como a dermatite herpetiforme, acne cística e pioderma gangrenoso. A neurotoxicidade é provavelmente relacionada à eficiência de sua inativação por acetilação, assim como para a isoniazida. Não há modelos animais. Doses mais baixas, como as usadas no tratamento da Hanseníase e da pneumocistose, menos frequentemente associam-se com neurotoxicidade clínica.

NEUROPATIAS SENSITIVAS

Cisplatina^{36,37,38}

A neurotoxicidade usualmente requer doses cumulativas acima de 500 mg/m² e manifesta-se por acometimento preferencial da sensibilidade proprioceptiva, às vezes grave e envolvendo tanto as extremidades como o tronco e com movimentos pseudo-atetóides. A sensibilidade térmico-dolorosa é preservada ou minimamente afetada, assim como os axônios motores. Sintomas disautonômicos são comuns, principalmente gastrintestinais. O grau de recuperação depende da dose, assim, quanto maior a dose, menor a probabilidade de recuperação. Alguns pacientes tornam-se incapazes de deambular devido à grave ataxia sensitiva. O quadro pode ser indistinguível da neuropatia sensorial paraneoplásica.

A degeneração de axônios mielinizados é encontrada nas biópsias de nervo sural; a degeneração dos neurônios dos gânglios dorsais, das colunas laterais e dos gânglios autonômicos foi descrita em necrópsias e em modelos animais.

Piridoxina^{39, 40}

O uso de megadoses, por via oral ou parenteral, causa uma síndrome clínica de neuropatia sensitiva de

instalação aguda, enquanto que o uso de doses menores e por tempo prolongado causa uma axonopatia sensitiva distal progressiva. A gravidade depende, portanto, da dose e do tempo de exposição. Com o consumo de doses abaixo de 1.000 mg/dia, os sintomas iniciam-se em 12 meses ou mais; com doses acima de 2.000 mg/dia, em semanas a meses. O déficit sensitivo é caracteristicamente intenso, acompanhado por arreflexia global, e preservando ou poupando completamente a sensibilidade térmico-dolorosa.

A base da neurotoxicidade e a predileção pelos neurônios dos gânglios das raízes dorsais não são conhecidas. A piridoxina é rapidamente fosforilada no fígado em piridoxal fosfato, a coenzima ativa e essencial em diversas reações de transaminação e descarboxilação. Doses elevadas podem exceder a capacidade fosforilativa hepática e resultar em níveis séricos elevados de piridoxina, que poderiam ser diretamente neurotóxicos ou competir com o piridoxal fosfato, causando uma deficiência relativa do metabólito ativo. Em diversos modelos animais, a cromatólise e a necrose nos gânglios dorsais são acompanhadas por degeneração centrífuga dos axônios periféricos e centrais.

Talidomida⁴¹

A droga foi introduzida na Europa no início da década de 60, como hipnótico, e sua neurotoxicidade e teratogenicidade ficaram estabelecidas desde o início. Permanece em uso nas formas reacionais da hanseníase e no lúpus discóide. O quadro inicia-se com parestesias e hipoestesia térmico-dolorosa distais, com menor envolvimento da artrestesia e palestesia. O acometimento motor é tardio e exige uso prolongado; curiosamente, pode afetar preferencialmente os axônios motores de menor comprimento, causando fraqueza mais proximal que distal e mais dos membros superiores que dos inferiores. Um estudo de necropsia mostrou degeneração dos axônios de pequeno calibre e alterações degenerativas nos gânglios dorsais, o que pode explicar a recuperação lenta e incompleta das manifestações sensitivas.

NEUROPATIAS DESMIELINIZANTES SENSITIVO-MOTORAS OU DE PREDOMÍNIO MOTOR

Amiodarona^{42,43,44}

É um composto benzofurano com propriedades catiônicas anfifílicas que tem a capacidade de penetrar

em lisossomos e unir-se de forma irreversível aos lípidos polares.

A polineuropatia sensitivo-motora ou de predomínio motor é uma complicação do seu uso crônico; a neuropatia óptica é também comum. Os achados em biópsias de nervo sural são conflitantes, tendo-se descrito primariamente degeneração axonal, desmielinização segmentar ou uma combinação de ambas. Por mecanismos desconhecidos, a fisiopatologia de sua neurotoxicidade não é uniforme. Jacobs *et al.*⁴² encontraram, em modelos animais, acúmulo lipídico em lisossomas nos gânglios autonômicos, no plexo mioentérico e nas células de Schwann de axônios mielinizados e não-mielinizados. A biópsia de nervo sural em dois pacientes mostrou desmielinização segmentar com perda axonal mínima. A droga parece ter alta afinidade pela esfingomielinase lisossômica das células de Schwann e interferir com a manutenção da bainha de mielina.

Citosina arabinosídeo (ara-C)⁴⁵

A neuropatia periférica é um evento raro nas doses usuais. Os poucos casos descritos seguiram-se ao uso de doses elevadas. Predominam as toxicidades ocular, cerebral e cerebelar. Há descrições de síndrome sensitivo-motora ou predominantemente motora e de biópsias com desmielinização segmentar e degeneração axonal.

SUMMARY

Peripheral nervous system drug induced toxicity

Each year more is learned about the mechanisms responsible for clinical diseases and the ways in which drugs can be used to treat them.

However, many drugs prescribed for treatment of clinical and neurologic disorders cause neurologic dysfunction and systemic toxicity.

The authors presented a revision of peripheral nervous system drug induced toxicity.

KEYWORDS

Peripheral neuropathy, toxicity, drugs.

Referências

1. Le Witt PA, Forno LS. Peripheral neuropathy following amitriptyline overdose. *Muscle Nerve*, 8:723-724, 1985.
2. Ramilo O, Kinane BT, McCracken GH. Chloramphenicol neurotoxicity. *Pediatr Infect J*, 7:358-359, 1988.
3. Whisnatt JP, Estes ML, Kierland RR, Lambert EH. Chloroquine neuromyopathy. *Proc Mayo Clin*, 38:501-509, 1963.
4. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M *et al.* Chloroquine neuromyotoxicity – clinical and pathologic perspective. *Am J Med*, 82:447-455, 1987.
5. Tegner R, Tomé FMS, Godou P. Morphological study of peripheral nerve changes induced by chloroquine treatment. *Acta Neuropathol*, 75:253-268, 1988.

6. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogowski MA *et al.* Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med*, 316:1562-1568, 1981.
7. Riggs JE, Schochet SS, Gutmann L. Chronic human colchicine neuropathy and myopathy. *Arc Neurol*, 43:521-527, 1986.
8. Ansbacher LE, Bosch EP, Concilla PA. Dissulfiram neuropathy – a neurofilamentous distal axonopathy. *Neurology*, 32:424-428, 1982.
9. Nukada H, Pollock M. Dissulfiram neuropathy – a morphometric study of sural nerve. *J Neurol Sci*, 51:60, 1981.
10. Nair US, Le Brun M, Kass I. Peripheral neuropathy associated with ethambutol. *Chest*, 77:98-100, 1980.
11. Swift TR, Gross JA, Ward C, Crout BO. Peripheral neuropathy in epileptic patients. *Neurology*, 31:826-831, 1981.
12. Ramirez JA, Mendell JR, Warnolts R, Griggs RC. Phenytoin neuropathy – structural changes in the sural nerve. *Ann Neurol*, 19:162-167, 1986.
13. Raskin DM, Fischman PA. Pyridoxine – deficiency neuropathy due to hydralazine. *N Engl J Med*, 273:1182-1187, 1965.
14. Ochoa J. Isoniazid neuropathy in man – quantitative electronmicroscope study. *Brain*, 93:831-846, 1970.
15. Jacobs JM, Miller RH, Whittle A, Cavanagh JB. Studies on the early changes of acute isoniazid neuropathy in the rat. *Act Neuropathol*, 47:85-96, 1979.
16. Schlaepfer WW, Hager H. Ultrastructural studies of INH-induced neuropathy in rats. *Am J Pathol*, 45:423-434, 1964.
17. Pamphlett RS, Mackenzie RA. Severe peripheral neuropathy due to lithium intoxication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45:656-661, 1982.
18. Bradley WG, Bennett RK, Good P. Metronidazole neuropathy. *Br Med J*, 2:610-611, 1977.
19. Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39:403-505, 1976.
20. Lhermitte R, Fardeau M, Chedru F. Polynevrites au cours de traitements par la nitrofurantoïne. *Presse Med*. 71:767-774, 1963.
21. Yannikas C, Pollard JD, MacLeod JG. Nitrofurantoin neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*, 11:400-405, 1981.
22. Browne MJ, Mayer KH, Chaffre SBB, Dudley MN, Posner MR *et al.* 2'3'didehydro-2'3'dideoxymytidine – d4T – in patients with AIDS or AIDS-related complex – a phase I trial. *J Infect Dis*, 167:21-29, 1993.
23. Whittington R, Brogden RN. Zalcitabine – A review of its pharmacology and clinical potential in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Drugs*, 4:656-683, 1992.
24. Liebman HA, Cooley TP. Didanosine in treatment of AIDS or AIDS-related complex – a critical appraisal of the dose and frequency of administration. *Clin Infect Dis*, 16:550-558, 1993.
25. Schaumberg HH. ddC neuropathy – a study of 52 patients. *Neurology*, 40(suppl):428, 1990.
26. Dubinski RM. Reversible axonal neuropathy from the treatment of AIDS and related disorders with 2'3'dideoxycytidine (ddC). *Muscle Nerve*, 12:856-860, 1989.
27. Katrak SM, Pollock M, O'Brien CP. Clinical and morphological features of gold neuropathy. *Brain*, 103:671-693, 1980.
28. Walsh JC. Gold neuropathy. *Neurology*, 20:455-458, 1970.
29. Masurowsky EB, Peterson ER, Crain SM. Morphologic alterations in dorsal root ganglia neurons and supporting cell of organotypic mouse spinal cord ganglion cultures exposed to Taxol. *J Natl Cancer Inst*, 86:18-24, 1994.
30. Guihenec P, Ginet J, Grouleau JY, Rojouan J. Early phase of vincristine neuropathy in man. *J Neurol Sci*, 45:355-366, 1980.
31. Casey EB, Jellefe AM, LeQuesne PM, Millett YL. Vincristine neuropathy – clinical and electrophysiological observations. *Brain*, 96:69-86, 1973.
32. McLeod JG, Penny R. Vincristine neuropathy – An electrophysiologic and histological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 32:297-312, 1969.
33. Sahenk Z, Brady ST, Mendell JR. Studies on the pathogenesis of vincristine-induced neuropathy. *Muscle Nerve*, 10:80-89, 1987.
34. Ahrens EM, Meckler RJ, Callen JP. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Int J Dermatol*, 25:314-316, 1986.
35. Gutmann L, Martin JD, Welton W. Dapsone motor neuropathy – an axonal disease. *Neurology*, 26:514-516, 1976.
36. Roelfs RI, Hrushesky W, Rogin J, Rosenberg L. Peripheral sensory neuropathy and cisplatin chemotherapy. *Neurology*, 34:934-938, 1984.
37. Riggs JE, Ashraf M, Snyder RD, Gutmann L. Prospective nerve conduction studies in cisplatin therapy. *Ann Neurol*, 23:92-94, 1984.
38. Thompson SW, Davis LE, Kornfeldt M. Cisplatin neuropathy – clinical, electrophysiological, morphologic and toxicologic studies. *Cancer*, 54:1269-127, 1984.
39. Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurology*, 35:1466-1468, 1985.
40. Schaumberg H, Kaplan J, Windebrand A, Vick N, Reimuss S *et al.* Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med*, 309:445-458, 1983.
41. Langueny A, Rommel A, Vignolli B, Taub A. Thalidomide neuropathy – an electrophysiologic study. *Muscle Nerve*, 9:837-844, 1986.
42. Jacobs JM, Costa-Jussá FR. The pathology of amiodarone neurotoxicity I – Experimental studies with reference to changes in other tissues. *Brain*, 108:735-752, 1985.
43. Jacobs JM, Costa-Jussá FR. The pathology of amiodarone neurotoxicity II – Peripheral neuropathy in man. *Brain*, 108:753-769, 1985.
44. Fraser AG, McQueen INF, Watt AH. Peripheral neuropathy in long term high-dose amiodarone therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48:576-578, 1985.
45. Borgeat A, deMuralt B, Stadler M. Peripheral neuropathy with high-dose ara-C therapy. *Cancer*, 58:852-854, 1986.

Endereço para correspondência:

Acary Souza Bulle Oliveira
Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
04023-900 – São Paulo, SP

Drogas e Sistema Nervoso Periférico

II - Miopatias Tóxicas

Drogas e Miastenia Gravis. Drogas e Porfirias. Síndrome Neuroléptica Maligna e Hipertermia Maligna

Roger Gomes Reis*

Acary Souza Bulle Oliveira**

RESUMO

Um grande número de drogas tem implicado dano muscular ou disfunção da transmissão neuromuscular. Apresenta-se uma revisão dos aspectos clínicos e dos variados mecanismos patofisiológicos, que envolvem tanto efeitos diretos quanto indiretos.

Os autores discutem ainda três condições clínicas farmacogenéticas que dependem basicamente de drogas desencadeantes para se manifestarem: as porfirias, a síndrome neuroléptica maligna e a hipertermia maligna.

UNITERMOS

Miopia, drogas, toxicidade.

MIOPATIAS TÓXICAS INDUZIDAS POR DROGAS

O tecido muscular é altamente sensível a drogas e toxinas, devido à sua intensa atividade metabólica e aos múltiplos sítios suscetíveis na geração de energia que podem ser afetados.

O efeito pode ser direto ou indireto, como no caso de drogas indutoras de hipocalcemia, causando rabdomiólise. Fatores farmacocinéticos adversos dependentes do indivíduo ou comprometimento neuromuscular prévio são fatores predisponentes para a miotoxicidade da maioria delas.

As miopatias tóxicas são, na discussão que se segue, classificadas em:

- Miopatias necrotizantes
- Miopatias por desordem lisossômica
- Miopatias antimicrotubulares
- Miopatias inflamatórias
- Miopatias por hipocalcemia
- Miopatias por desordem mitocondrial

Miopatias necrotizantes

Os inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) e os fibratos são o protótipo desse grupo. A mionecrose é também relacionada ao uso de ácido e-aminocaprício, aos retinóides sintéticos e às altas doses de vitamina E.

Clinicamente, podem cursar desde envolvimento leve, com mialgias e elevação pouco significativa da creatinocinase (CK), até quadros de mionecrose intensa com mioglobinúria e insuficiência renal aguda.

Os inibidores da HMG-CoA, em uso, incluem a lovastatina, a sinvastatina, a mevastatina, a pravastatina e a fluvastatina. Há poucos relatos de miotoxicidade com a sinvastatina, mas não há evidência farmacológica convincente a favor ou contra qualquer uma delas. O maior número de casos

* Médico estagiário do Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Unifesp-EPM.

** Doutor em Neurologia e chefe do Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Unifesp-EPM.

com a lovastatina parece dever-se ao seu uso mais disseminado¹. A prevalência de elevações leves da CK e mialgias, sem fraqueza ao exame clínico, desenvolve-se de forma transitória em até 5% a 10% dos pacientes, enquanto quadros francos de mionecrose e quadriparesia sejam mais raros, tendo ocorrido em apenas 0,1% dos pacientes do estudo EXCEL². No estudo escandinavo 4S, dos 2.222 pacientes que receberam sinvastatina, somente 6 desenvolveram hipercreatinocinase³.

Essas drogas diminuem a síntese de ácido mevalônico, o qual é um precursor de vários metabólitos essenciais, como o colesterol, as ubiquinonas e o dolicol. A miotoxicidade parece depender desses desarranjos metabólicos¹. O estudo histoquímico da lesão experimental em ratos mostra acometimento inicial das fibras 2B, com degeneração mitocondrial e do retículo sarcoplasmático; com a administração prolongada, todos os tipos de fibras são afetados. A histopatologia em humanos, durante a fase aguda, mostra mionecrose, infiltrado mononuclear com miofagocitose e alterações regenerativas. A microscopia eletrônica mostra acúmulo subsarcolemal de lisossomos^{4,5}.

O risco de miotoxicidade aumenta com determinadas associações. A combinação com fibratos, principalmente a genfibrozila, e ácido nicotínico, que pode ser necessária em pacientes com níveis muito altos de LDL, com hipertrigliceridemia e doença ateromatosa sintomática, é o exemplo mais comum. Casos fatais com rabiólise maciça foram descritos após a associação com a ciclofosfamida. As duas drogas podem ser usadas conjuntamente, se estritamente necessário, desde que a dose do hipocolesterolemante seja reduzida (10 a 20 mg/dia de lovastatina e 5 a 10 mg/dia de sinvastatina). A combinação com eritromicina, principalmente estolato, e outras drogas colestáticas (esteróides anabólicos, anticoncepcionais orais e andrógenos, clorpropamida, nitrofurantoina e fenotiazínicos) e a presença de disfunção hepatobiliar ou renal são outros fatores de risco aumentados para sua miotoxicidade.

O clofibrato⁶ foi o primeiro derivado do ácido p-clorofenoxi-isobutírico a ser utilizado como hipotrigliceridemiante. Perdeu espaço para derivados mais eficazes e menos tóxicos, como o bezafibrato, o fenfibrato, a genfibrozila e o ciprofibrato. A miotoxicidade parece ser maior com o clofibrato que com a genfibrozila, e os primeiros relatos surgiram em 1968. A mioglobulinúria não representa um achado importante, predominando mialgias e elevações leves a moderadas da CK, reversíveis com a suspensão da droga. Pacientes com insuficiência renal estão sob maior risco. A combinação com lovastatina já foi citada.

Há relatos de três casos de mialgia e hipercreatinocinase com o uso de ácido nicotínico⁷. Os pacientes não foram biopsiados, e um deles estava também em uso de clofibrato.

Mionecrose e mioglobulinúria são complicações bem estabelecidas do ácido e-aminocapróico¹, principalmente com o uso prolongado, pouco empregado atualmente. É um análogo da lisina e parece competir com essa na síntese de carnitina, resultando em um estado de deficiência aguda desse substrato.

O consumo de altas doses de vitamina E¹ pode causar miotoxicidade por mecanismos pouco estabelecidos. Alguns pacientes desenvolvem fraqueza proximal e hipercreatinocinase moderada. Achados de biópsias têm demonstrado uma miopatia necrotizante que caracteristicamente exhibe acúmulo paranuclear e subsarcolemal de material granular em fibras tipo I exclusivamente.

O etretinato, um derivado aromático da vitamina A, pode causar mialgias e fraqueza proximal. Esparsos relatos de biópsias mostram mionecrose leve. Com a isotretinoína, as mialgias leves e transitórias podem ocorrer no início do tratamento e, geralmente, desaparecem com o uso continuado⁸.

Uma relação das drogas que, por mecanismos diretos ou indiretos, causam rabiólise é fornecida na tabela 1.

Miopatias por desordem lisossômica

As drogas desse grupo são representadas pelos compostos catiônicos de propriedades anfífilas capazes de interagir com os fosfolípides das membranas celulares e organelas citoplasmáticas. Incluem a cloroquina e seus derivados, a amiodarona e o perexileno (não disponível em nosso meio). Menor capacidade anfífila e neurotoxicidade menos expressiva ocorrem com a imipramina, a clorciclizina e a zimelidina. A colchicina pode inibir hidrolases lisossômicas como parte de seu efeito sobre a tubulina.

As drogas anfífilas interagem com os grupos aniônicos dos fosfolípides e os complexos droga-fosfolípide resistem à digestão lisossomal e são reagrupados em estruturas lamelares ou reticulares chamadas corpúsculos mielínoides. O depósito desses corpúsculos resultam, por sua vez, em acúmulo lisossomal em vários tecidos. Curiosamente, pacientes com erros inatos do armazenamento lisossômico não estão sob maior risco para a neuromiotoxicidade dessas drogas.

A miotoxicidade induzida por essas drogas compartilha os mesmos achados histopatológicos básicos que aquela induzida pela cloroquina, a qual pode ser tomada como droga paradigma do grupo: vacúolos sarco-

TABELA 1
Etiologias da rabdomiólise induzida por drogas

Ácido e-aminocaprício	Doxepina	Loxapina
Acetazolamida	Doxilamina	Meperidina
P-aminosalicilato	Etretinato	Metadona
Amitriptilina	Fenfluramina	Metaqualona
Anfetaminas	Fenazona	Metformina
Anfotericina B	Fenazopiridina	Molindona
Anti-histamínicos H1	Fenelzina	Morfina
5-azacitidina	Fenformina	Moxalatam
Barbitúricos	Fenotiazínicos	Oxprenolol
Benzodiazepínicos	Fenilpropanolamina	Pemolina
Biperideno	Fenitoína	Penfluridol
Bloqueadores neuromusculares	Fósforo	Pentamidina
Butirofenonas	Fluoroacetato	Perfenazina
Carbenoxolona	Gentamicina	Primaquina
Clofibrato e derivados	Glutetimida	Procainamida
Cloroquina	Haloperidol	Propoxifeno
Clortalidona	Halotano/anestésicos halogenados	Quinidina
Colchicina	Hidrato de cloral	Salicilatos
Corticosteróides	Hidroxizina	Simpaticomiméticos
Diclorofenoxiacetato	Isoniazida	Teofilina
Difenidramina	Isotretinoína	Tiotixeno
Diuréticos de alça	Lítio	Trimetoprim-sulfametoxazol
Diuréticos osmóticos	Lovastatina/inibidores HMG-CoA	Triexifenidil

plasmáticos, necrose e segmentação longitudinal das fibras.

Os compostos 4-aminoquinolínicos incluem a cloroquina, a hidroxicloroquina, a quinacrina e a primaquina^{9,10}. O quadro miotóxico da cloroquina, que requer uso prolongado e em doses elevadas, é de instalação lenta e inicia-se pelos músculos proximais dos membros inferiores e cintura pélvica, atingindo, na evolução, os músculos dos membros superiores e faciais. Pode associar-se cardiomiotoxicidade. As biópsias musculares

mostram envolvimento preferencial das fibras tipo I e acúmulo vacuolar. Na microscopia eletrônica, são abundantes os corpúsculos mielinóides e curvilíneos, que ultra-estruturalmente são semelhantes àqueles encontrados na lipofuscinose ceróide.

A amiodarona¹¹ é a outra droga catiônica anfifílica mais frequentemente envolvida em neuromiototoxicidade e, assim como a cloroquina, causa também neuropatia periférica. O hipotireoidismo é outro efeito adverso e que deve ser considerado no paciente com fraqueza

durante seu uso. Estudos experimentais têm demonstrado maior acúmulo de corpúsculos mielinóides em músculos desnervados e sua toxicidade neuromuscular poderia muito apropriadamente ser considerada uma neuromiopia tóxica na qual predominam os efeitos deletérios sobre o axônio periférico.

Miopatias antimicrotubulares

Tanto a colchicina quanto a vincristina¹², por mecanismos diferentes, alteram a função microtubular, resultando em função lisossomal anormal e acúmulo de vacúolos autofágicos.

A neuromiopia pela colchicina exige uso prolongado, mesmo com doses usuais. É mais comum em pacientes idosos ou com função renal limítrofe. Alguns pacientes desenvolvem, associadamente ao quadro neuropático, parestesia proximal e aumento leve a moderado da CK. O quadro miopático, ao contrário da neuropatia periférica, usualmente reverte de pronto com a suspensão da droga.

Em modelos animais, as alterações mais precoces ocorrem na região intermiofibrilar, com acúmulo de vacúolos fosfatase-ácida positivos; mais tardiamente, as mesmas alterações aparecem na região subsarcolemal. O quadro final é semelhante ao descrito em humanos: miopia vacuolar com acúmulo de lisossomos e vacúolos autofágicos, sem mionecrose. As alterações lisossômicas são secundárias ao efeito primário sobre a tubulina e o aparato microtubular.

A vincristina tem como neurotoxicidade periférica o principal efeito adverso neuromuscular. A miopia clínica ocorre menos frequentemente e também relacionada com o uso prolongado. Em modelos animais, as alterações iniciais consistem em corpúsculos esferomembranosos intermiofibrilares que são derivados de mitocôndrias e do retículo sarcoplasmático. A seguir, surge vacuolização e degradação das fibras musculares.

Miopatias inflamatórias induzidas por drogas

A miopia inflamatória é uma das complicações imunomediadas induzidas pela D-penicilamina¹³, podendo ocorrer em qualquer período do tratamento independentemente da dose. Pode-se associar cardiomiotoxicidade. A recuperação é a regra, após a retirada da droga, embora possa ser lenta e exigir tratamento com corticosteróides.

A procainamida¹⁴ pode induzir uma miosite intersticial generalizada, isoladamente ou como parte da

vasculite sistêmica e da síndrome lúpica que ela induz. As biópsias musculares mostram infiltrado perivascular linfomacrofágico peri e endomisial, com pouca necrose de fibras. Em casos isolados, foi descrita miopia inflamatória relacionada ao uso de fenitoína e levodopa¹⁵, muito provavelmente por reação de hipersensibilidade, com febre, linfonodomegalia, eosinofilia e arteriolite compondo o quadro clínico.

A síndrome de eosinofilia-mialgia foi descrita no início dos anos 80 e, logo após, relacionada com o uso de preparações de triptofano^{16,17} contendo aldeído, 3-fenil-aminoalanina e outros contaminantes. A desordem caracteriza-se por início agudo ou subagudo de mialgias, fadiga e eosinofilia acentuada, usualmente acima de 2.000 mm³. A pele, o tecido subcutâneo, as fâscias musculares, os músculos e os nervos são as estruturas mais afetadas. As manifestações mais comuns incluem febre, *rash* maculopapular, mialgias, fadiga, câimbras, parestesia proximal e parestesias distais; menos comumente ocorrem pneumonite, artrite, hepatomegalia e linfonodomegalia generalizada. Os sinais variam conforme a doença se apresente primariamente como miosite, fasciite, neuropatia periférica ou uma combinação das três. A biópsia muscular mostra infiltrado inflamatório perimisial e na fâscia, vasos, nervos intramusculares e fusos neuromusculares, poupando o endomísio. A presença de linfócitos T, de macrófagos ativados, a pobreza ou a ausência de linfócitos B e a deposição de imunocomplexos sugerem uma resposta celular e não-humoral.

A associação de cimetidina, leuprolide e propiltiouracila com polimiosite parece ser fortuita, e não há comprovação definitiva de relação causal.

Miopatias induzidas por hipocalcemia

Os efeitos adversos da hipocalcemia^{18,19} sobre o músculo são múltiplos e incluem alterações no transporte iônico, diminuição da síntese e armazenamento de glicogênio e diminuição do fluxo sanguíneo, sem o aumento compensatório induzido pelo exercício. O potássio é necessário à glicogenólise e à síntese de fosfocreatina. Modelos *in vitro* e *in vivo* não mostraram, contudo, que a geração de energia seja comprometida, mesmo naquelas doses que se acompanham de rhabdomiólise. Durante a contração muscular e o exercício, os íons K⁺ são liberados para o interstício e, provavelmente, causam vasodilatação; a rhabdomiólise induzida pela hipocalcemia poderia, assim, ser causada por isquemia do músculo.

As drogas indutoras de hipocalcemia incluem anfotericina B, corticosteróides, diuréticos de alça e

diuréticos osmóticos, gentamicina, laxativos e álcalis antiácidos orais (uso abusivo), simpaticomiméticos (principalmente b), teofilina e vitamina B12.

O quadro clínico é variável, a maioria dos pacientes desenvolve quadriparesia proximal transitória, com reflexos e sensibilidade preservados. Jejum prolongado, temperatura ambiente excessiva e exercício potencializam os efeitos da hipocalemia sobre o músculo. Os níveis de CK estão usualmente aumentados de forma marcada. As biópsias mostram achados leves, como edema e vacuolização de fibras, de forma multifocal e esparsa. Nos casos mais intensos ocorrem mionecrose, miofagocitose e fenômenos de regeneração acompanhados de mioglobulinúria. O quadro clínico e, mesmo em certa medida, o histopatológico são revertidos com a reposição de potássio.

Miopatia mitocondrial induzida por zidovudina

A zidovudina^{20,21,22} causa uma miopatia dolorosa progressiva, com atrofia importante e níveis de CK normais ou pouco elevados. A droga deve sua ação anti-retroviral ao agir como um falso substrato para a transcriptase reversa. O mesmo também ocorre para as polimerases mitocondriais, o que parece estar na base de sua miotoxicidade.

A diferenciação com a miopatia do HIV pode ser impossível em alguns casos, apesar de alguns considerarem as alterações histopatológicas capazes de diferenciá-las. Dalakas *et al.*²² encontraram fibras *ragged red* (RRF) em biópsias de pacientes recebendo zidovudina e, muito raramente, na miopatia do HIV. O número dessas fibras correlacionava-se com a gravidade da miopatia, e os autores propuseram que a miopatia seria decorrente da inibição da DNA-gama polimerase, responsável pela replicação do DNA mitocondrial. Contudo, Simpson *et al.*²¹ observaram ocorrência muito rara de RRF típicas, apesar do achado comum de diversas alterações mitocondriais menores à microscopia eletrônica em pacientes, recebendo ou não zidovudina. Assim, em seus pacientes, a ocorrência de RRF e as alterações mitocondriais não permitiram distinguir a miopatia própria do HIV daquela induzida pela zidovudina.

MIOPATIA DO DOENTE GRAVE

Desde os anos 70, distúrbios neuromusculares têm sido reconhecidas como causas de fraqueza generalizada

e dependência prolongada de respiradores em pacientes gravemente enfermos.

Uma polineuropatia que se desenvolve no contexto de sepse e falência de múltiplos órgãos, usualmente denominada polineuropatia do doente crítico (PDC), foi primeiramente descrita por Bolton *et al.*²³ O principal fator predisponente para essa polineuropatia é a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS), na maioria das vezes desencadeada por sepse. Uma síndrome miopática, ocorrendo também no contexto do paciente crítico, vem recebendo atenção crescente nos últimos anos. Essa síndrome, que provavelmente permanece subdiagnosticada diante da PDC, é usual, mas não obrigatoriamente associada ao uso concomitante de corticosteróides em altas doses e de bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes. A diferenciação entre as duas condições não é fácil e há grande variabilidade na incidência, em parte devido à ausência de critérios clínicos rígidos. Um estudo prospectivo de Witt *et al.*²⁴ demonstrou anormalidades ao exame de neurocondução em cerca de 70% dos doentes com SIRS/sepse. Estudos prospectivos subseqüentes mostraram números muito divergentes. Lacomis *et al.*²⁵ avaliaram prospectivamente 92 pacientes graves, a maioria sépticos, num período de 5 anos e encontraram envolvimento primariamente miopático em 42% e PDC em apenas 13% deles.

Essa síndrome miopática tem recebido as denominações de miopatia do doente crítico (MDC), miopatia quadriplégica aguda, miopatia aguda da unidade de terapia intensiva e miopatia rapidamente progressiva com deficiência de miosina.

A patogênese permanece controversa. Uma miopatia similar pode ser produzida em modelos animais com o uso de altas doses de dexametasona após a desnervação do músculo-alvo²⁶. Os receptores para esteróides parecem sofrer um processo de *up-regulation* em músculos desnervados ou cronicamente imobilizados, e isso tem implicações também na doença clínica. Assim como nesta, a microscopia eletrônica mostra a perda dos filamentos de miosina. Supõe-se que o bloqueio neuromuscular prolongado, criando um estado de desnervação funcional, torne o músculo mais vulnerável aos efeitos dos corticosteróides. Permanece incerto o grau de contribuição que a PDC possa ter nessa síndrome e há relatos descritos nos quais ela ocorreu independentemente do uso de bloqueadores neuromusculares^{27,28}.

Os pacientes com MDC apresentam-se com fraqueza generalizada^{29,30}, tanto distal quanto proximal, ocasionalmente ocorrendo envolvimento dos músculos faciais e oculares extrínsecos. A sensibilidade está preservada e os reflexos normais ou reduzidos em

paralelo ao grau de fraqueza. O prognóstico é favorável e a força retorna ao normal em um a três meses na maioria dos pacientes.

A biópsia muscular mostra perda de reação à miosina em ATPase ácida, e a microscopia eletrônica confirma a perda de filamentos de miosina. Em uma minoria dos pacientes predomina necrose. Em muitos casos, a única anormalidade pode ser a atrofia de fibras, principalmente de fibras tipo 2. Esses diferentes padrões patológicos podem representar um espectro de gravidade do mesmo mecanismo patofisiológico.

Os estudos de neurocondução^{31,32,33} mostram diminuição da amplitude dos potenciais de ação musculares compostos, estando a neurocondução sensitiva e o teste de estímulo repetitivo normais. O exame eletromiográfico revela atividade de fibrilação esparsa e potenciais de unidades motoras de duração e amplitude reduzidas, com recrutamento miopático típico. Entretanto, um grupo extenso de pacientes exhibe características eletrofisiológicas tanto da MDC quanto da PDC. Um grande número de pacientes em unidades de terapia intensiva são afetados por sepsis ou SRIS. Muitos deles recebem corticosteróides, bloqueadores neuromusculares ou ambos. Há vários casos, relatados nos anos 90, nos quais a MDC^{34,35} não esteve relacionada ao uso daquelas drogas e, em contrapartida, muitos casos rotulados como PDC que as receberam. Há, portanto, uma grande sobreposição dos principais fatores predisponentes, e a história clínica, isoladamente, não permite diferenciar as duas condições. A situação é complicada devido à limitação do exame eletrofisiológico no ambiente das unidades de terapia intensiva (principalmente da neurocondução sensitiva e do exame de agulha) e à gravidade dos pacientes, os quais invariavelmente não estão em condições de colaborar adequadamente. A estimulação direta do músculo e a obtenção do potencial de ação muscular por tal técnica permitem contornar essas dificuldades e auxiliam no diagnóstico diferencial desse grupo heterogêneo de pacientes^{31,33}. Na MDC, mas não na PDC, os potenciais obtidos com a estimulação direta do músculo são tão reduzidos quanto aqueles obtidos com a estimulação do nervo. Com esta técnica, Rich *et al.*³¹ identificaram a MDC em pacientes inicialmente rotulados como tendo “PDC de predomínio motor”.

O músculo está eletricamente hipo ou inexcitável na MDC. A melhora clínica correlaciona-se com a recuperação da excitabilidade do sarcolema, indicando que a fraqueza na MDC é principalmente resultado dessa hipoexcitabilidade, embora a perda de filamentos de miosina e a atrofia de fibras também contribuam. Essa alteração de excitabilidade explica a severa redução dos

potenciais de ação musculares na presença de morfologia muscular subnormal, e o mecanismo é semelhante ao observado nas paralisias periódicas. Na MDC parece depender da redução dos canais de Na⁺^{36,37}. A relação entre a inexcitabilidade do sarcolema e os achados patológicos permanece especulativa. Provavelmente, essa alteração é um evento precoce que ocorre na ausência de alterações morfológicas. Nos casos mais avançados, somam-se atrofia e perda de filamentos de miosina, e a necrose pode ser o resultado final nos casos mais graves.

DROGAS, TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR E MIASTENIA GRAVIS

Várias drogas e toxinas são capazes de interferir adversamente na transmissão neuromuscular (TNM), podendo ser categorizadas de diferentes maneiras. Uma forma útil e funcional baseia-se nas várias etapas da transmissão neuromuscular e em seus mecanismos subjacentes: alterações em canais iônicos voltagem-dependentes (Na, Ca e K), liberação de acetilcolina (ACh), mediada pelo Ca, atividade da ACh e fatores da membrana pós-sináptica. Assim, três áreas podem ser delimitadas: o nervo periférico/terminal axônico, o espaço sináptico e a membrana pós-sináptica com os receptores de ACh (AChR).

Nosso conhecimento sobre a ação dessas drogas na TNM é limitado pelas lacunas que ainda persistem na compreensão dos mecanismos da interação nervo-músculo. Isso é particularmente importante no mecanismo de ação dos diversos antibióticos. Ainda, muito do nosso conhecimento nessa área deriva de relatos clínicos de casos isolados ou de estudos clínicos pouco detalhados. Na maioria desses estudos, não se empregaram testes neurofisiológicos, e poucas conclusões quanto ao sítio de distúrbio da TNM podem ser inferidas. Por outro lado, estudos bem controlados em modelos animais não necessariamente podem ser transpostos para a situação clínica em humanos.

Drogas com ação pré-sináptica

Ação nos canais de cálcio (Ca)

Os canais de Ca voltagem-dependentes são abertos durante a despolarização do terminal axonal. A entrada de Ca facilita a liberação de ACh das vesículas pré-sinápticas. Várias drogas podem alterar a condutância

do Ca, incluindo-se os diversos bloqueadores dos canais de Ca. Apesar de essas drogas não causarem efeitos adversos na TNM em indivíduos normais, há vários relatos de exacerbação de pacientes miastênicos ou prolongamento da ação de bloqueadores neuromusculares com o uso de diltiazem e verapamil³⁸.

A administração de sais de magnésio pode, adversamente, afetar a TNM ao inibir competitivamente a entrada de Ca no terminal axonal e inibir a liberação pré-sináptica de ACh. Situações clínicas potenciais incluem a doença hipertensiva específica da gravidez e o uso abusivo de laxativos³⁹. A exacerbação de miastenia também é descrita⁴⁰.

Diversos antibióticos têm também essa capacidade. Os aminoglicosídeos produzem um bloqueio neuromuscular por competição com o Ca e, conseqüentemente, diminuição da liberação dos quanta de ACh e, muito secundariamente, por mecanismos desconhecidos, ao estabilizarem a membrana pós-sináptica. O bloqueio é antagonizado por sais de cálcio, mas apenas pobremente com agentes anticolinesterásicos. Uma revisão de 83 casos⁴¹, em pacientes miastênicos e não-miastênicos, implicou a neomicina como o principal agente. Em ordem decrescente da potência de bloqueio neuromuscular, teríamos: neomicina, canamicina, amicacina, gentamicina, estreptomicina e tobramicina. A administração de altas doses por via intrapleural (uso raro atualmente) ou intraperitoneal parece ser particularmente arriscada, embora o bloqueio ocorra com as doses usuais por via intravenosa ou intramuscular e mesmo oral (esterilização da flora intestinal).

Muitos dos efeitos adversos dos corticosteróides e a piora inicial que podem induzir na miastenia parecem ser devidos a efeitos pré-sinápticos na TNM. Parecem atuar no terminal axonal diretamente, causando despolarização anormal, que eventualmente leva à redução da liberação de ACh por alterações da condutância do K e, secundariamente, por efeitos diretos na placa motora^{42,43}. Os efeitos imediatos de altas doses de prednisona na TNM e nos títulos de anticorpos anti-AChR foram estudados em 27 pacientes miastênicos⁴⁴. Decremento significativo na contração voluntária máxima, mas não na amplitude do potencial de ação muscular, pode ser observado uma hora após a administração, e os autores especulam que decorra de dissociação nervo-músculo em adição ao bloqueio de íons no AChR.

A azatioprina e a teofilina, ao inibirem a enzima fosfodiesterase, aumentam a concentração de AMP cíclico no terminal pré-sináptico e, assim, a liberação de quanta de ACh. Os derivados imidazólicos exercem efeito deletério na TNM por ação oposta.

Drogas com ação pré e pós-sináptica

As polimixinas e a colistina podem produzir piora clínica em pacientes miastênicos, e o mecanismo parece ser principalmente pós-sináptico. Tanto aminoglicosídeos, tetraciclinas, lincomicina e clindamicina podem, em altas doses, aumentar a estabilidade da membrana pós-sináptica e reduzir a geração de potenciais de placa por mecanismos pouco caracterizados^{45,46}.

A procainamida pode piorar quadros miastênicos por mecanismos desconhecidos pré e pós-sinápticos. Estudos *in vitro* mostram bloqueio fraco e reversível da TNM, possivelmente resultante de alterações da interação entre a ACh e seu receptor⁴⁷.

Relatos muito antigos já correlacionavam a fenitoína e a trimetadiona^{48,49} com a exacerbação de miastenia. Estudos em animais demonstram que a fenitoína induz tanto a redução do potencial de ação pré-sináptico quanto a redução da sensibilidade dos AChR. A trimetadiona parece ter efeito similar, entretanto anticorpos antinucleares podem ser induzidos por essa droga, sugerindo um mecanismo auto-imune.

Os bloqueadores β -adrenérgicos⁵⁰ interferem pré e pós-sinápticamente na TNM, e vários casos de exacerbação de miastenia, mesmo com o uso de preparações oculares, encontram-se descritos. Fraqueza e fadigabilidade leves podem ocorrer precocemente no tratamento com carbonato de lítio⁵¹ e, gradualmente, melhoram após duas a quatro semanas. *In vitro*, a droga reduz o número de AChR e também compete com o Ca no terminal pré-sináptico, tendo efeitos indiretos na condutância do K.

A d-penicilamina deve toda sua ação como causadora de miastenia à indução de anticorpos anti-AChR. Tais anticorpos ocorrem em mais de 90% dos pacientes com miastenia por ela induzida⁵², e não parece haver qualquer efeito direto na TNM. A maioria dos pacientes relatados utilizava a droga para tratamento de doença reumatóide, embora outras condições, como a doença de Wilson, a cirrose biliar primária e a esclerodermia, também estejam presentes. Dois mecanismos têm sido propostos: a droga ao combinar-se com o AChR agiria como hapteno, alterando sua antigenicidade e induzindo a produção de anticorpos. Um segundo mecanismo surgiu da observação de que a droga aumenta a produção de prostaglandina E1, a qual se acumularia nos AChR⁵³. Devido à ocorrência comum de pacientes com doenças auto-imunes nos quais o uso concomitante de penicilamina induziu miastenia, foi aventado que a droga poderia apenas precipitar a miastenia idiopática. Várias linhas de evidência contrariam essa hipótese. O curso clínico da miastenia induzida por penicilamina caracteriza-se por remissão completa, no primeiro ano após sua

suspensão, em mais de 2/3 dos pacientes. Esse número é muito superior ao usualmente visto na miastenia idiopática e a maioria dos pacientes não necessita de anticolinesterásicos ou corticosteróides por tempo prolongado. A tipagem do HLA muito raramente mostra o halótipo B8, que ocorre em mais de 80% das mulheres com miastenia idiopática.

Diversas outras drogas têm sido mais raramente associadas com a indução ou a exacerbação de quadros miastênicos, existindo, para a maioria delas, relatos de casos esparsos e isolados: ciprofloxacina, ampicilina, imipenema-cilastatina, eritromicina, triexifenidila, propafenona, cloroquina, acetazolamida, D-carnitina, interferon-alfa (indução de casos de novo, predominando fraqueza bulbar e da musculatura ocular), levonorgestrel, quinidina, nicotina (*paches* transdérmicos) e os agentes de contraste, ácido iotalâmico e diatrizoato de meglumina (Tabela 2).

Além dessas toxicidades, discutir-se-á em seguida três condições clínicas que dependem basicamente de drogas desencadeantes para se manifestarem, podendo ser consideradas doenças farmacogenéticas: as porfirias, a síndrome neuroléptica maligna e a hipertermia maligna.

PORFIRIAS

São desordens hereditárias da biossíntese do heme, causadas por defeitos enzimáticos específicos e classificadas em hepáticas ou eritropoiéticas, segundo o sítio de sobreprodução e acúmulo do precursor porfirínico. As porfirias eritropoiéticas e a porfiria hepática por deficiência de URO-descarboxilase – a porfiria *cutanea tarda* – cursam basicamente com fotossensibilidade, carecendo de manifestações neuromusculares.

As porfirias hepáticas com repercussão neurológica incluem três desordens autossômicas dominantes – a porfiria aguda intermitente (deficiência de hidroximetilbilano sintetase, HMB-sintetase, anteriormente chamada profobilinogênio deaminase), a coproporfiria hereditária (deficiência de COPRO-oxidase) e a porfiria variegada (deficiência de proto-oxidase) – e uma raríssima desordem autossômica recessiva, a porfiria por deficiência de ALA-deidratase. Tanto o chumbo quanto a succinilacetona, que se acumula na tirosinemia familiar, inibem a enzima ALA-deidratase e podem cursar com manifestações que simulam as das porfirias agudas. Assim, a intoxicação pelo chumbo e a tirosinemia familiar devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das porfirias hepáticas.

As porfirias podem ser consideradas doenças ecogenéticas, nas quais a conjunção de fatores ambientais, fisiológicos e genéticos é necessária para a produção das manifestações clínicas. A maioria dos heterozigotos permanece clinicamente silentes até que surja um evento ambiental desencadeante. Esteróides gonadais endógenos (por exemplo, na gravidez) ou exógenos, diversas drogas, álcool, jejum prolongado, desnutrição e infecções são os fatores precipitantes mais comuns. Como drogas são o principal fator ambiental e podem, muito apropriadamente, serem consideradas doenças farmacogenéticas⁵⁵.

Devido à multiplicidade de drogas existentes, é extremamente difícil predizer qual se associa ou não ao risco e à intensidade deste. Algumas generalizações puderam, contudo, ser estabelecidas ao longo dos anos. As drogas especialmente implicadas são aquelas indutoras de oxidação pelo citocromo P450, que induzem o aumento da produção de ácido 5-aminolevulínico, as drogas de alta lipossolubilidade, aquelas com o grupo alil, o núcleo básico dos barbitúricos e os esteróides (andrógenos, estrógenos e progestágenos sintéticos)^{55,56}.

Os barbitúricos e as sulfonamidas são drogas obrigatoriamente contra-indicadas e consistentemente induzem exacerbações. Mais difíceis de interpretar são os relatos em casos isolados ou em número muito limitado de pacientes, principalmente quando essas mesmas drogas foram usadas com segurança em outros pacientes. Jejum prolongado ou uma intercorrência clínica, como doenças infecciosas, podem precipitar exacerbações, e muitos relatos do efeito de determinadas drogas podem ser atribuídos a outros eventos ambientais.

No intuito de resolver esses dados conflitantes, várias abordagens laboratoriais foram desenvolvidas, como estudos em ratos com porfiria (deficiência de ALA desidratase ou HMB-sintetase) quimicamente induzida, em cultura de hepatócitos de embrião de galinha, e a avaliação da atividade da HMB-sintetase em eritrócitos. Entretanto, o metabolismo do heme e dos diversos compostos pirrólicos varia profundamente nas diferentes espécies e mesmo entre espécies muito afins, como ratos e camundongos. Muitas drogas sabidamente porfirogênicas em humanos não tiveram sua porfirogenicidade confirmada em culturas de embrião de galinha. A interpretação dos dados obtidos com tais abordagens pode ser facilitada, comparando-se o efeito de drogas sabidamente indutoras, como a griseofulvina e o fenobarbital, com a droga em teste^{56,57}.

Tendo essas limitações em vista, uma classificação de drogas seguras e indutoras é fornecida na tabela 3.

TABELA 2
Drogas que causam indução ou exacerbação de miastenia

Droga	Indução (I) ou exacerbação (E)	Estudo neurofisiológico confirmativo (S: sim; N: não; NR: não-realizado)	Melhora após suspensão (S: sim; N: não)
Ácido iotalâmico	E	NR	S/N
Aminoglicosídeos	I/E	S	S/N
Ampicilina	E	NR	S
Ciprofloxacina	I/E	NR	S/N
Cloroquina	I	N	S/N
Corticosteróides	E	N	S
D-carnitina	I	NR	S
Diltiazem	E	S	S
Diatrizoato de meglumina	E	NR	S/N
Eritromicina	I/E	NR	S
Fenitoína	I/E	S	S/N
Imipenema-cilastatina	E	NR	S
Interferon-alfa	I	NR	Y
Levonorgestrel	E	S	N
Lítio, carbonato	I/E	S	S/N
Nicotina transdérmica	E	NR	S
Procainamida	I/E	NR	S
Propafenona	E	NR	S
Propranolol e outros β -bloqueadores	I/E	S	S/N
Quinidina	I	N	S
Trimetadona	I	S	N
Triexifenidila	I/E	NR	S
Verapamil	E	S	S/N

SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) foi descrita nos primeiros ensaios clínicos com o haloperidol no início dos anos 60. Apesar desses primeiros relatos, a

condição permaneceu pouco reconhecida. A partir da década de 80, entretanto, aumentou o reconhecimento da condição, o que resultou na publicação de centenas de casos e várias revisões.

Apesar da SNM ser rara, o uso disseminado de neurolépticos pode fornecer um número absoluto de

TABELA 3
Segurança das diversas drogas nas porfirias

<i>Drogas indutoras</i>		<i>Drogas seguras</i>		<i>Drogas de ação indeterminada</i>
Antimicrobianos				
Dapsona	A	Penicilinas	A	
Griseofulvina	A	Aminoglicosídeos	B	
Pirazinamida	A	Cefalosporinas	B	
Sulfonamidas	A	Eritromicina	B	
Ácido nalidíxico	B	Primaquina	B	
Eritromicina	B			
Isoniazida	B			
Quinolonas	B			
Metronidazol	C			
Agentes anestésicos/indutores de anestesia				
Barbituratos	A	Dietil-éter	A	Halotano
Alfaxalona	B	Óxido nítrico	A	Quetamina
Clorofórmio	B	Procaína	B	Alfentanil
Metoxiflurano	B	Ametocaína	C	
Enflurano	C	Bupivacaína	C	
Etomidato	C			
Anticonvulsivantes				
Barbituratos	A	Hidrato de cloral	A	Clonazepam
Carbamazepina	A	Brometos	B	Diazepam
Fenitoína	A	Lorazepam	C	Paraldeído
Succinimidas	A			Valproato
Sedativos/hipnóticos				
Glutetimida	A	Hidrato de cloral	A	Oxazepam
Meprobromato	A	Lorazepam	C	Clordiazepóxido
Flunitrazepam	B			Clonazepam
				Diazepam
Antipsicóticos				
		Clorpromazina	A	
		Prometazina	A	
		Proloroperazina	A	
		Periciazina	B	
		Ciclizina	B	
		Trifluoperazina	B	
		Haloperidol	B	
Antidepressivos				
Tranilcipromina	C	Nortriptilina	B	Imipramina
Pargilina	C	Lítio	B	Amitriptilina
Hormônios/antagonistas hormonais				
Estrógenos	B	Insulina	A	Corticosteróides
Andrógenos	B	Tiroxina	B	
Progestágenos	B	Propiltiouracila	B	
Metirapona	D			
Hipoglicemiantes				
Sulfoniluréias	A	Biguanidas	C	
Drogas cardiovasculares				
		Atropina	A	
		Digitálicos	A	
		Adrenalina	B	
		Aminas simpaticomiméticas	B	
		Adenosina	B	
		Nitratos	B	

Broncodilatadores

Aminofilina/teofilina	B	Agonistas b2	B
Diuréticos			
Furosemida	B	Bumetanida	B
Clorpropamida	B	Acetazolamida	D
Outros tiazídicos	C	Diazóxido	D
Espironolactona	C		

Anti-hipertensivos

Alfametildopa	A	Betabloqueadores	A	Hidralazina
Clonidina	D	Guanetidina	A	
		Reserpina	A	
		Labetalol	B	
		Inibidores ECA	D	

Anticoagulantes

Dicumarínicos	A
Heparina	B

Analgésicos narcóticos

Pentazocina	A	Morfina e derivados	A
		Droperidol	A
		Metadona	A
		Propoxifeno	A

Antiinflamatórios

Dipirona	A	Aspirina	A
Fenilbutazona e derivados	A	Ácido mefenâmico	B
Ácido flufenâmico	B	Ibuprofeno	B
Cetoprofeno	B	Indometacina	B
		Flurbiprofeno	B
		Naproxeno	B
		Paracetamol	B
		Fenoprofeno	C
		Sulindac	C

Antigotosos

Colchicina	B
Alopurinol	C

Anticolinesterásicos

Todos	A
-------	---

Bloqueadores neuromusculares

Pancurônio e outros não-despolarizantes	B	Succinilcolina	A
		d-tubocurarina	B

Diversos

Pirazolona	A	Clorfeniramina	A
Dimenidrato	B	Difenidramina	A
Metoclopramida	B	Hioscina	B
Bussulfano	C	Penicilamina	B
Ciclofosfamida	C	Propantelina	B
Clorambucil	C	Vitaminas A-K	B
Cimetidina	C	Domperidona	C
Ouro	C	Clofibrato	D

Categoria A: drogas reportadas por três ou mais autores especializados; **categoria B:** drogas reportadas por menos de três autores especializados; **categoria C:** drogas avaliadas apenas em ratos com porfiria quimicamente induzida; **categoria D:** drogas avaliadas apenas em cultura de hepatócitos de embrião de galinha; **drogas de ação indeterminada:** drogas nas quais a experiência clínica é discordante.

casos elevado. Estimativas de incidência variam de 0,02% a 3,23%, provavelmente refletindo diferentes critérios diagnósticos⁵⁸. Os dados conjuntos de 16 estudos de incidência da SNM mostram 66 casos em 33.720 pacientes, o que fornece uma incidência de 0,2%⁵⁹.

A ocorrência da síndrome não é influenciada por sexo ou idade e não é específica de nenhuma condição psiquiátrica, ocorrendo mesmo no tratamento de distúrbios do movimento⁵⁹. Não parece também haver fatores de risco ambientais, embora a temperatura excessiva aumente o risco e o grau de rabdomiólise. O estado clínico do paciente pode também contribuir para o grau de rabdomiólise, principalmente a concomitância de desidratação, hipocalemia e jejum.

Existem apenas dois relatos de ocorrência familiar da SNM^{60,61}, um deles em dois gêmeos com esquizofrenia indiferenciada e o outro em uma mãe e dois filhos com esquizofrenia catatônica. Pode haver alguma relação com a catatonia letal, uma condição familiar semelhante à SNM⁶¹.

Praticamente todos os antagonistas dopaminérgicos D2 foram associados com a SNM, incluindo-se não apenas os neurolepticos típicos e atípicos, mas também drogas afins, como a proclorperazina, o droperidol e a prometazina. O haloperidol é citado em praticamente metade dos casos, refletindo seu uso mais disseminado. A síndrome foi também relacionada à clozapina. Alguns estudos retrospectivos, mas não todos, mostraram relação com a dose e a potência do antipsicótico^{58,59,62}. Os mais potentes e em doses elevadas carregam um risco um pouco mais elevado. A dose de ataque, e não a dose total, parece ser o fator mais importante⁶³; doses elevadas dos agentes mais potentes, administradas em tempo muito curto e em formas de depósito (decanoato de haloperidol e flufenazina, principalmente), parecem, assim, carregar maior risco. Até 30% desenvolvem episódios subseqüentes quando re-expostos ao mesmo ou a outro neuroleptico⁶⁴.

Clinicamente, a síndrome caracteriza-se pelos achados fundamentais de hipertermia, rigidez, disautonomia e alterações mentais. A SNM pode muito adequadamente ser descrita como uma hipertermia induzida por drogas. É o resultado de disfunção dos mecanismos termorreguladores hipotalâmico-diencefálicos. Rigidez generalizada ocorre em virtualmente todos os pacientes; tremor e mioclonias generalizadas ocorrem frequentemente, e menos comumente distonia focal ou generalizada e opistótono. Juntamente com a hipertermia, a atividade muscular excessiva e mantida, daí decorrente, estão na base da rabdomiólise. Elevação da CK ocorre em mais de 90% dos pacientes e mioglobulinúria, em 67%,

podendo evoluir para necrose muscular franca. Jejum e desidratação aumentam o risco de mionecrose⁶⁴.

HIPERTERMIA MALIGNA

A suscetibilidade à hipertermia maligna (HM), uma desordem muscular autossômica dominante, é uma das principais causas de morte relacionada com a anestesia. É desencadeada pelos anestésicos halogenados e pelos bloqueadores neuromusculares despolarizantes, originando-se da liberação excessiva de cálcio (Ca) do retículo sarcoplasmático (RSP).

A síndrome pode ser desencadeada por qualquer uma das drogas citadas, mas é mais abrupta com a succinilcolina. O músculo esquelético abruptamente aumenta seu consumo de oxigênio e a produção de lactato, resultando em rigidez, em hipertermia rapidamente progressiva, em acidose metabólica e em aumento do *drive* simpático em resposta à incapacidade em controlar as concentrações do Ca sarcoplasmático. Ocorre liberação muscular de potássio, Ca ionizado, CK, mioglobina e rabdomiólise. É uma complicação comum.

A base genética é heterogênea, mas na maioria dos indivíduos deve-se a uma das várias mutações no canal de Ca do RSP, conhecido como receptor rianodínico (RRi) e mapeado no locus 19q13.1^{65,66}, podendo ser confirmada com os testes de contratatura *in vitro* com cafeína e halotano. Uma síndrome praticamente idêntica ocorre em suínos, e os modelos daí obtidos forneceram muitas das informações sobre a síndrome. A liberação de Ca do RSP normal é iniciada pela despolarização e ativação dos túbulos T. Há liberação, inicialmente, restrita de Ca, que em uma segunda fase induz per se a liberação maciça deste, a partir do RSP^{67,68}. As alterações funcionais e morfológicas dos canais de cálcio do RSP, o receptor rianodínico, estão na base das síndromes humana e porcina, que respondem de forma anormal, com liberação exagerada de Ca quando expostos às drogas citadas. O papel das alterações do receptor diidropiridínico dos túbulos T, que conectam este ao RRi, e da deficiência de inositoltrifosfatase carece de confirmação tanto em humanos quanto em suínos⁶⁹. A succinilcolina parece desencadear a HM pelos seus efeitos diretos na junção neuromuscular, enquanto o halotano e os anestésicos pela sua ação no RSP (em doses terapêuticas e mesmo em indivíduos normais), aumentam a liberação de Ca do RSP. Em humanos, diferentemente dos suínos, episódios de HM parecem apenas ser desencadeados por tais agentes. Entretanto, as situações clínicas não relacionadas com a anestesia foram relatadas⁶⁹. Em famílias suscetíveis

pode haver uma incidência anormalmente elevada de morte súbita e miocardiopatia.

A HM está estreitamente relacionada à miopatia central *core* e ambas podem ser vistas como variantes alélicas do mesmo defeito genético. Outras miopatias relacionadas à HM são a síndrome de King-Denborough (miopatia e malformações musculoesqueléticas congênitas múltiplas) e a miopatia de Barnes. As distrofinopatias ligadas ao X estão indiretamente relacionadas e as fibras musculares desses pacientes podem não tolerar as alterações súbitas desencadeadas pela succinilcolina e pelos anestésicos^{68,69}. A relação com as miotonias distróficas e não-distróficas e com a deficiência de miofosforilase não foram clinicamente comprovadas. A succinilcolina pode induzir a miotonia generalizada, mas não a síndrome de HM, em pacientes com miotonia congênita e, mais raramente, na doença de Steinert e na paralisia periódica hipercaleêmica. Nos pacientes com rigidez masseterina induzida por succinilcolina, recentemente relacionada a mutações na subunidade alfa do canal de sódio sarcoplasmático^{70,71}, até ¼ exibem testes de contratura *in vitro* positivos.

SUMMARY

Peripheral nervous system drug induced toxicity: toxic myopathy, myasthenia gravis, porphyrias, neuroleptic malignant syndrome, hyperthermia malignant

Multiple drugs have been implicated to some degree in muscular damage or dysfunction of neuromuscular transmission. The exact manner in which drugs result in muscle diseases is highly diverse and depends on the substance. Exogenous substances may have either primary or secondary adverse effects on muscle tissue.

The authors also presented a brief revision of three conditions with neuromuscular dysfunction which may be considered farmacogenetic in nature: the porphyrias, neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia.

KEYWORDS

Myopathy, drugs, toxicity.

Referências

1. Curry SC, Cheng D, Connor D. Drug and toxin induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med*, 18:1068-1083, 1989.
2. Bradford RH, Shear CC, Chemos NA, Dujovine C, Downton M *et al.* Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse effects in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*, 151:43-49, 1991.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344:1383-1389, 1994.
4. Frick MH, Elö O, Haapa K, Heinonem H, Heinsalmi H *et al.* Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 317:1237-1245, 1987.
5. Ayanion JZ, Fuchs CS, Stone RM. Lovastatin and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*, 109:682-686, 1988.
6. Magarian GJ, Lucas LM, Colley C. Gemfibrozil-induced myopathy. *Arch Intern Med*. 151:1873-1879, 1991.
7. Letin SC, Anderson CF. Nicotinic-acid associated myopathy; a report of three cases. *Am J Med*, 86:481, 1989.
8. Knitzer RH, Needman BW. Musculoskeletal syndromes associated with treatment of acne. *Semin Arthritis Rheumatol*, 20:247-251, 1991.
9. Neville HE, Maunder-Sewry CA, McDougall. Chloroquine-induced cytosomes with curvilinear profiles in muscle. *Muscle Nerve*, 2:376-382, 1979.
10. Tagerud S, Jimanová I, Libelius R. Biochemical and ultrastructural effects of chloroquine on horseradish peroxidase uptake and lysosomal enzyme activities in innervated and denervated mouse skeletal muscle. *J Neurol Sci*, 75:159-166, 1986.
11. Roth F, Itabashi H, Louie J. Amiodarone toxicity – myopathy and neuropathy. *Am Heart J*, 119:1225-1229, 1990.
12. Kuncel RW, Wiggins VW. Toxic myopathies. *Neurol Clin*, 6:593-612, 1988.
13. Bradley WG, Lassman LP, Pearce GW, Walton JN. The neuromyopathy of vincristine in man – clinical, electrophysiological and pathological studies. *J Neurol Sci*, 10:106-111, 1990.
14. Halla JT, Fallahi S, Koopman WJ. Penicillamine-induced myositis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 29:560-565, 1986.
15. Lewis CA, Boheimer N, Rose P, Jackson G. Myopathy after short term administration of procainamide. *Br Med J*, 292:593-598, 1986.
16. Wolf S, Goldberg LS, Verity MA. Neuromyopathy and periarthritis in a patient receiving levodopa. *Arc Intern Med*, 136:1055-1057, 1976.
17. Hertzman P, Blevins WL, Mayer B. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with ingestion of tryptophan. *N Engl J Med*, 322:869-876, 1990.
18. Emslie-Smith AM, Engel AG, Duffy J, Bowles CA. Eosinophilia-myalgia syndrome: immunocytochemical evidence for a T-cell mediated immune effector response. *Ann Neurol*, 29:524-534, 1991.
19. Comi G, Testa D, Cornelio F. Potassium depletion myopathy – a clinical and morphological study of six cases. *Muscle Nerve*, 8:17-24, 1985.
20. Knochel P. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 75:521- 530, 1982.
21. Mihiri C, Baudrimont, Bonne G. Zidovudine myopathy – a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol*, 29:606-612, 1991.
22. Simpson DM, Citak KA, Godfrey M, Godbold J, Wolfe DE. Myopathy associated with human immunodeficiency virus and zidovudine – can their effects be differentiated? *Neurology*, 43:971-976, 1993.
23. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpoor GH. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med*, 322:1098-1105, 1990.
24. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47:1223-1231, 1984.
25. Witt NJ, Zochodone DW, Bolton CF. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*, 99:176, 1991.
26. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit – a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve*, 21:610-622, 1998.
27. Rouleau G, Karpati G, Carpenter S. Glucocorticoid excess induces peripheral depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve*, 10:428-434, 1987.

28. Sheq JH, Shafiq AS, Shutta HS. Acute myopathy with selective loss of myosin filaments. *Neurology*, 29:100-106, 1979.
29. Knox AJ, Mascie-Taylor BH, Muers MF. Acute hydrocortisone myopathy in severe asthma. *Thorax*, 41:411-413, 1986.
30. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care unit – clinical, electromyographic and pathological aspects. *Ann Neurol*, 40:645-658, 1996.
31. Hirano M, Ott BR, Raps EC. Acute quadriplegic myopathy – a complication of steroids, nondespolarizing blocking agents or both. *Neurology*, 42:2082-2089, 1992.
32. Rich MM, Bird SJ, Raps EC. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve*, 20:665-672, 1997.
33. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V. Acute necrotizing myopathy of intensive care – electrophysiological studies. *Muscle Nerve*, 17:285-293, 1994.
34. Faragher MW, Day BJ, Dennett X. Critical care myopathy – an electrophysiological and histological study. *Muscle Nerve*, 19:516-522, 1996.
35. Latronico N, Fenzi F, Recupero D. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*, 347:1570, 1996.
36. Zochodne DW, Ramsay DA, Robertson DM. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neurol Sci*, 52:387-394, 1993.
37. Rich MM, Pinter MJ, Kraner SD, Barchi RL. Loss of electrical excitability in a animal model of in acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 43:171-178, 1998.
38. Rich MM, Teener JW, Rapps EC, Bird S. Muscle inexcitability with reversible paralysis following steroids and neuromuscular blockade. *Muscle Nerve*, 21:1231-1237, 1998.
39. Adams RJ, Rivner MH, Salazar J. Effects of oral calcium antagonists on neuromuscular transmission. *Neurology*, 34:132, 1984.
40. Castlebaum AR, Donofrio PD, Walker FO. Laxative abuse causing hypermagnesemia, quadriplegia and neuromuscular junction defect. *Neurology*, 39:746-748, 1989.
41. Bashuk RG, Krendell DA. Myasthenia gravis presenting after magnesium administration. *Muscle Nerve* 13:708-713, 1990
42. Pittinger C, Adamson R. Antibiotic blockade of neuromuscular function. *Ann Rev Pharmacol*, 12:164-184, 1972.
43. Swifft TR. Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 4:334-353, 1984.
44. Wilson RW, Ward MD, Johns TR. Corticosteroids – a direct effect on the neuromuscular transmission. *Neurology*, 24:1091-1095, 1974.
45. Miller RG, Millner-Brown HS. Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis. *Neurology*, 36:729-732, 1986.
46. Atchison WD, Adgate L, Baerman CM. Effects of antibiotics on uptake of calcium into isolated nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther*, 245:394-401, 1988.
47. Rubbo JT, Giris SD, Sokoll MD. Comparative neuromuscular effects of lincomycin and clindamycin. *Anesth*, 57:329-334, 1977.
48. Lee DC, Kim Yi, Liu HM. Presynaptic and postsynaptic actions of procainamide on neuromuscular transmission. *Muscle Nerve*, 6:442-447, 1983.
49. Peterson AH. Association of trimethadione therapy and myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 274:506-507, 1966.
50. So EL, Penry JK. Adverse effects of phenytoin on peripheral nerves and neuromuscular junction – a review. *Epilepsia*, 22:467-473, 1989.
51. Herishanu Y, Rosemberg P. Beta-blockers and myasthenia gravis. *Na Intern Med*. 83:834-836, 1973.
52. Granacher RP. Neuromuscular problems associated with lithium. *Am J Psychiatry*, 134:702, 1987.
53. Drosos AA, Christou L, Galanopollou V, Tzioufas AG. d-Penicillamine induced myasthenia gravis – clinical, serological and genetic findings. *Clin Exp Rheumatol*, 11:387-391, 1993.
54. Kuncl RW, Pestronk A, Drachman DB, Recht-Roland E. The pathophysiology of penicillamine induced myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 20:740-744, 1986.
55. Kauppinen R, Mustajoki. Prognosis of acute porphyria – occurrence of acute attacks, precipitating factors and associated diseases. *Medicine*, 71:1-13, 1992.
56. Moore MR. International review of drugs in acute porphyrias. *Int J Biochem*, 12:1089-1097, 1982.
57. Disler PB, Bleckenhorst GH, Eales L, Moore MR. Guidelines for drug prescription in patients with acute porphiria. *South Afr Med J*, 61:656-661, 1982.
58. Suarez JI, Cohen ML, Larken J, Kunch RN, Hricik DE, Daroff RB. Acute intermitent porphyria a clinicopathologic correlation. *Neurology*, 48:1678-1683, 1997.
59. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome and related conditions. *Clinical Genetics*, 39:65-67, 1991.
60. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*, 77:185-202, 1993.
61. Deuschl G, Oepen G, Hermle L. Neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacopsychiat* 20:168-170, 1989.
62. Otani K, Horiuchi M, Kondo T. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry*, 158:850-853, 1991.
63. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 146:717-725, 1989.
64. Shalev A, Munitz H. Neuroleptic malignant syndrome – agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand*, 73:337-347, 1986.
65. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome – diagnostic issues. *Ann Psychiatry*, 20:130-147, 1991.
66. Otsu K, Nishida K, Kimura Y, Kusuya T, Hori M. The point mutation Arg 614-cys in the calcium release channel of skeletal sarcoplasmic reticulum is responsible for hypersensitivity to caffeine and halothane in malignant hyperthermia. *J Biol Chem*, 269:9413-9415, 1994.
67. Gillard EF, Otsu K, Fuji J. A substitution of cysteine to arginine in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. *Genomics*, 11:751-754, 1991.
68. Mickelson JR, Ross JA, Reed BK, Louis CF. Enhanced calcium-induced calcium release by sarcoplasmic reticulum vesicles from malignant hyperthermia susceptible pig muscle. *Biochem Biophys Acta*, 862:318, 1986.
69. Gronert GA, Mott J, Lee J. Etiology of malignant hyperthermia. *Br J Med*, 60:253-257, 1988.
70. McLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science*, 256:789-797, 1993.
71. Vitta CM, Decker A, Jedlika AE, George AL, Heiman-Petterson T. Masseter muscle rigidity associated with glycine 1306 to alaline mutation in the Na channel alfa subunit gene. *Anesthesiology*, 82:1097-1103, 1995.

Endereço para correspondência:

Acary Souza Bulle Oliveira
 Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia
 Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
 04023-900 – São Paulo, SP

Meduloblastoma em Adultos

Clélia Maria Ribeiro Franco*

Suzana Maria Fleury Malheiros**

Alberto Alain Gabbai***

RESUMO

Meduloblastomas representam 1% dos tumores intracranianos e 6% dos tumores de fossa posterior nos adultos. A incidência populacional neste grupo é de, aproximadamente, 0,5 milhão/ano. O sexo masculino é o mais acometido e o quadro clínico predominante é de cefaléia e síndrome cerebelar. Nos adultos, essa neoplasia localiza-se, preferencialmente, nos hemisférios cerebelares, sendo o subtipo histológico desmoplásico mais freqüente. Na maioria dos casos, o tumor está limitado à fossa posterior ao diagnóstico. O tratamento inclui ressecção cirúrgica mais ampla possível, associada à radioterapia cranioespinhal com reforço em fossa posterior e, sempre que possível, quimioterapia adjuvante. O tratamento adequado permitirá um melhor controle da doença e uma maior sobrevida. A recidiva tardia é mais comum nos adultos, sendo necessário um longo seguimento desses pacientes. A sobrevida total de adultos com meduloblastomas parece ser maior que a das crianças com essa neoplasia.

UNITERMOS

Meduloblastoma, adulto, manifestações clínicas, tratamento.

INTRODUÇÃO

O meduloblastoma é uma neoplasia maligna primária do sistema nervoso central (SNC), de origem embrionária neuroepitelial, a partir de células pluripotenciais primitivas, que se desenvolve no cerebelo¹. Quando esse tipo de tumor surge em qualquer outra parte do sistema nervoso central (SNC), como lesão primária, é chamado de tumor neuroectodérmico primitivo ou simplesmente “PNET” (Primitive Neuroectodermal Tumor). Os PNETs supratentoriais costumam ter comportamento mais heterogêneo que os meduloblastomas, geralmente com pior resposta ao tratamento, por motivo ainda não bem esclarecido^{2,3}. O meduloblastoma ocorre em todo o mundo e não existem evidências de que ele predomine em determinada subpopulação étnica ou racial⁴. Sua primeira definição como entidade clinicopatológica foi feita por Bailey e Cushing, em 1925⁵, como um tumor maligno do vérmis cerebelar, comum na infância, densamente celular, que ocupava o assoalho do IV ventrículo e determinava um prognóstico muito reservado, com curta sobrevida.

Na infância, o meduloblastoma é a neoplasia maligna primária mais comum do sistema nervoso central (SNC), representando de 20% a 25% dos tumores encefálicos⁶ e de 30% a 40% dos tumores de fossa posterior⁷. Na primeira década de vida, costuma haver uma distribuição bimodal, com picos em torno dos 3 e 5 anos e entre os 8 e 10 anos de idade^{3,7}.

Embora a maioria dos casos de meduloblastomas ocorram em crianças, 14% a 30% deles são encontrados em indivíduos maiores de 15 anos de idade^{9,10,11}. Russell e Rubinstein (1989)¹² observaram que a incidência do meduloblastoma em adultos representa 1% do total dos tumores intracranianos e 6% dos tumores de fossa posterior.

A incidência populacional do meduloblastoma em adultos (maiores de 16 anos) parece variar em torno de 0,5 por milhão/ano, a depender da população estudada, sendo nove a dez vezes menor que nas crianças^{13,14,15}.

Em geral, a idade mediana dos pacientes adultos com meduloblastoma varia dentro do intervalo dos 20 aos 39 anos à época do diagnóstico, mais freqüentemente em torno dos 25 anos, mas pode surgir em qualquer idade, existindo descrições de casos desde os 16 até os 80 anos de idade ou mais^{9,10,11,13}. De qualquer forma, cerca de 80% dos casos em adultos são diagnosticados antes dos 40 anos de idade^{9,10,11,13}.

* Pós-graduanda em Neurologia da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp

** Neurologista do Setor de Neuro-oncologia da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp

*** Professor titular da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp

O meduloblastoma nos adultos, assim como nas crianças, predomina no sexo masculino em uma distribuição que varia de 1,2:1 a 3:2 na maioria das séries estudadas^{13,15,16,17,18}.

ETIOLOGIA

Acredita-se que esses tumores tenham origem a partir de células neuroepiteliais embrionárias indiferenciadas, presentes na camada granular externa do córtex cerebelar em desenvolvimento, chamada de camada granular fetal de Obersteiner. Essa camada subpial de pequenas células está presente ao nascimento e gradualmente deve desaparecer durante o primeiro ano de vida. A persistência focal dessas células daria início ao tumor^{12,19,20}. Apesar dessa teoria, a célula de origem do meduloblastoma nunca foi claramente elucidada e os fatores que controlam seu crescimento ainda são desconhecidos^{3,7,21}.

A maioria dos meduloblastomas ocorre de forma esporádica^{4,21}. A ocorrência familiar é rara, já tendo sido descritos casos em gêmeos²⁶. Condições herdadas têm sido associadas a 5% a 10% do total de casos⁴⁵, carregando maior risco para o desenvolvimento do tumor, como a síndrome de Turcott, *blue rubber-bleb nervous syndrome*, síndrome de Gorlin (nervo de células basais) e de Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia e xeroderma pigmentoso^{21,28}.

O comportamento biológico do meduloblastoma permanece mal compreendido. Citogeneticamente, o meduloblastoma é altamente heterogêneo. Estudos mais recentes têm catalogado cerca de 50 diferentes alterações em cariótipos de pacientes com essa neoplasia^{29,30}. Todavia, aberração cromossômica única ou gene supressor específico relacionado isoladamente ao desenvolvimento do meduloblastoma ainda não foram encontrados^{29,30}. Estudos citogenéticos em adultos são escassos, mas já foram relatados casos com cariótipo normal, com isocromossomo 17q ou com anomalias estruturais nos cromossomos 3, 9 e 12^{31,32}. Talvez, diferentes vias genéticas estejam envolvidas na patogênese do tumor em adultos e crianças. Apesar de alguns desses estudos terem encontrado associações entre os achados citogenéticos e a evolução clínica de casos isolados, não se conhece nenhum marcador biológico específico reprodutível que possa sinalizar o prognóstico do meduloblastoma³.

HISTOLOGIA

Do ponto de vista histológico, os meduloblastomas são altamente celulares, com células pequenas de núcleo oval ou arredondado, hipercromáticas, citoplasma

escasso, atividade mitótica variável e áreas de necrose ocasionais^{1,5,20,21}. Estão classificados dentro do grupo de tumores de origem neuroepitelial, na subclassificação de tumores embrionários, sendo reconhecidas quatro variantes histológicas: a forma clássica, a desmoplásica, a melanótica e a do medulomioblastoma, segundo a mais recente normatização da Organização Mundial da Saúde¹. As variantes clássica e desmoplásica são as mais comuns, mas histologicamente todas elas correspondem ao grau IV de malignidade, embora possam ter comportamento biológico diverso¹. Alguns autores consideram a existência de uma variante histológica mais rara do meduloblastoma, descrita em adultos, chamada de meduloblastoma lipidizado ou lipomatoso^{22,23}. É assim chamada por conter áreas focais de acúmulo lipídico intracelular, apresentando imunorreatividade para marcadores neuronais e/ou gliais, com baixo potencial proliferativo e associada a prognóstico mais favorável^{22,23}.

Assim, os meduloblastomas são tumores heterogêneos, com tendência à diferenciação celular divergente, predominantemente neuronal e, menos frequentemente, glial^{1,12,19,21}. Rosetas neuroblásticas de Homer-Wright existem em torno de 40% nos tumores e marcadores imunoistoquímicos neuronais, como a sinatofisina, a enolase neurônio-específica (ENE) e a proteína neurofilamentar, que estão presentes na maioria deles^{1,21,24}. A variante desmoplásica é encontrada mais frequentemente nos adultos e parece estar relacionada a um melhor prognóstico segundo alguns autores^{14,25,26}, desde a classificação histológica original de Rubinstein e Northfield, em 1964²⁷.

TOPOGRAFIA

Quanto à localização, na maioria dos casos, em adultos, o tumor desenvolve-se preferencialmente nos hemisférios cerebelares, enquanto nas crianças, o vérmis cerebelar é o local mais comumente acometido^{5,9,10,27}. Por tratar-se de neoplasia com alto risco de disseminação, 1/3 dos casos, principalmente no grupo pediátrico, terão doença metastática já ao diagnóstico³.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico é insidioso e progressivo, com sinais e sintomas dependentes do sítio do tumor e da ocorrência de hipertensão intracraniana^{3,14,21}. Um quadro de início apoplético pode ocorrer devido à hemorragia aguda intratumoral²¹. Queixas de dor lombar ou radicular, crises

convulsivas, sintomas medulares ou encefálicos focais podem surgir devido a implantes neoplásicos^{7,10,11,21}.

As manifestações clínicas do meduloblastoma nos adultos são descritas como semelhantes àquelas vistas nas crianças^{9,10,11,13}. A cefaléia aparece como um sintoma predominante em adultos com este tipo de tumor, na maioria das séries, variando de 28% a 100% dos casos^{9,10,11,13,16,17,18,33,34}. Desequilíbrio, distúrbio da marcha, tonturas e/ou náuseas e vômitos aparecem em 17% a 83%^{9,10,11,13,16,17,18,33,34}. Outros sintomas pouco referidos em adultos são: diplopia, perda de força em membros, zumbido, surdez, fotofobia, amenorréia secundária, confusão mental, síncope, borramento visual ou cegueira, sonolência, dor nugal e dorsal, disartria, disfagia, soluços refratários, dor maxilar, incontinência urinária, perda de peso, crises epiléticas parciais ou generalizadas^{9,11,13,17,33,34}. Nos adultos, a proporção de disseminação leptomeníngea parece ser menor e, quando ocorre, tende a ser mais tardia^{21,36,42}.

O tempo de sintomas até o diagnóstico é variável em qualquer faixa etária. A maioria dos adultos (44% a 60%) apresenta até 3 meses de sintomas à época do diagnóstico^{9,11,13,16,17,18}.

O exame clínico dos pacientes com meduloblastoma revela tipicamente sinais cerebelares axiais ou apendiculares e/ou de hipertensão intracraniana (HIC). Nos adultos, foram observadas freqüências variáveis de ataxia axial e/ou de membros (24% a 77%) e papiledema (50% a 80%), além de sinais menos comuns, como paresias de nervos cranianos secundárias à HIC ou infiltração direta do tronco encefálico pelo tumor, sendo o VI, VII e VIII os nervos mais afetados (6% a 39%); sinais piramidais secundários à dilatação ventricular ou invasão do tronco encefálico pelo tumor (12%); rigidez de nuca (15% a 25%); atrofia óptica pós-edema (20%); síndrome de Parinaud (10%) e redução do nível de consciência (13%)^{9,11,17,18}.

Além da disseminação leptomeníngea e das metástases intraparenquimatosas em qualquer parte do SNC, metástases sistêmicas (fora do SNC, principalmente ósseas) podem ocorrer, principalmente nas crianças, surgindo mais freqüentemente como doença recidivante, mas também já ao diagnóstico do tumor primário ou, mais raramente, anterior a este^{35,36}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico por imagem do meduloblastoma é bem mais descrito em crianças que em adultos. Nos adultos, o tumor tende a ser mais lateralizado (hemisférico) e estender-se superficialmente até as meninges, com

realce difuso e homogêneo, de intensidade leve a moderada; nas crianças, tende a ser mais mediano (vermiano), com realce heterogêneo e intenso^{10,37}. Tanto em adultos como nas crianças, o tumor costuma ser hiperatenuante em relação à substância cinzenta na tomografia de crânio (TC) sem contraste, e na ressonância magnética de encéfalo (RM), apresenta-se hipointenso em T1 e hiper ou iso-intenso em T2, semelhante ao sinal apresentado pelos gliomas^{10,37} (Figuras 1 e 2). Pequenas diferenças à parte, não existe imagem patognomônica do meduloblastoma, podendo haver alterações císticas, edema perilesional, necrose, hemorragias e calcificações³⁷. A hidrocefalia ocorre com freqüência e as metástases assintomáticas, ao longo do neuroeixo, podem ser vistas à RM de eixo cranioespinal em 20% a 50% dos casos pediátricos e em torno de 10% a 14% dos adultos à época do diagnóstico^{28,34,37}.

O estadiamento da neoplasia no pós-operatório é imprescindível para avaliar o prognóstico e o planejamento terapêutico mais adequados. O estudo liquorico com pesquisa de células tumorais, ressonância magnética do encéfalo e neuroeixo devem ser realizados para determinar a existência e a extensão da disseminação neoplásica em SNC^{7,21}. O mapeamento ósseo também deve ser solicitado para avaliar a invasão óssea, que é a forma mais comum de disseminação sistêmica^{2,21,35}.

TRATAMENTO

Há 74 anos, Bailey e Cushing (1925)⁵ já preconizavam a ressecção cirúrgica seguida de radioterapia para o tratamento do meduloblastoma. Atualmente, o

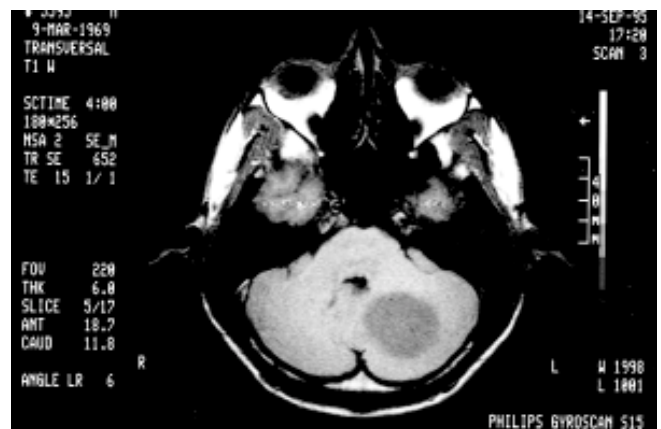


FIGURA 1

Imagem de meduloblastoma observada em RM de crânioencéfalo, corte axial ponderado em T1 sem contraste, com lesão expansiva em hemisfério cerebelar esquerdo, em hipossinal, de limites precisos.



FIGURA 2

Imagem de meduloblastoma observada em RM de crânioencefalo, corte axial ponderado em T2, como lesão expansiva em hemisfério cerebelar esquerdo, em hipersinal heterogêneo.

tratamento inicial do meduloblastoma, em qualquer idade, consiste em cirurgia com ressecção macroscópica completa do tumor sempre que possível, na medida em que danos neurológicos adicionais possam ser evitados. Isto é alcançado em mais de 75% dos casos pediátricos^{3,6,7} e na maioria dos adultos^{9,11,13,17,33,34}. A mortalidade cirúrgica aproxima-se de 1%²¹. Complicações pós-operatórias incluem quadros neurológicos deficitários, mutismo, paralisia pseudobulbar, hidrocefalia comunicante, pseudomeningocele e infecções²¹. Alguns pacientes necessitarão de derivação líquórica permanente, o que representa um risco potencial para a disseminação sistêmica de células neoplásicas pelo líquor, devendo ser evitada sempre que possível³⁵.

O tratamento adjuvante complementar é imprescindível na terapêutica inicial do meduloblastoma, estando a radioterapia (RT) estabelecida como padrão, de uma forma geral, para crianças e adultos, observando-se claramente que a cirurgia isolada jamais pode ser considerada como tratamento adequado para este tipo de neoplasia^{21,26}.

A RT convencional externa cranioespinhal é a base do tratamento adjuvante pós-operatório de pacientes com meduloblastomas, com exceções nos casos de crianças muito jovens, com utilização de um reforço (*boost*) englobando o sítio primário do tumor, na fossa posterior, até uma dose máxima tolerada, de 54 a 56 Gy, pois a recidiva em fossa posterior é um importante mecanismo de falência do tratamento³⁸. A realização da

RT “profilática” cranioespinhal, com doses em torno de 36 Gy, baseia-se nas altas taxas de disseminação leptomeníngea assintomática ao diagnóstico, permitindo melhor controle da doença a longo prazo^{6,7,38}.

Para Skolyszanski e Glinski (1989)³⁹, adultos com meduloblastomas devem ser tratados primariamente com RT adjuvante, sem uso de quimioterapia (QT), com doses em fossa posterior entre 50 a 54 Gy e cranioespinhal de 30 Gy. Em 13 adultos tratados com RT por esses autores, a taxa de sobrevida total em 5 anos foi de 62%.

Seqüelas tardias da RT cranioespinhal, como prejuízo cognitivo e endocrinológico, existem especialmente para as crianças muito jovens². Kramer *et al.* (1997)⁴⁰ descreveram seqüelas neuropsicológicas em 10 adultos tratados com RT e acompanhados com tempo mínimo de 3 anos de sobrevida livre-de-doença após o tratamento, recebendo dose média em encéfalo total de 34,5 Gy, com prejuízos consideráveis de memória, raciocínio, habilidades visuoespaciais e cálculo. Também o risco de desenvolvimento de uma segunda neoplasia (tais como sarcomas, meningiomas e gliomas), induzida pela irradiação cranioespinhal prévia, não pode ser desprezado².

Com o intuito de diminuir os efeitos tóxicos a longo prazo da RT cranioespinhal, principalmente no caso de crianças muito jovens, e buscando melhorar os resultados terapêuticos, a quimioterapia vem sendo utilizada no tratamento do meduloblastoma^{2,3,6}.

Estudos prospectivos randomizados, realizados em crianças, têm demonstrado benefício na sobrevida com o uso da quimioterapia adjuvante no tratamento inicial do meduloblastoma^{6,41}.

Nos adultos, a quimioterapia adjuvante ainda é pouco utilizada como parte do tratamento primário do meduloblastoma, e não há protocolo padronizado universalmente aceito^{14,33}. A maioria dos autores que trataram adultos com meduloblastomas utilizaram como tratamento-padrão a cirurgia, seguida de RT cranioespinhal^{9,10,13,16,17,33,34}.

Sharma *et al.* (1989)¹¹ utilizaram QT adjuvante (CCNU 120 mg/m², 6/6 semanas) em 4 casos (de 16 a 30 anos) tratados com cirurgia e RT. Eles concluíram que a QT não preveniu, mas retardou a recidiva.

Em 1990, Bloom e Bessel⁴² relataram os resultados de 47 adultos (16 a 54 anos), 20 deles tratados com QT adjuvante (12 com uso de vincristina e CCNU, 8 com vincristina pré e pós-RT e metotrexato pós-RT). A sobrevida dos pacientes tratados com QT e RT no pós-operatório foi de 76% para 5 e 10 anos, enquanto para os pacientes sem QT foi de 60% e 53%, respectivamente. Esses autores consideraram a QT de valor para adultos com meduloblastomas, qualquer que seja o grau de ressecção cirúrgica.

Carrie *et al.* (1994), em um estudo retrospectivo, com 156 pacientes dos 18 aos 58 anos, não encontraram benefícios na sobrevida pela associação de QT à RT no tratamento adjuvante do meduloblastoma em adultos em detrimento de significante toxicidade, muito embora os autores reconheçam que a heterogeneidade dos regimes quimioterápicos utilizados impossibilitou uma maior segurança nas conclusões¹⁴. De outra forma, Prados *et al.* (1995)¹⁸ observaram prolongamento da sobrevida em adultos (16 a 57 anos) tratados com QT e RT adjuvantes em comparação com os que só usaram RT pós-operatória.

Ainda no tratamento de adultos, Galanis *et al.* (1997)⁴³ estudaram, retrospectivamente, 17 pacientes maiores de 18 anos com tumores embrionários avançados, incluídos no grupo de 12 casos de meduloblastomas, tratados com QT sistêmica. Eles observaram maior resposta terapêutica aos esquemas baseados em cisplatina (84,5%), comparativamente àqueles baseados em nitrosouréias (27%).

Em 50% a 70% dos casos, as recidivas do meduloblastoma, tanto em crianças como em adultos, ocorrem na fossa posterior, sendo comum a falência leptomeníngea local e rara a isolada no leito tumoral^{33,42,44}.

PROGNÓSTICO

Em vigência de doença recorrente e/ou metastática, o prognóstico ainda é reservado, principalmente quando há doença leptomeníngea e/ou sistêmica, encurtando muito a sobrevida, que raramente será maior que dois anos^{7,13,26,35}. Nos adultos, a recidiva tardia, além do terceiro ano do diagnóstico, é mais freqüente, indicando, talvez, uma progressão mais lenta nesse grupo^{14,42}.

É possível que o meduloblastoma seja o tumor primário intracraniano que mais se propague para fora do SNC³⁵. Nos adultos, a doença metastática “extraneural” tem sido descrita em torno de 5% a 18% das recidivas, sendo os ossos o sítio mais comum, seguido dos linfonodos e das vísceras, principalmente o pulmão^{10,33,35,42}. Apesar dos conhecimentos já alcançados, a história natural da disseminação sistêmica no meduloblastoma não está esclarecida. Pensa-se que ela possa ocorrer a partir de infiltração de tecidos extrameningeos contíguos, sendo os cateteres de derivações facilitadores, o que foi comprovado em alguns casos³⁵.

Nos casos de doença recorrente ou disseminada, a QT tem um uso mais difundido e definido, associada ou não a ressecções e/ou à re-irradiação, dependendo do local acometido. Dessa forma, a QT tem sido efetiva para alguns pacientes com recidiva, com qualidade de vida

satisfatória para muitos, seja prolongando a sobrevida livre-de-doença ou a sobrevida total, ou mesmo produzindo alívio sintomático, como paliativo^{8,10,11,13,33,34}.

Muito embora a quimioterapia tenha se mostrado valorosa tanto em crianças como em adultos com meduloblastomas, ela também pode causar danos. Seus conhecidos efeitos citotóxicos, principalmente a mielossupressão, podem limitar consideravelmente seu uso, principalmente em crianças muito jovens, adultos de mais idade e quando realizada após a RT cranioespinhal, pelo sinergismo de efeitos tóxicos^{2,6,14}. Além do risco de potenciais seqüelas, como perda auditiva e neuropatias periféricas, seus efeitos tóxicos, a longo prazo, ainda não são bem conhecidos². Duffner *et al.* (1998)² relataram uma freqüência alarmante de segunda neoplasia em crianças menores de três anos com tumores malignos do SNC, tratadas inicialmente com o uso prolongado de quimioterápicos alquilantes e etoposida.

É de grande interesse para os profissionais que assistem aos pacientes com meduloblastomas, como em qualquer neoplasia, o estudo de fatores que possam ter valor prognóstico, permitindo avaliar o risco e o tipo de evolução esperada para determinado paciente. Sabe-se que o estado funcional pré-tratamento, a idade, a extensão local do tumor, a presença de infiltração de tronco encefálico^{14,26,42} e/ou a disseminação ao diagnóstico, a extensão da ressecção e a dose total de radiação em fossa posterior são fatores prognósticos determinantes no grupo infantil^{6,7,26,38}. Nos adultos, fatores prognósticos têm sido estudados com maior dificuldade pelo menor número de casos, impossibilitando, às vezes, a validação estatística de determinado dado encontrado.

Miles e Bhandari (1970)⁹ e Chatty e Earle (1971)²⁵ afirmaram que os adultos têm maior sobrevida que as crianças, se o tratamento for similar. Para Farwell e Flannery (1987)¹³, adultos seguem um curso mais benigno que crianças até o segundo ano do tratamento, e as taxas de sobrevida em 5 e 10 anos foram iguais para ambos. Assim, também Hazuka *et al.* (1991)³³ encontraram melhor sobrevida para os adultos apenas a curto prazo, para os 2 e 3 primeiros anos após o diagnóstico. Outros autores declaram que não há diferenças significativas no prognóstico do meduloblastoma em relação à idade infantil ou adulta, havendo diferença, no entanto, quando se referem a crianças muito jovens, nas quais a evolução tende sempre a ser pior^{26,42}.

Rubinstein e Northfield, em 1964²⁷, identificaram a localização lateral do tumor como fator de melhor prognóstico em adultos, associada a maiores taxas de sobrevida, como relatado por outros autores²⁵. Entretanto, nem sempre esta correlação entre o local do tumor com a sobrevida foi observada^{9,26,42}.

Há, ainda, muita controvérsia quanto ao valor prognóstico das características histológicas isoladas do meduloblastoma. Para alguns estudiosos, o tipo histológico^{9,10,42}, bem como a presença e o subtipo de diferenciação celular não tiveram importância prognóstica^{25,26}. Também a variante desmoplásica tem sido relacionada a melhor prognóstico por muitos autores^{11,14,16,25}, possivelmente pelo fato de o tumor ser habitualmente mais circunscrito e por sua tendência à localização superficial nos lobos laterais do cerebelo^{1,27}, o que facilitaria a ressecção completa^{27,34}.

CONCLUSÃO

Assim, podemos concluir que o grau de ressecção, a extensão da doença no pós-operatório, a dose total de RT em fossa posterior e a realização de RT em neuroeixo são fatores de valor prognóstico tanto para adultos como crianças com meduloblastomas^{26,33,38,39,42,44}.

Embora o prognóstico dos pacientes com meduloblastomas tenha melhorado nas últimas três décadas, as taxas de sobrevida em 5 e 10 anos para o grupo dos adultos publicadas nos anos 90 variam, respectivamente, de 27% a 77% e de 36% a 76%^{10,11,14,16,17,18,33,34,42}.

Apesar dos avanços no tratamento e de numerosos estudos, há ainda muitos dados controversos que limitam o conhecimento acerca do meduloblastoma. Contudo, podemos observar que se trata de um tumor agressivo, de comportamento biológico pouco conhecido, principalmente nos adultos, com alta capacidade de disseminação e recidiva, sendo a neoplasia de prognóstico ainda reservada.

SUMMARY

Adult medulloblastoma

Adult medulloblastoma represents 1% of the intracranial tumors and 6% of the posterior fossa tumors with an incidence rate around 0,5 annual per million. Adult medulloblastoma is more common in males and the predominant clinical manifestations are headache and cerebellar syndrome. In adults, medulloblastoma occurs more frequently in the cerebellar hemispheres being the desmoplastic variant predominant. In the majority of the cases, the tumor is limited at posterior fossa at diagnosis. The treatment includes complete macroscopic resection associated with craniospinal radiotherapy, with posterior fossa boost, and adjuvant chemotherapy. The adequate treatment improves the local control of the disease and survival. Later relapse is not uncommon in adults and longer follow-up is necessary. Prognostic in adults with medulloblastoma and the global survival seems better than children.

KEYWORDS

Medulloblastoma, adult, clinical manifestations, treatment.

Referências

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. In collaboration with Sobin LH and pathologists in 14 countries. – Embryonal

- tumors. In: *Histological typing of tumors of the central nervous system*. 2. ed. Berlin, Springer-Verlag, 1993, p.27-30. (World Health Organization: International Histological Classification of Tumors).
2. Duffner P, Krischer JP, Horowitz ME *et al*. Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a Pediatric Oncology Group Study. *Ann Neurol*, 44:313-316, 1998.
 3. Packer RJ. Brain tumors in children. *Arch Neurol*, 56:421-425, 1999.
 4. Kuijten R & Bunin GR. Risk factors for childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarker Prevention*, 2:277-288, 1993.
 5. Bailey P & Cushing H. Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatr*, 14:192-224, 1925.
 6. Evans AE, Jenkins RDT, Spoto R *et al*. The treatment of medulloblastoma: results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg*, 72:572-582, 1990.
 7. Packer RJ & Finlay JL. Medulloblastoma: presentation, diagnosis and management. *Oncology*, 2:35-49, 1988.
 8. Crist WM, Ragab AH, Vietti TJ *et al*. Chemotherapy of childhood medulloblastoma. *Am J Dis Child*, 130:639-642, 1976.
 9. Miles J & Bhandari YS. Cerebellar medulloblastoma in adults: review of 18 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 33:208-211, 1970.
 10. Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB *et al*. Adult cerebellar medulloblastoma: the pathological, radiographic, and clinical spectrum. *J Neurosurg*, 70:536-544, 1989.
 11. Sharma BS, Kak VK, Mittal RS *et al*. Medulloblastoma in adults – clinical observations and results of treatment. *Indian J Cancer*, 26:156-163, 1989.
 12. Russel DS & Rubinstein LJ. *Pathology of tumors of the nervous system*. Baltimore. Williams & Wilkins, 1989.
 13. Farwell JR & Flannery JT. Adult occurrence of medulloblastoma. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 86:1-5, 1987.
 14. Carrie C, Lasset C, Alapetite C *et al*. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. A retrospective study of 156 patients. *Cancer*, 74:2352-2360, 1994.
 15. Giordana MT, Schiffer P, Lanotte M *et al*. Epidemiology of adult medulloblastoma. *Int J Cancer*, 80:689-692, 1999.
 16. Iaconetta G, Lamaida E, Rossi A *et al*. Cerebellar medulloblastoma in adults: report of 15 cases and review of the literature. *Acta Neurol (Napoli)*, 16:38-45, 1994.
 17. Sheikh BY & Kanaan IN. Medulloblastoma in adults. *J Neurosurg Sci*, 38:229-234, 1994.
 18. Prados MD, Warnick RE, Wara WM *et al*. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32:1145-1152, 1995.
 19. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*, 42:1-15, 1983.
 20. Tomlinson FH, Scheithauer BW, Jenkins RB. Medulloblastoma: II. A pathobiologic overview. *J Child Dis*, 7:240-252, 1992.
 21. Schiff D & Wen PY. Uncommon brain tumors. In: WEN PY & BLACK PM, ed. – *Brain tumors in adults*. Philadelphia, WB SAUNDERS COMPANY, 1995, p. 953-974. (Neurologic Clinics, 13).
 22. Giangaspero F, Cenacchi G, Roncaroli F *et al*. Medullocytoma (lipidized medulloblastoma). A cerebellar neoplasm of adults with favorable prognosis. *Am J Surg Pathol*, 20:656-664, 1996.
 23. Soylemezoglu F, Soffer D, Onol B *et al*. Lipomatous medulloblastoma in adults. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*, 20(4):413-418, 1996.

24. Stávale JN. Contribuição para histogênese da variante desmoplásica do meduloblastoma. São Paulo, 1989. (Tese de doutorado – Escola Paulista de Medicina – Unifesp).
25. Chatty EM & Earle KM. Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. *Cancer*, 28:977-983, 1971.
26. Choux M, Lena G, Hassoun J. Prognosis and long term follow-up in patients with medulloblastoma. *Clin Neurosurg*, 30:246-277, 1983.
27. Rubinstein LJ & Northfield DWC. The medulloblastoma and the so-called "arachnoidal cerebellar sarcoma". A critical re-examination of a nosological problem. *Brain*, 87:379-410, 1964.
28. Tomlinson FH, Scheithauer BW, Jenkins RB. Medulloblastoma: I. Clinical, diagnostic and therapeutic overview. *J Child Dis*, 7:142-155, 1992.
29. Thapar K, Fukuyama K, Rutka JT. Neurogenetics and the molecular biology of human brain tumors. In: Kaye AH & Laws Jr ER. – *Brain Tumors (An Encyclopedic Approach)*. New York, Churchill Livingstone, 1995, p. 69-97.
30. Scheurlen WG, Schwabe GC, Joos S *et al*. Molecular analysis of childhood primitive neuroectodermal tumors defines markers associated with poor outcome. *J Clin Oncol*, 16:2478-2485, 1998.
31. López-Ginés C, Cerdá-Nicolás M, Gil-Benso R *et al*. Involvement of the long arm of chromosome 9 in medulloblastoma in an adult. *Cancer Genet Cytogenet*, 96:81-84, 1997.
32. Bigner SH, Mark J, Friedman HS. Structural chromosomal abnormalities in human medulloblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 30:91-101, 1988.
33. Hazuka MB, Debiose DA, Henderson RH *et al*. Survival results in adult patients treated for medulloblastoma. *Cancer*, 69:2143-2148, 1992.
34. Peterson K & Walker RW. Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology*, 45:440-442, 1995.
35. Kleinman GM, Hochberg FH, Richardson EP. Systemic metastases from medulloblastoma: report of two cases and review of the literature. *Cancer*, 48:2296-2309, 1981.
36. Pollono DG, Tomarchio S, Drut R. Meningeal signs as the presenting feature of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 32:477-478, 1999.
37. Bourgouin PM, Tampieri D, Grahovac SZ *et al*. CT and MR imaging findings in adults with cerebellar medulloblastoma: comparison with findings in children. *A J R*, 159:609-612, 1992.
38. Grabenbauer GG, Beck JD, Erhardt J *et al*. Postoperative radiotherapy of medulloblastoma. Impact of radiation quality on treatment outcome. *Am J Clin Oncol*, 19:73-77, 1996.
39. Skolyszewski J & Glinski B. Results of postoperative irradiation of medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16:479-482, 1989.
40. Kramer JH, Crowe AB, Larson DA *et al*. Neuropsychological sequelae of medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 38:21-26, 1997.
41. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R *et al*. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg*, 81:690-698, 1994.
42. Bloom HJG & Bessel EM. Medulloblastoma in adults: a review of 47 patients between 1952 and 1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18:763-772, 1990.
43. Galanis E, Buckner JC, Schomberg PJ *et al*. Effective chemotherapy for advanced CNS embryonal tumors in adults. *J Clin Oncol*, 15:2939-2944, 1997.
44. Fukunaga-Johnson N, Lee JH, Sandler HM. Patterns of failure following treatment for medulloblastoma: is it necessary to treat the entire posterior fossa? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42:143-146, 1998.

Endereço para correspondência:

Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia
 Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
 04023-900 – São Paulo, SP
 E-mail: clelia@unisys.com.br/suzana@sun-nepi.epm.br

Testes para Detecção de Apraxias por Profissionais da Saúde*

Elaine Roberta Vaz**

Sissy Veloso Fontes***

Marcia Maiumi Fukujima****

RESUMO

A apraxia é um distúrbio que pode ser observado após a lesão neurológica em áreas supra-segmentares. É entendida como a incapacidade de executar determinados atos motores voluntários, sem que exista déficit motor ou sensitivo e o paciente tenha plena consciência do ato a cumprir. O apráxico apresenta dificuldade em realizar movimentos ao comando verbal e atos de mímica. Sendo assim, a funcionabilidade do paciente torna-se deficitária e a recuperação neuromotora, prejudicada. Uma das principais dificuldades encontradas por profissionais da saúde que ministram programas de reabilitação para esses pacientes é diagnosticar tal distúrbio, para que as terapias sejam dirigidas às causas reais dos déficits funcionais e, conseqüentemente, obtenha-se êxito quanto à sua reabilitação. É apresentado um protocolo de testes práticos, simples e de fácil aplicabilidade, para ser estudado, aplicado e criticado.

UNITERMOS

Apraxia, fisioterapia neurológica.

INTRODUÇÃO

O termo apraxia deriva do grego (*a* = privativo; *prassein* = fazer) e pode ser entendido como o comprometimento da capacidade de realizar movimentos, gestos ou habilidades previamente aprendidos, espontaneamente e/ou ao comando, seguido de uma disfunção e/ou lesão cerebral, cujos sistemas envolvidos na execução da ação estão intactos (ausência de distúrbios motores) e com plena consciência do ato a cumprir. O apráxico apresenta dificuldade em realizar movimentos ao comando verbal e atos de mímica, mas, em alguns casos, pode executar os mesmos movimentos de modo adequado com iniciações automáticas. Em geral, apresenta dificuldades na utilização e no manuseio de utensílios e de ferramentas, realizando erros extraordinários, com hesitações, demoras, falta de ordem, perseverança ou movimentos de atalho^{1,2,3}.

Lesões do sistema nervoso central, dependendo da área acometida, podem acarretar alterações motoras, sensitivas, da linguagem e alterações práxicas entre outras. A interferência, em qualquer uma das etapas para a realização dos movimentos, pode levar a vários tipos de apraxia, podendo ocasionar déficits desde a iniciativa para o ato motor até o planejamento e execução do mesmo, tornando o indivíduo limitado e dependente quanto às suas funções^{5,6,7}.

A apraxia é considerada um sintoma relevante para a reabilitação dos pacientes neurológicos, de difícil diagnóstico, pois além de alguns pacientes apresentarem mais de um tipo de apraxia, não há padronização para sua avaliação^{7,8,9}. A eficácia dos testes é controversa. Os profissionais da saúde envolvidos na recuperação neuromotora desses pacientes necessitam de instrumentos que permitam detectar o mais precocemente possível tal sintoma, para poderem dirigir seus programas de tratamento de modo mais específico e, conseqüentemente, mais eficiente. Para esses profissionais é importante caracterizar apraxias com testes específicos que permitam observar suas manifestações na vida cotidiana e, assim, com essa abordagem, facilitar a reabilitação integral dos pacientes^{7,8,9}.

As apraxias podem ser classificadas, segundo suas características, em:

1. Apraxia dinâmica: é a incapacidade de manter um planejamento motor evidenciado pela impossibilidade de realizar três gestos em uma mesma ordem ou de realizar ações contrárias (ex.: uma mão com punho serrado e a outra mão com a palma para cima)¹⁰.

* Trabalho realizado na Universidade Bandeirante de São Paulo – Uniban
 ** Fisioterapeuta graduada pela Uniban
 *** Educadora física, fisioterapeuta, docente da Uniban e da Unisantã
 **** Neurologista, docente da Uniban e da Unisantã

2. Apraxia ideomotora: é um distúrbio na realização dos gestos simples ou simbólicos, sem a utilização de objetos. Embora o paciente saiba o que fazer, ele é incapaz de fazê-lo com intenção, mas pode executá-los automaticamente (ex.: ordena-se que o paciente faça o sinal-da-cruz, ele não o faz, mas realiza-o automaticamente ao entrar em uma igreja)^{11,12}.
3. Apraxia ideatória: é um distúrbio evidente na seqüência dos atos necessários para a utilização de um objeto, a forma como ele cumpre o ato parece distração ou demência, mas não o é (ex.: se for pedido ao paciente que fume um cigarro, pode-se observar que irá acender o fósforo com o cigarro, ou que leva o cigarro aos lábios e fuma sem tê-lo acendido)^{5,10,13}.
4. Apraxia construtiva: é a incapacidade ou a dificuldade de reproduzir ou desenhar espontaneamente o que fazia anteriormente à lesão neurológica, sem dificuldade (ex.: ele é incapaz de fazer um desenho com molde)¹².
5. Apraxia mielocinética: é a incapacidade de executar movimentos adquiridos delicados; a rapidez e a habilidade estão afetadas, independentemente da complexidade do gesto; pode ser identificada na mímica, sendo mais evidente quando se testam os movimentos distais independentes, principalmente os mais rápidos (ex.: o paciente é incapaz de imitar o ato de passar a ferro)^{5,13}.
6. Apraxia da marcha: corresponde a um déficit da marcha, que não pode ser explicado por fraqueza, perda sensorial ou incoordenação motora. A marcha é lenta, com passos pequenos, arrastados e hesitantes, às vezes com pausa; o início da marcha é difícil e a piora é progressiva, sendo que nos casos mais graves os pacientes são incapazes de dar um passo, como se seus pés estivessem colados ao chão^{5,11,14}.
7. Apraxia do vestir: é a incapacidade de orientar peças de vestuário em relação ao corpo, com distúrbios gnósticos do esquema corporal; nas formas mais intensas, o paciente não consegue colocar a própria camisa. Frequentemente, o erro é maior ao colocar a manga esquerda^{11,12}.
8. Apraxia bucofacial: o paciente é incapaz de realizar os movimentos voluntários da deglutição, movimentos voluntários da língua, movimentos faciais ao comando (ex.: lambem os lábios, soprar um fósforo), mas automaticamente fumam e recolhem migalhas nos lábios com a língua^{5,15,16}.
9. Apraxia agnóstica: é comum alguns autores associarem as apraxias com as agnosias, sendo por

definição: apraxia – alteração das funções gestuais, e agnosias – alteração das funções cognitivas, ou seja, o paciente não realiza os gestos por não reconhecer o objeto e qual a sua utilização^{1,10}.

10. Apraxia diagnóstica: consiste em má cooperação entre as mãos na execução de tarefas bimanuais. Nas atividades espontâneas, às vezes, pode estar evidente, por exemplo: uma pessoa deposita sobre o balcão de uma loja o dinheiro que deve após uma compra; a mão direita pega normalmente o objeto comprado enquanto a mão esquerda apodera-se do dinheiro antes que seja registrado no caixa, como se já se tratasse do troco. As dificuldades que o paciente encontra para a execução dessas tarefas bimanuais devem-se ao fato de que o conjunto cérebro esquerdo/mão direita responde às solicitações verbais ou aos projetos conceituais, enquanto o conjunto cérebro direito/mão esquerda responde às estimulações visuais concretas. Os dois hemisférios separados não podem coordenar sua respectiva atividade e atrapalham-se mutuamente⁴.

OBJETIVO

Escolher uma bateria de testes para avaliar a apraxia, aplicável por profissionais da saúde envolvidos na recuperação neuromotora de pacientes neurológicos.

MÉTODO

Revisão bibliográfica, utilizando livros, textos e artigos científicos.

RESULTADOS

Cada uma das apraxias pode ser identificada por testes específicos, de fácil aplicabilidade e praticidade, podendo ser aplicados por profissionais da saúde envolvidos na recuperação neuromotora desses pacientes, quando devidamente treinados.

A seguir, serão descritas algumas recomendações básicas para o examinador quanto à aplicação dos testes do protocolo proposto:

- Para a aplicação dos testes, deve-se manter uma observação objetiva do comportamento motor do paciente.
- Devemos nos assegurar da compreensão das instruções, observar a qualidade elementar do gesto,

QUADRO 1

Tipos de apraxias correlacionados com os respectivos testes de avaliação do protocolo

<i>Tipos de apraxia</i>	<i>Testes</i>
Dinâmica	<ul style="list-style-type: none"> • realização de três gestos • bater na mesa com a palma e com o dorso da mão • realizar um “8” com o dedo • domínio gráfico^{10,11}
Ideomotora	<ul style="list-style-type: none"> • sinal da cruz • cumprimento militar • dar adeus • mandar beijo^{10,11,13}
Ideatória	<ul style="list-style-type: none"> • teste simples para apraxia ideatória • simular escovar os dentes • simular acender a vela • simular acender um cigarro^{1,5,10}
Construtiva	<ul style="list-style-type: none"> • escrita espontânea • desenho espontâneo • desenho com molde • reprodução de figuras com palitos^{4,10,11}
Mielocinética	<ul style="list-style-type: none"> • imitar pregar um prego • imitar cortar um papel • agulha de costura • imitar passar a ferro^{1,5,6}
Da marcha	<ul style="list-style-type: none"> • marcha • subir escadas^{5,11}
De vestir	<ul style="list-style-type: none"> • reconhecimento do próprio corpo com ordem simples • teste das luvas e dos anéis • teste do casaco com um braço do avesso • teste proprioceptivo^{4,10,12}
Bucofacial	<ul style="list-style-type: none"> • teste da língua • movimentos faciais ao comando verbal^{5,16}
Agnóstica	<ul style="list-style-type: none"> • reconhecimento de objetos familiares • reconhecimento de objetos pelo seu formato^{1,4,10}
Diagnóstica	<ul style="list-style-type: none"> • embrulho • dar nós • cubos^{4,6}

ou seja, a espontaneidade ou o retardo no seu início, as interrupções durante o desenvolvimento, a relação com o espaço corporal e extracorporal e a formulação geral do movimento em relação ao gesto normal, notando as tendências a repetições das mesmas fórmulas motoras (estereotípias).

- Cabe também ao examinador facilitar ou dificultar o movimento pela presença de objetos e comparar os desempenhos realizados sob comando verbal e por imitação; deve-se levar em consideração não só o resultado geral (sucesso ou fracasso), mas também as modalidades de realização do movimento e os comentários do paciente.
- O examinador deve eliminar ou minimizar os distúrbios associados, como diminuição da amplitude de movimento ou diminuição da força muscular, para distinguir cada tipo de apraxia.
- Para a realização, o paciente deve estar sentado, bem acomodado e relaxado, preferencialmente estar vestido de modo confortável, de forma a não restringir seus movimentos.
- Cabe ao profissional conversar com a família sobre a execução de alguns movimentos, pois em alguns tipos de apraxia o paciente pode ser incapaz de realizar alguns gestos voluntariamente, mas pode realizá-los automaticamente.
- Uma vez feito o movimento, o examinador não deve pedir para o paciente realizá-lo novamente, pois a imitação não melhorará o resultado e a fadiga pode piorar o desempenho. Desse modo, percebendo-se que o paciente está começando a fadigar, os testes devem ser interrompidos e concluídos na próxima sessão.
- Um dos fatores que dificulta o diagnóstico das apraxias é a possibilidade de alguns pacientes apresentarem mais de um tipo de apraxia, pois a interpretação dos resultados dos testes aplicados não será, nesses casos, específica para apontar um dos tipos de apraxia existente.

O quadro 1 correlaciona o tipo de apraxia com os testes de avaliação.

CONCLUSÃO

As apraxias podem causar um importante déficit funcional aos pacientes neurológicos; sendo assim, profissionais empenhados na recuperação neuromotora desses pacientes necessitam identificá-las e tratá-las o mais precocemente possível, de modo a não prejudicar a reabilitação integral desses pacientes. Portanto, a utilização de testes simples, práticos e de fácil apli-

cabilidade, na rotina de atendimento desses pacientes, faz-se necessária. O protocolo proposto pode ser aplicado, discutido e criticado em novos estudos.

SUMMARY

Apraxia evaluation by health team

Apraxia is very frequent in patients with neurological lesions. It is difficult to the apraxic patient to move himself when he is ordered to. That can interfere in his physical recuperation. So, the physical rehabilitation professional must know how to recognize apraxia in order to give a complete treatment. We propose a evaluation protocol for apraxia that can be applicable by every professional who treats neurological patients.

KEYWORDS

Apraxia, neurological physiotherapy.

Referências

1. Liu GT, Bolton AK, Price BH, Weintraub S. Dissociated perceptual-sensory and exploratory-motor neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55:599-805, 1992.
2. O'sullivan SB, Schmitz TJ. In: *Fisioterapia: avaliação e tratamento*. Ed. Manole, São Paulo, 1993.
3. Barbizet J, Duizabo P. In: *Manual de neuropsicologia*. Ed. Artes Médicas, São Paulo, 1985.
4. Engelhardt E, Rozental M, Laks J. Comprometimento motor: manifestações neuropsicológicas, Apraxia. *Rev Bras Neurol*, 31(6):267-271, 1995.
5. Fontanari J. As apraxias e as agnosias: uma breve revisão. *Rev Bras Neurol*, 25(2):35-4, 1989.
6. Heugten CM, Dekker J, Deelman BG, Dijk AJ, Stehmann JCS, Kinebanian A. Outcome of strategy training in stroke patients with apraxia: a phase II study. *Clin Rehabil*, 12(4):294-303, 1998.
7. Platz T, Mauritz KH. Human motor planning, motor programming, and use of new task-relevant information with different apraxic syndromes. *Eur J Neurosci*, 7(7):1536-47, 1995.
8. Umphred DA. In: *Fisioterapia neurológica*. Ed. Manole, São Paulo, 1994.
9. Cambier J, Masson M, Dehen H. In: *Manual de neurologia*. Ed. Masson, São Paulo, 1988.
10. Canelas H, Assis J, Scaff M. In: *Fisiopatologia do sistema nervoso*. Ed. Sarvier, 1983.
11. Tolosa A, Canelas H. In: *Propedêutica neurológica*. Ed. Sarvier, São Paulo, 1975.
12. Carpenter M. In: *Neuroanatomia humana*. Ed. Interamericana, Rio de Janeiro, 1978.
13. Jantra P, Monga TN, Press JM, Gervais BJ. Management of apraxia gait in a stroke patient. *Arch Phys Med Rehabil*, 73(1):95-7, 1992.
14. Leiguarda R, Lees AJ, Merello M, Starkstein S, Marsden CD. The nature of apraxia in corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:455-459, 1994.
15. Maeshima S, Truman G, Smith DS, Dohi N, Itakura T, Komai N. Bucfacial apraxia and left cerebral haemorrhage. *Brain Inj*, 11(11):777-82, 1997.

Endereço para correspondência:

Marcia Maiumi Fukujima
Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
CEP 04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: maiumi@sti.com.br/sissyfontes@sti.com.br

Transtorno de Déficit de Atenção-Hiperatividade na Criança e no Adolescente: Diagnóstico e Tratamento

Marcelo Gomes*

Luiz Celso Pereira Vilanova**

RESUMO

O transtorno de déficit de atenção-hiperatividade (TDAH) na infância e na adolescência é um quadro relativamente freqüente, mas que ainda é motivo de controvérsias quanto à sua etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. O diagnóstico é eminentemente clínico, e a sintomatologia principal é um padrão persistente de desatenção e/ou de hiperatividade, associado à labilidade emocional, à impulsividade, ao transtorno psicomotor e ao distúrbio da fala. Apesar das controvérsias, o tratamento medicamentoso pode ser extremamente importante em determinados pacientes.

UNITERMOS

Transtorno de déficit de atenção-hiperatividade, tratamento medicamentoso.

O transtorno de déficit de atenção-hiperatividade (TDAH) na infância e na adolescência é um quadro relativamente freqüente, com prevalência estimada em torno de 3% a 5% das crianças em idade escolar^{1,2}, mas que ainda é motivo de controvérsias quanto à sua etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

QUADRO CLÍNICO

A característica essencial do TDAH é um padrão persistente de desatenção e/ou de hiperatividade, mais freqüente e em maior grau do que tipicamente observado nos indivíduos com nível equivalente de desenvolvimento. Alguns dos sintomas que causam prejuízo devem estar presentes antes dos sete anos de idade e devem também ser observados em, pelo menos, dois contextos (por ex., na escola e em casa). Deve haver sempre claras evidências de interferência nos funcionamentos social, acadêmico ou ocupacional³.

Outro sintoma observado com freqüência no TDAH é a impulsividade, manifestada por impaciência, dificuldade em aguardar sua vez, responder precipitadamente antes das perguntas terem sido completadas ou interromper freqüentemente os assuntos dos outros. Alteração da sociabilidade, labilidade emocional, baixa tolerância às frustrações, baixa auto-estima e comportamento desafiador são outras características, referidas como comorbidades do TDAH, que podem estar associadas nesses indivíduos⁴. As realizações acadêmicas, em geral, estão prejudicadas e são insatisfatórias, tipicamente ocasionando conflitos com a família e autoridades escolares⁵. Muitos pacientes apresentam também transtorno psicomotor caracterizado por uma incoordenação motora (apraxia), sendo classificados pelos familiares como desastrados, além de poderem apresentar distúrbio da fala e alterações do processamento auditivo⁶.

Os problemas na área afetivo-emocional associados ao insucesso escolar podem colaborar para um futuro desajuste social e, conseqüentemente, para a própria delinquência juvenil.

A persistência do TDAH e seu diagnóstico na fase adulta têm sido motivo de pesquisas e discussões^{4,7}. Muitos dos sintomas, principalmente a

* Neuropediatra, pós-graduando do Setor de Neurologia Infantil, Disciplina de Neurologia da Unifesp-EPM

** Prof. adjunto e chefe do Setor de Neurologia Infantil, Disciplina de Neurologia da Unifesp-EPM

hiperatividade, diminuem ou desaparecem nessas fases tardias, enquanto outros, como a desatenção e certas comorbidades, podem permanecer ou até agravar-se após a adolescência^{4,8}.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Anormalidades funcionais nas redes neurais frontais e frontoestriatais parecem ser o substrato neurológico da síndrome, e alterações das catecolaminas, principalmente um estado hipodopaminérgico, parecem ser o seu substrato fisiopatológico⁴. Estudos genéticos têm focado amplamente genes que poderiam estar envolvidos nessa transmissão dopaminérgica do circuito frontoestriatal, acreditando-se, portanto, que o TDAH apresente um importante componente de hereditariedade^{4,8}.

DIAGNÓSTICO

No transtorno de déficit de atenção-hiperatividade, por se tratar de um quadro sindrômico, é importante estabelecer o diagnóstico etiológico quando possível, assim como identificar os fatores agravantes ou desencadeantes para estabelecer um planejamento terapêutico mais adequado. Na atualidade, o diagnóstico é eminentemente clínico, baseado em dados colhidos numa anamnese minuciosa, devendo ser indagado acerca do comportamento do paciente em uma variedade de situações dentro de cada contexto¹. A observação clínica, o exame neuropediátrico, as avaliações e os testes nas áreas comprometidas são dados fundamentais no planejamento do tratamento^{1,3}.

Na primeira infância, o diagnóstico diferencial entre os sintomas do TDAH e o comportamento apropriado à idade em crianças ativas podem ser difíceis. Os sintomas de desatenção podem surgir nas crianças mais velhas quando são colocadas em contextos escolares em desacordo com sua capacidade intelectual, não se caracterizando como TDAH. Tal afirmativa também é válida para a dificuldade no comportamento dirigido a objetivos em determinadas crianças oriundas de ambientes inadequados, desorganizados ou caóticos.

TRATAMENTO

Estima-se que 2% a 2,5% de todas as crianças em idade escolar, nos EUA, recebem alguma intervenção farmacológica para a hiperatividade, com mais de 90%

sendo tratadas com estimulantes do sistema nervoso central².

A decisão do uso de medicação na criança com TDAH é baseada no preenchimento dos critérios diagnósticos. Os sintomas da TDAH devem ser persistentes e causar alteração funcional em casa, na escola ou no convívio social. O exame clínico cuidadoso e a anamnese não devem revelar contra-indicações para o tratamento. O paciente deve ter mais de seis anos⁹. A tomada de medicação deve ser supervisionada por adultos e os profissionais da escola devem estar cientes de que a criança faz uso da medicação.

O foco do tratamento deverá ser a melhora comportamental, e não a obtenção de melhores notas nas escolas, pois notas podem ser o resultado de outros fatores, como distúrbios específicos de aprendizado, motivação, atitudes familiares e até a própria visão da criança sobre a escola⁹.

Os médicos têm a responsabilidade de informar aos pais sobre as possíveis conseqüências do não-tratamento do TDAH (baixa auto-estima, insucesso social e acadêmico, aumento no risco de comportamento anti-social, dentre outras) e os possíveis efeitos benéficos desse tratamento.

É importante enfatizar que a farmacoterapia, sozinha, enquanto altamente eficaz na melhora sintomática a curto prazo, não tem ainda se mostrado efetiva na melhora a longo prazo para nenhum dos aspectos estudados, como comportamento e aprendizado⁸.

Os vários componentes da terapia multimodal – integração da farmacoterapia com abordagens do tipo ambiental, educacional e psicológica – são ditados pela necessidade e complexidade de cada caso. A real eficácia dessa abordagem está ainda em estudo¹⁰.

Existe um amplo número de intervenções educacionais para crianças com TDAH que apresentam distúrbios de aprendizagem – desde simples mudanças do local de se sentar na classe e terapias de modificação comportamental até programas mais intensos para crianças com maior dificuldade de aprendizado.

A disponibilidade de um espectro de serviços de educação especial é crítica nessas crianças, entretanto, a maioria delas é educada em classes normais.

A causa mais comum de falha no tratamento com abordagem comportamental é sua implementação incorreta. Esse tipo de intervenção requer treinamento, persistência e grande motivação por parte de pais e professores.

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso deve ser utilizado baseado na gravidade dos sintomas e na apresentação clínica, devendo ser individualizado.

Apesar de sua ação ser sintomática, as medicações contribuem na normalização do comportamento do indivíduo, enquanto outras formas de atuação terapêutica podem ser utilizadas.

Para meia-vida plasmática, pico de ação, duração dos efeitos no comportamento e posologia dos principais fármacos, vide a tabela.

A duração do tratamento varia, com alguns pacientes necessitando de medicação inclusive na vida adulta. As descontinuações periódicas (anualmente) por períodos breves são indicadas para reafirmar a necessidade da continuidade da terapia medicamentosa⁸.

Algumas crianças podem “funcionar” adequadamente sem a medicação nos finais de semana, nos feriados e nas férias escolares, porém outras não requerem um tratamento contínuo.

Estimulantes do sistema nervoso central

Estimulantes do sistema nervoso central são drogas simpaticomiméticas estruturalmente semelhantes às catecolaminas endógenas (dopamina e noradrenalina). Os compostos mais usados incluem metilfenidato, dextroanfetamina e pemolina.

A razão risco-benefício para o uso de estimulantes é extremamente baixa, com base nos mais de 50 anos de experiência mundial, principalmente com metilfenidato e dextroanfetamina nos Estados Unidos e pemolina no Reino Unido. O emprego desses estimulantes pode melhorar de modo significativo os sintomas de desatenção e hiperatividade, estimulando-se, inclusive, que 70% dos pacientes, em geral, respondem a essas medicações, chegando a 90% quando a tentativa do uso de um ou de outro é feita^{2,8}. A resposta nesse contexto significa uma redução estatística ou clinicamente significativa na hiperatividade ou no aumento da atenção notada pelos pais, professores e/ou por instrumentos de pesquisa.

Existem cerca de 170 estudos envolvendo mais de 6.000 crianças em idade escolar, utilizando medicação estimulante para TDAH, na literatura médica².

O tratamento medicamentoso inequivocamente melhora os sintomas centrais – hiperatividade, desatenção e impulsividade – e há também boa resposta, porém em menor intensidade, para alguns dos sintomas coexistentes, como a baixa auto-estima, o comportamento desafiador e a dificuldade na interação social. O desempenho acadêmico a longo prazo, por sua vez, não está, até o momento, documentado. Um estudo por metaanálise comprovou que os estimulantes atuam muito mais no comportamento e cognição que nas capacidades acadêmicas¹¹.

Alguns autores referem que os psicoestimulantes sozinhos podem ser adequados para casos de TDAH sem comorbidades, porém, tratamentos adicionais são necessários nas crianças com comorbidades^{2,8}.

Embora o metilfenidato seja mais bem estudado, a literatura mostra poucas evidências de diferenças nas respostas globais dos indivíduos a essas drogas, sendo observado que alguns pacientes respondem preferencialmente a um ou a outro estimulante. A eficácia está mais claramente documentada para crianças na faixa escolar, porém há uma limitada literatura revelando boa resposta na fase pré-escolar, na adolescência e na fase adulta⁸.

Características como raça, sexo e dinâmica familiar, dentre outras, não predizem a resposta ao tratamento, porém inteligência abaixo do normal pode estar associada a respostas menos satisfatórias. Dentre os pacientes que respondem ao tratamento medicamentoso, não se observa tolerância; entretanto o efeito sobre o comportamento diminui rapidamente entre 2 a 6 horas após a administração.

Há preparados-padrão e de liberação lenta do metilfenidato e da dextroanfetamina, porém, no Brasil, só está disponível a preparação standard do metilfenidato.

Efeitos colaterais dos estimulantes

Se, por um lado, não nos parece adequado não auxiliar essas crianças a terem um comportamento mais adequado, menos hiperativo e mais atento, sem ser necessário um esforço sobrenatural por parte das próprias crianças, de seus pais e professores com o uso de medicamentos, por outro lado, como toda medicação, pode haver vários efeitos adversos.

Os efeitos colaterais dos estimulantes são dose-dependentes e semelhantes em frequência, gravidade e duração. A diminuição de apetite ocorre em até 80% dos casos, porém leve e limitada ao período de ação da medicação. Insônia tem sido relatada em 30% a 85% dos casos. Dor abdominal, irritabilidade, cefaléia, boca seca, tonturas e depressão são menos frequentes. Efeitos cardiovasculares limitados a aumento variável da frequência cardíaca e da pressão arterial são observados, porém geralmente restritos ao início do tratamento. Na maioria dos casos, com correção das doses, não há necessidade de interrupção do tratamento⁸.

Os efeitos adversos do metilfenidato e da dextroanfetamina são praticamente os mesmos. As variações dessas duas drogas tendem a ser próximas e não podem ser previstas pela idade do paciente, massa corpórea, nível de hiperatividade ou medidas de concentração plasmática.

A pemolina causa hepatite tóxica, geralmente leve e reversível em, aproximadamente, 2% dos pacientes, porém foram relatados poucos casos de insuficiência hepática letal em indivíduos sem anormalidade hepática prévia, sendo a monitorização de funções hepáticas inadequada para prever tal evolução⁸.

Apesar do receio da maioria dos médicos, os estimulantes podem ser utilizados com segurança em pacientes que apresentaram convulsões.

As condições para a discussão sobre o uso de estimulantes incluem:

- retardo de crescimento: embora rotineiramente produzam anorexia e perda de peso, seu efeito no crescimento estatural é menos determinado. Enquanto estudos iniciais sugeriam que havia persistente diminuição no crescimento associado ao uso dos estimulantes, outros fracassaram em confirmar tal achado. A estatura final não parece estar afetada, entretanto não existem estudos sobre os efeitos dos estimulantes no crescimento em crianças tratadas continuamente da infância até a adolescência⁸.
- abuso de drogas: apesar do conceito de que o próprio TDAH possa aumentar o risco de abuso de drogas na adolescência e na vida adulta, não existem dados demonstrando que crianças com TDAH, tratadas com estimulantes, apresentem abuso da medicação quando apropriadamente administradas e monitorizadas. Não há dúvidas de que os estimulantes são uma classe de medicação que tem potencial para abuso e seu uso indiscriminado pode ter conseqüências médicas e sociais adversas. Os estimulantes diferem em sua capacidade de induzir euforia e, portanto, existe menor tendência ao abuso, porém os médicos devem ter sempre em mente essa possibilidade quando houver opção pelo uso dos estimulantes².

- tiques: embora historicamente a presença de tiques nos pacientes com TDAH seja contraindicada para o tratamento com estimulantes, a literatura mais recente tem transformado essa contra-indicação absoluta. Como muitas dessas crianças respondem a estimulantes sem piora dos tiques, deve haver cautela no uso dos estimulantes nessa população até que seja mais conhecido⁸.

Antidepressivos tricíclicos

Incluem as aminas terciárias, amitriptilina e imipramina, e as aminas secundárias, desipramina e nortriptilina, sendo a imipramina e a desipramina as mais estudadas - 18 estudos com 1.016 crianças e 63 adultos - todos demonstrando boa eficácia.

A literatura disponível sugere que os antidepressivos tricíclicos (ADT) são tão efetivos quanto os estimulantes no controle dos distúrbios comportamentais associados ao TDAH, mas com menor efeito na melhora das alterações cognitivas⁸.

As vantagens dos ADTs são: meia-vida relativamente longa, diminuição mais lenta da perda da ação e risco mínimo de abuso.

Os efeitos benéficos dos ADTs, no tratamento do TDAH, têm sido obscurecidos pelos dados emergentes sobre sua segurança. Há um relato de seis crianças em uso de desipramina que apresentaram síndrome de morte súbita, entretanto a relação causal não foi estabelecida¹². Devido à essa incerteza, a prudência estabelece que os ADTs permaneçam como tratamento de segunda escolha. São recomendados se há falha com uso de estimulantes e/ou se ocorrem distúrbios coexistentes, como depressão, tiques ou outros que interfiram de forma significativa no funcionamento normal do indivíduo.

Os efeitos adversos podem surgir da atividade histamínica (sedação e ganho de peso), colinérgica

TABELA

<i>Droga</i>	<i>Meia-vida plasmática</i>	<i>Pico de ação</i>	<i>Duração do efeito</i>	<i>Dose total sugerida</i>	<i>Dose máx. diária</i>	<i>Doses diárias</i>	<i>Nome comercial</i>
Metilfenidato	3-3 h	1-6 h	1-4 h	5-20 mg	60 mg	1 a 3	Ritalina
Dextroanfetamina	6-6 h	3-4 h	1-8 h	2.5-10 mg	40 mg	1 a 2	Dexedrine*
Pemolina	5-6 h	2-3 h	7-9 h	37-75 mg	112,5 mg	1	Cylert*
Imipramina, cloridrato				0,5-1,5 mg/kg	3 mg/kg	1 a 3	Tofranil

* produtos não-comercializados no Brasil

(náuseas e constipação), adrenérgicas-alfa (hipotonia postural) e serotoninérgicas (disfunção sexual). Geralmente, as aminas secundárias são mais seletivas e, portanto, apresentam menores efeitos colaterais

A imipramina é uma boa opção para o tratamento medicamentoso, especialmente em nosso meio, por ser mais facilmente adquirida, apesar de sua menor eficácia global, se comparada aos estimulantes.

Outras medicações

Drogas bloqueadoras alfa-centrais, como a clonidina, inibem a liberação de noradrenalina, sendo demonstrada sua eficácia em pacientes com TDAH, porém menos efetiva que os estimulantes. Devido à falta de estudos controlados, a real eficácia e a segurança dessas drogas permanecem desconhecidas⁸.

Drogas neurolépticas são ocasionalmente eficazes, mas o risco de discinesia tardia é um obstáculo para abordagem a longo prazo².

Outras drogas, como o bupropion e os inibidores da MAO, têm mostrado serem eficazes, porém ainda com poucos dados na literatura; por outro lado, os inibidores de recaptação seletiva de serotonina parecem ineficazes nos estudos iniciais realizados.

CONCLUSÃO

O tratamento ideal para crianças e adolescentes portadores do TDAH envolve um planejamento individualizado, baseado nos sintomas principais e comorbidades, além das preferências da família e do próprio paciente. Este tratamento de forma genérica incluirá a farmacoterapia, geralmente um estimulante do sistema nervoso central, associada com medidas psicoeducacionais, terapias comportamentais, alterações ambientais e, algumas vezes, psicoterapia de suporte para a família e para o paciente.

SUMMARY

Attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: diagnosis and treatment

Attention-deficit hyperactivity disorder in the childhood and in the adolescence is relatively a frequent picture, but that is still reasons of

controversies with relationship its etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. The diagnosis is eminently clinical and the cardinal symptoms are a persistent pattern of inattention, hyperactivity, impulsivity. Co-occurrence of learning disability, emotional disturbance and disturbance of the speech. Recent reports suggested that pharmacotherapy is most useful in attention-deficit hyperactivity disorder.

KEYWORDS

Attention-deficit hyperactivity disorder, pharmacotherapy.

Referências

1. DSM-IV Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995:77-84
2. Goldman LS, Genel M *et al.* Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA*, 279:107-110, 1998.
3. Greenhill LL. Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry*, 59 (suppl 7):31-41, 1998.
4. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry*, 59 (suppl 7):4-16, 1998.
5. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*, 59(suppl 7):50-58, 1998.
6. Vilanova, LCP. Distúrbios do aprendizado. In: Carvalho, ES & Carvalho, WB. *Terapêutica e prática pediátrica*. Atheneu, 1996.
7. Gingerich KJ, Turnock P *et al.* Diversity and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychology*, 54:415-426, 1998.
8. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*, 340:780-88, 1999
9. Zamettkin AJ, Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*, 340:40-6, 1999.
10. Arnold LE, Abikoff HB *et al.* National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD: design challenges and choices. *Arch Gen Psychiatry*, 54:865-70, 1997.
11. Swanson JM. Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: a "review of reviews". *Exceptional Child*, 60:154-162, 1993.
12. Biederman J, Thisted RA, Greenhill LL, Ryan ND. Estimation of the association between desipramine and the for sudden death in 5 to 14-year-old children. *J Clin Psychiatry*, 56:87-93, 1995.

Endereço para correspondência:

Luiz Celso Pereira Vilanova
Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
04023-900 – São Paulo, SP

Síndrome de Marfan e Dissecção Carotídea Bilateral

Roberto Magalhães Carneiro de Oliveira*

RESUMO

A síndrome de Marfan é uma doença do tecido conectivo de herança autossômica dominante, que afeta os ossos, os olhos, os pulmões e o sistema cardiovascular. Relatamos o caso de um rapaz de 16 anos com síndrome de Marfan que apresentou infarto frontoparietal direito. A angiografia cerebral mostrou oclusão de artéria carótida interna esquerda e estenose da artéria carótida interna direita, com padrão de dissecção próximo à sua origem. Ressaltamos a importância de se investigar doenças do tecido conjuntivo em pacientes jovens com dissecção arterial mesmo na ausência de história familiar.

UNITERMOS

Síndrome de Marfan, dissecção arterial.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan é um distúrbio generalizado do tecido conjuntivo, com acometimento de diferentes órgãos, e manifestações oculares, cardíacas, esqueléticas, pulmonares e neurológicas¹. A prevalência da síndrome de Marfan na população é de, aproximadamente, 1 para 10.000 habitantes. A herança é autossômica dominante, muito embora 15% a 30% dos casos representem nova mutação². Alguns autores acreditam que a herança seja autossômica recessiva³. Há, geralmente, uma grande variação clínica entre os membros afetados de determinada família. Uma série de manifestações neurológicas já foram descritas em pacientes com síndrome de Marfan⁴, desde alterações vasculares cervicais e espasmo hemifacial⁵ até apnéia do sono^{6,7}. Apresentamos o caso de um paciente jovem com síndrome de Marfan e infarto cerebral, em quem diagnosticamos dissecção carotídea espontânea bilateral.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, branco, de 16 anos de idade, enquanto trabalhava, apresentou sensação de dormência na mão esquerda, seguida de parestesia súbita e lentamente progressiva de todo o membro superior esquerdo, acompanhada de discreta dor cervical direita. Não havia relato de traumatismo cervical ou de movimento brusco cervical. Os déficits começaram a melhorar após 48 horas, permanecendo hemiparesia esquerda com moderada limitação e espasticidade. Antecedentes pessoais de subluxação de cristalino com facotomia bilateral; amaurose fugaz à esquerda há 7 anos e pneumotórax espontâneo drenado há 2 meses. Antecedentes familiares negativos para síndrome de Marfan, doenças osteoarticulares ou morte súbita. Ao exame clínico, mostrava *pectus excavatum*, aracnodactilia e articulações alargadas. Apresentava postura espástica de mão esquerda, com rigidez e hiper-reflexia em membros à esquerda. O ecodopplercardiograma revelou prolapso de válvula mitral sem repercussões hemodinâmicas. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética de crânio (Figura 1) revelaram infarto frontoparietal direito. A angiografia cerebral mostrou oclusão de artéria carótida interna

* Neurologista do Setor de Doenças Neurovasculares da Unifesp-EPM

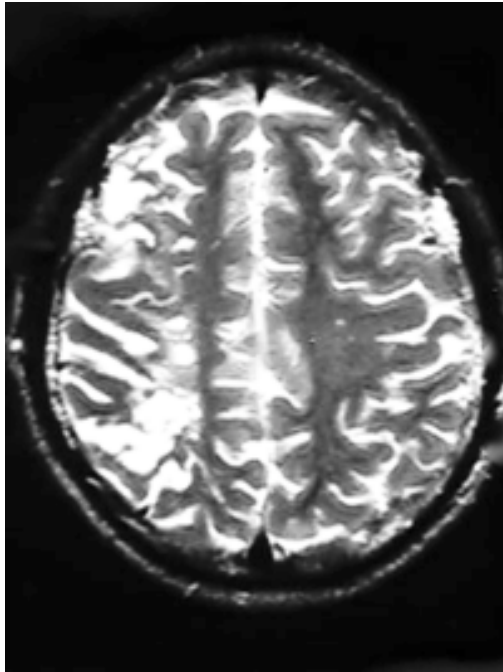


FIGURA 1

Ressonância magnética de crânio (T_2) em corte axial mostrando áreas de infarto em região frontal e parietal direita.

esquerda, próximo ao bulbo carotídeo (Figura 2) e estenose da artéria carótida interna direita com padrão de dissecção espontânea (Figura 3); artérias vertebrais tortuosas e dilatadas suprem o território carotídeo bilateral pelas artérias comunicantes posteriores; o arco aórtico e o tronco braquiocefálico foram normais. Apesar das grandes alterações vasculares na angiografia cerebral, o paciente apresentava poucos sinais e sintomas, pois o território carotídeo era suprido pela circulação posterior.

DISCUSSÃO

A primeira descrição de dissecção espontânea da artéria carótida interna foi feita em 1915⁸. Desde então, centenas de casos têm sido relatados e associados a diferentes etiologias. Uma série de arteriopatias primárias tem sido relacionada ao desenvolvimento de dissecção arterial cervical, incluindo aquelas associadas com doenças do tecido conjuntivo hereditárias (síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, pseudoxantoma elástico, doença policística renal e deficiência de alfa-1-antitripsina)⁹.

Em 1896, no *Bulletin of the Medical Society* de Paris, o pediatra Antoine Bernard Marfan descreveu o caso

de uma menina de 5 anos com aracnodactilia¹⁰. A síndrome, que leva seu nome, foi mais tarde relacionada a uma série de anomalias, todas relacionadas ao tecido conjuntivo. Hoje, conhecemos a síndrome de Marfan como um distúrbio do tecido conjuntivo de herança autossômica dominante, apresentando grande variação fenotípica. É justamente essa variação fenotípica e a ocorrência de novas mutações que permitem que tenhamos pacientes com síndrome de Marfan sem história familiar, como o caso apresentado.

O substrato anatômico da síndrome de Marfan é a degeneração das fibras elásticas e a desorganização do colágeno. A base molecular do defeito da síndrome de Marfan foi apenas recentemente elucidado. A proteína microfibrilar, denominada fibrilina, foi descoberta em 1986¹¹. As alterações na síndrome de Marfan são decorrentes da mutação de genes localizados no cromossomo 15^{12,13}. O FBN1 codifica a principal proteína constituinte do tecido elástico: fibrilina 1, presente principalmente nas estruturas que devem resistir à tensão e ao estresse (adventícia da aorta, o ligamento suspensor do cristalino, pele). A fibrilina 1 é o principal constituinte das microfibrilas extracelulares. Estas podem existir como estruturas isoladas ou associadas com a elastina para formar as fibras elásticas¹⁴. O segundo gene (FBN2) é responsável pela orientação da elastina e, principalmente, presente na cartilagem, na camada média da aorta, nos brônquios e em todos os tecidos ricos em elastina. As mutações da FBN1 são bastante comuns e estão associadas não apenas com a síndrome de Marfan, mas também com as fibrilinoses: formas incompletas, formas neonatais, ectopia de cristalino e aneurisma isolado da aorta torácica. A distribuição difusa das fibrilinas explica a natureza pleiotrópica da síndrome de Marfan e de suas apresentações clínicas. A variabilidade da expressão interfamiliar é devida à heterogeneidade genética (ao menos dois genes) e às diferenças alélicas (diferentes mutações da FBN1 de uma família para outra), também explicando formas leves devido à redução quantitativa na fibrilina normal e formas intensas por dominância negativa em que a fibrilina é estruturalmente anormal por alteração do mecanismo de polimerização. Desde 1991, mais de 150 mutações foram descritas no gene que é crítico na produção da estrutura da proteína fibrilina¹⁵.

Várias são as propostas de critérios diagnósticos para a síndrome de Marfan¹⁶. A maioria delas é baseada nos achados clínicos e inclui anormalidades musculoesqueléticas, subluxação de cristalino, miopia e aneurisma de aorta. As alterações esqueléticas podem ser facilmente reconhecidas, tais como elevada estatura, aracnodactilia ou dolicoostenomelia, prognatismo, palato arqueado,

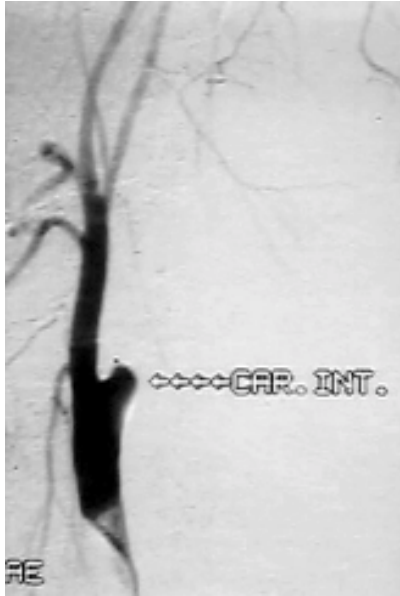


FIGURA 2

Angiografia digital cerebral (OAE), mostrando obstrução da artéria carótida interna esquerda.

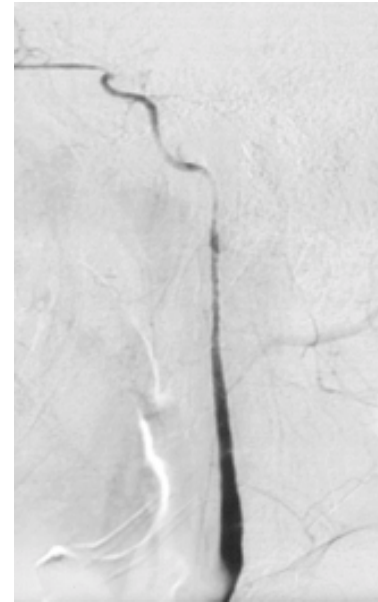


FIGURA 3

Angiografia digital cerebral (perfil), mostrando dissecção da artéria carótida interna direita.

cifoescoliose, *pectus excavatum* ou *carinatum* e hiper mobilidade articular. Miopia e ectopia de cristalino são as manifestações oculares mais frequentes, embora descolamento de retina possa ocorrer. Insuficiência das válvulas mitral e aórtica e dissecção da aorta são as típicas manifestações cardiovasculares dessa síndrome. As complicações cardiovasculares são a causa dos óbitos na maioria dos pacientes. Outros achados da síndrome de Marfan são pneumotórax espontâneo, por vezes bilateral^{17,18}, hérnia inguinal e ectasia dural.

Em pacientes com síndrome de Marfan, encontramos excessiva fragilidade vascular, e o exame anatomopatológico desses vasos caracteristicamente revela necrose medial cística, frequentemente com perda de fibras elásticas. Geralmente, é um prolongamento da dissecção da aorta, mas pode ser exclusivo das carótidas. Existem relatos de envolvimento das artérias espinhais pela dissecção da aorta com o aparecimento de paraparesia¹⁹. O comprometimento das artérias carótidas ou espinhais pode ocorrer em 10% a 20% dos pacientes com síndrome de Marfan. A tortuosidade e a ectasia arterial, como a encontrada em nosso paciente, têm sido descritas na angiografia desses pacientes, assim como em pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos do tipo IV.

O prognóstico de pacientes com síndrome de Marfan foi alterado nos últimos 20 anos, com aumento de sobrevivência de 25%^{1,20}. Os motivos desse aumento significativo podem ter sido causados por: 1) aumento da

expectativa de vida na população-geral, 2) benefícios provenientes de melhores condições da cirurgia cardíaca e vascular e 3) aumento da proporção de casos leves pela melhoria no diagnóstico. Um levantamento realizado na Inglaterra para pacientes com síndrome de Marfan encontrou uma idade média de óbito de 45,3 +/- 16,5 anos²¹.

CONCLUSÃO

A ocorrência de dissecção espontânea da artéria carótida deve nos alertar para a possibilidade de doenças do tecido conjuntivo, dentre as quais a síndrome de Marfan, mesmo na ausência de antecedentes familiares. Os sinais clínicos fenotípicos e os antecedentes pessoais de deslocamento de cristalino, pneumotórax espontâneo podem nos auxiliar muito nesse diagnóstico.

SUMMARY

Marfan syndrome and bilateral carotid dissection

Marfan syndrome is an autosomal dominant inherited disorder of connective tissue involving mainly the skeletal, ocular, pulmonary and cardiovascular systems. We presented a case of a 16-year-old boy with Marfan syndrome who had a frontal parietal infarct. Cerebral angiography showed left internal carotid occlusion and right internal carotid narrowing seemed like a arterial dissection since its origin. We emphasize the importance of investigation of connective tissue disorders in young with arterial dissection, even without familial history of these disorders.

KEYWORDS

Marfan syndrome, arterial dissection.

Referências

1. Gielerak G & Wierzbicki P. Marfan's syndrome: diagnosis and treatment. *Pol Merkuriusz Lek*, 5(26):98-100, 1998.
2. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: a review. *Stroke*, 25:889-903, 1994.
3. Alvarez Arratia MC, Muñoz A, Martínez Camacho S, Buendía Hernández A, Attie F, Fragoso R, García Cruz D, Cantú JM. Recessive autosomal inheritance in Marfan syndrome. *Arch Inst Cardiol Mex*, 62(4):379-382, 1992.
4. Cerullo A; Brayda Bruno M. Neurological manifestations in Marfan's syndrome. A critical review and presentation of a case. *Minerva Med*, 83(5):311-318, 1992.
5. Nagatani T, Inao S, Yoshida J. Hemifacial spasm associated with Marfan's syndrome: a case report. *Neurosurg Ver*, 21(2-3): 152-154, 1998.
6. Cistulli PA & Sullivan CE. Sleep apnea in Marfan's syndrome. Increased upper airway collapsibility during sleep. *Chest*, 108(3):631-635, 1995.
7. Verbraecken JA, Willemsen M, De Cock W, Coen E, Van de Heyning P, De Backer W. Obstructive sleep hypopnea syndrome in a patient with Marfan syndrome treated with oxygen therapy. *Respiration*, 62(6):355-358, 1995.
8. Turnbull HM. Alterations in arterial structure and their relation to syphilis. *Q J Med*, 8:201-254, 1915.
9. Schievink WI, Björnsson J, Piepgras DG. Coexistence of fibromuscular dysplasia and cystic medial necrosis in a patient with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections. *Stroke*, 25:2492-2496, 1994.
10. Gott VL. Antoine Marfan and his syndrome: one hundred years later. *Md Med J*, 47(5):247-252, 1998.
11. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*, 103:2499-2509, 1986.
12. Boileau C, Collod G, Bonnet D. Contribution of genetics to pathogenicity and diagnosis of Marfan syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 90(12 Suppl):1707-1712, 1997.
13. Tsiouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinmann B *et al*. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodyctyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med*, 326(14):905-909, 1992.
14. Ramirez F, Gayraud B & Pereira L. Marfan syndrome: new clues to genotype-phenotype correlations. *Ann Med*, 31(3):202-207, 1999.
15. Perez AB, Pereira LV, Brunoni D, Zatz M, Passos Bueno MR. Identification of 8 new mutations in Brazilian families with Marfan syndrome. Mutations in brief nº 211. *Hum Mutat*, 13(1):84, 1999.
16. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 62(4):417-426, 1996.
17. Hashimoto K, Yata Y, Miyamoto H, Morita K, Horikoshi S, Arai T. Bilateral pneumothorax and rupture of dissecting aortic aneurysm following a mitral valve replacement in Marfan syndrome: a case report. *Kyobu Geka*, 45:11, 1027-1030, 1992.
18. Yellin A, Shiner RJ, Lieberman Y. Familial multiple bilateral pneumothorax associated with Marfan syndrome. *Chest*, 100(2):577-578, 1991.
19. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, Stanton AW. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissections: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc*, 68:642-651, 1993.
20. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsiouras P. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 75(2):157-160, 1995.
21. Gray JR, Bridges AB, West RR, McLeish L, Stuart AG, Dean JC, Porteous ME, Boxer M, Davies SJ. Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Genet*, 54(2):124-128, 1998.

Endereço para correspondência:

Dr. Roberto Magalhães Carneiro de Oliveira
 Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia
 Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
 04023-900 – São Paulo, SP
 E-mail: rmco@uol.com.br