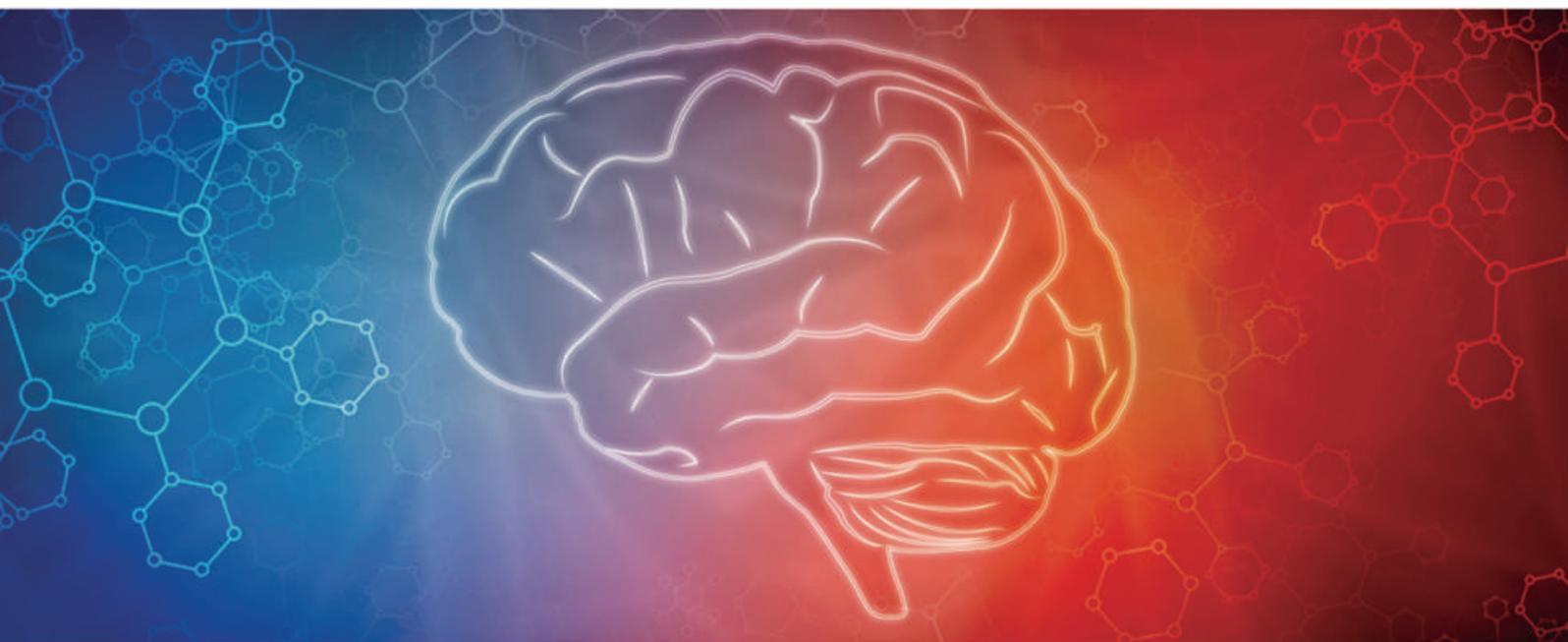


TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



Editores

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

Colaboradores

Dr. Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

1ª Edição

TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



Editores

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

Colaboradores

Dr. Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

1ª Edição

Atena
Editora
Ano 2022

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremona

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

Shutterstock

Edição de arte

Gabriela Jardim Bonet

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Tratado de neurologia clínica e cirúrgica

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Bruno Oliveira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Editores: André Giacomelli Leal
Paulo Henrique Pires de Aguiar
Ricardo Ramina
Colaboradores: Roberto Alexandre Dezena
Samuel Simis
Murilo Souza de Menezes
José Marcus Rotta

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
T776	Tratado de neurologia clínica e cirúrgica / Editores André Giacomelli Leal, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Ricardo Ramina. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0134-6 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.346221304 1. Neurologia. I. Leal, André Giacomelli (Editor). II. Aguiar, Paulo Henrique Pires de (Editor). III. Ramina, Ricardo (Editor). IV. Título. CDD 612.8
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

EDITORES

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

COLABORADORES

Dr Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

COLABORADORES ACADÊMICOS

Cindy Caetano da Silva

Emilly Marien Dias da Silva de Souza

Júlia Lins Gemir

Kamila Blaka

Lauanda Raíssa Reis Gamboge

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Pedro Schmidt dos Reis Matos Figueiredo

Rafael Peron Carapeba

Thomás Rocha Campos

Vinícios Ribas dos Santos

APRESENTAÇÃO

Após três anos de trabalho, o Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica da Academia Brasileira de Neurocirurgia – ABNC está pronto. Uma obra importante, que reuniu os melhores neurocirurgiões e neurologistas brasileiros, em prol do crescimento e desenvolvimento da nossa querida Academia.

Com 62 capítulos sobre diversos tópicos em Neurologia clínica e cirúrgica, cuidadosamente escritos por especialistas em suas devidas áreas, contém 15 seções, cobrindo os seguintes temas: história da Neurologia, neuroanatomia básica, semiologia e exames complementares, doenças vasculares, doenças desmielinizantes, doenças dos nervos periféricos e neuromusculares, distúrbios do movimento, cefaleia e epilepsia, demências e distúrbios cognitivos, neoplasias, dor e espasticidade, transtorno do sono, neurointensivismo, doenças neurológicas na infância e outros.

Destinada a acadêmicos de medicina, residentes, neurologistas e neurocirurgiões, esta obra promete fornecer um conteúdo altamente especializado, para uma ótima revisão e aprofundamento sobre esses assuntos.

Este livro é um espelho que reflete a toda a grande potência que o Brasil é em Neurologia e Neurocirurgia.

Prof. Dr. André Giacomelli Leal

PREFÁCIO

Este *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge num importante momento das áreas da neurociência. Elaborar o diagnóstico neurológico correto sempre representou para o médico um desafio intelectual desde os primórdios das ciências neurológicas modernas no século XVII e, para o paciente, preocupação e ansiedade sobre o curso de sua enfermidade. No passado, a neurologia clínica era uma ciência de doenças interessantes, porém muitas vezes intratáveis, praticada pelo fascínio especial da “estética do diagnóstico”. A neurologia cirúrgica, por sua vez, ainda embrionária no início do século passado, foi por muitas décadas frustrada, exibindo um altíssimo índice de mortalidade e morbidade, incompatível com uma medicina que cura e alivia as enfermidades. Felizmente, essa situação mudou fundamentalmente nas últimas décadas. As ciências neurológicas estão se tornando cada vez mais atraentes, ao ver o tratamento como o ponto central da verdadeira tarefa médica, e sua eficiência terapêutica. Exemplos incluem as doenças vasculares do sistema nervoso, as neoplasias benignas e malignas do sistema nervoso, as doenças dos nervos periféricos, o tratamento de epilepsia, dos distúrbios do movimento, da demência e distúrbios cognitivos, da dor e da espasticidade, bem como do sono, sem mencionar os avanços no neurointensivismo.

Neste contexto, o presente *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge como uma obra imprescindível para o conhecimento do estado da arte das múltiplas áreas da neurociência. Escrito por especialistas de excelência científica e profissional, este livro toma corpo numa ordem de grandes capítulos sobre quadros clínicos e sintomas relacionados a problemas, guiando o leitor a encontrar rapidamente o caminho para a seleção terapêutica específica. Os capítulos são divididos em seções de conhecimentos gerais em história da neurologia, neuroanatomia básica, e semiologia e exames complementares. Estes são seguidos de capítulos sobre quadros clínicos e doenças do sistema nervoso.

Apesar do grande número de autores contribuintes deste livro, souberam os Editores realizar um trabalho exemplar ao conseguir dar a este *Tratado* uma estrutura uniforme e didática sobre o patomecanismo e os princípios terapêuticos em discussão dos estudos de terapia mais importantes da atualidade.

Enfim, estamos perante uma obra que não deve faltar na biblioteca daqueles interessados no estudo das áreas médicas e cirúrgicas neurológicas, e de todos os demais que desejam um livro de terapia neurológica que funcione como ferramenta concreta de auxílio nas consultas do dia-a-dia.

Prof. Dr. Marcos Soares Tatagiba
Cátedra em Neurocirurgia
Diretor do Departamento de Neurocirurgia
Universidade Eberhard-Karls de Tübingen
Alemanha

SUMÁRIO

PARTE 1 - HISTÓRIA DA NEUROLOGIA E CONSIDERAÇÕES GERAIS

CAPÍTULO 1..... 1

HISTÓRIA DA NEUROLOGIA

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213041>

PARTE 2 - NEUROANATOMIA BÁSICA

CAPÍTULO 2..... 12

NEUROANATOMIA DOS SULCOS E GIROS CEREBRAIS

Vanessa Milanese Holanda Zimpel

Natally Santiago

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213042>

CAPÍTULO 3..... 20

NEUROANATOMIA FUNCIONAL DO CÓRTEX CEREBRAL

Hugo Leonardo Doria-Netto

Raphael Vicente Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213043>

CAPÍTULO 4..... 49

ANATOMIA DA MEDULA ESPINHAL

Luiz Roberto Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213044>

PARTE 3 - SEMIOLOGIA E EXAMES COMPLEMENTARES

CAPÍTULO 5..... 55

SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA

Alexandre Souza Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213045>

CAPÍTULO 6..... 77

ELETRONEUROMIOGRAFIA

Maria Tereza de Moraes Souza Nascimento

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213046>

CAPÍTULO 7..... 87

INTERPRETAÇÃO DO EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Helio Rodrigues Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213047>

CAPÍTULO 8.....	95
DOPPLER TRANSCRANIANO	
Rafaela Almeida Alquéres	
Victor Marinho Silva	
Pamela Torquato de Aquino	
Marcelo de Lima Oliveira	
Edson Bor Seng Shu	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213048	
CAPÍTULO 9.....	104
ECODOPPLER VASCULAR DE VASOS CERVICAIS	
Cindy Caetano da Silva	
Daniel Wallbach Peruffo	
Samir Ale Bark	
Viviane Aline Buffon	
Robertson Alfredo Bodanese Pacheco	
Sérgio Souza Alves Junior	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213049	
CAPÍTULO 10.....	118
ELETROENCEFALOGRAMA	
Bruno Toshio Takeshita	
Elaine Keiko Fujisao	
Caroliny Trevisan Teixeira	
Pedro Andre Kowacs	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130410	
CAPÍTULO 11.....	126
POTENCIAIS EVOCADOS	
Adauri Bueno de Camargo	
Vanessa Albuquerque Paschoal Aviz Bastos	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130411	
CAPÍTULO 12.....	137
LINGUAGEM – DISTÚRBIOS DA FALA	
André Simis	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130412	
PARTE 4 - DOENÇAS VASCULARES DO SISTEMA NERVOSO	
CAPÍTULO 13.....	144
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO	
Alexandre Luiz Longo	

Maria Francisca Moro Longo
Carla Heloisa Cabral Moro
Dara Lucas de Albuquerque
Pedro S. C. Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130413>

CAPÍTULO 14..... 169

EMBOLIA PARADOXAL

Vanessa Rizelio
Kristel Larisa Back Merida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130414>

CAPÍTULO 15..... 181

TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO AGUDO

André Giacomelli Leal
Jorge Luis Novak Filho
Sarah Scheuer Texeira
Camila Lorenzini Tessaro
Pedro Henrique Araújo da Silva
Matheus Kahakura Franco Pedro
Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130415>

CAPÍTULO 16..... 194

VASCULITES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Leandro José Haas
Bernardo Przysiezny

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130416>

CAPÍTULO 17..... 208

VASOCONSTRIÇÃO ARTERIAL CEREBRAL REVERSÍVEL

Gisela Tinone

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130417>

CAPÍTULO 18..... 210

DISSECÇÃO ARTERIAL CERVICAL EXTRACRANIANA

Rafael Brito Santos
Albedy Moreira Bastos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130418>

CAPÍTULO 19..... 223

TROMBOSE DOS SEIOS VENOSOS

Alexandre Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130419>

CAPÍTULO 20.....233

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO HIPERTENSIVO

Renata Faria Simm

Alexandre Pingarilho

Giovanna Zambo Galafassi

Fernanda Lopes Rocha Cobucci

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130420>

CAPÍTULO 21.....237

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Vitor Nagai Yamaki

Guilherme Marconi Guimarães Martins Holanda

Eberval Gadelha Figueiredo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130421>

CAPÍTULO 22.....248

ANEURISMAS INTRACRANIANOS

Matheus Kahakura Franco Pedro

André Giacomelli Leal

Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130422>

CAPÍTULO 23.....260

MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS

Marco Antonio Stefani

Apio Claudio Martins Antunes

Lucas Scotta Cabral

Eduarda Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130423>

PARTE 5 - DOENÇAS DESMIELINIZANTES

CAPÍTULO 24.....273

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Henry Koiti Sato

Matheus Pedro Wasem

Hanaiê Cavalli

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130424>

CAPÍTULO 25.....	284
ESCLEROSE MÚLTIPLA	
Douglas Kazutoshi Sato	
Cássia Elisa Marin	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130425	
CAPÍTULO 26.....	304
NEUROMIELITE ÓPTICA	
Mario Teruo Sato	
Duana Bicudo	
Henry Koiti Sato	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130426	
PARTE 6 - DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS, DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR E MUSCULAR	
CAPÍTULO 27.....	327
EXAME FÍSICO DO PLEXO BRAQUIAL	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho Filho	
Raquel Queiroz Sousa Lima	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130427	
CAPÍTULO 28.....	346
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	
Frederico Mennucci de Haidar Jorge	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130428	
CAPÍTULO 29.....	359
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	
Eduardo Estephan	
Vinicius Hardoim	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130429	
CAPÍTULO 30.....	368
MIASTENIA GRAVIS	
Camila Speltz Perussolo	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130430	
CAPÍTULO 31.....	386
MIOPATIAS	
Leonardo Valente Camargo	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130431	

PARTE 7 - DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

CAPÍTULO 32.....402

DOENÇA DE PARKINSON

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130432>

CAPÍTULO 33.....417

COREIA, TREMOR E OUTROS MOVIMENTOS ANORMAIS

Jacy Bezerra Parmera

Thiago Guimarães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130433>

CAPÍTULO 34.....440

DISTONIA

Natasha Consul Sgarioni

Beatriz A Anjos Godke Veiga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130434>

CAPÍTULO 35.....452

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DISTONIA

Paulo Roberto Franceschini

Bernardo Assumpção de Mônaco

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130435>

PARTE 8 - CEFALEIA E EPILEPSIA

CAPÍTULO 36.....473

CEFALEIAS

Paulo Sergio Faro Santos

Pedro André Kowacs

Olga Francis Pita Chagas

Marco Antonio Nih

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130436>

CAPÍTULO 37.....500

EPILEPSIA

Elaine Keiko Fujisao

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130437>

PARTE 9 - DEMÊNCIA E DISTÚRBIOS COGNITIVOS

CAPÍTULO 38.....509

DEMÊNCIAS

Fábio Henrique de Gobbi Porto

Alessandra Shenandoa Heluani

Guilherme Kenzzo Akamine

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130438>

CAPÍTULO 39.....524

DOENÇA DE ALZHEIMER

Raphael Ribeiro Spera

Bruno Diógenes Iepsen

Tarcila Marinho Cippiciani

Renato Anghinah

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130439>

CAPÍTULO 40.....536

HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

Amanda Batista Machado

Marcela Ferreira Cordellini

Hamzah Smaili

Sonival Cândido Hunevicz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130440>

PARTE 10 - NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO

CAPÍTULO 41.....548

VISÃO GERAL DAS NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Carlos Alexandre Martins Zicarelli

Daniel Cliquet

Isabela Caiado Caixeta Vencio

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130441>

CAPÍTULO 42.....563

NEOPLASIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Erasmus Barros da Silva Jr

Ricardo Ramina

Gustavo Simiano Jung

Afonso Aragão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130442>

CAPÍTULO 43.....575

TUMORES DE BASE DO CRÂNIO

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Giovanna Zambo Galafassi

Roberto Alexandre Dezena

Saleem Abdulrauf

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130443>

CAPÍTULO 44.....587

TUMORES INTRARRAQUIANOS

Paulo de Carvalho Jr.

Arya Nabavi

Paulo de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130444>

CAPÍTULO 45.....609

CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DOS TUMORES DO SNC E DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Ligia Maria Barbosa Coutinho

Arlete Hilbig

Francine Hehn Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130445>

PARTE 11 - DOR E ESPASTICIDADE

CAPÍTULO 46.....636

DOR

Pedro Antônio Pierro Neto

Giovanna Galafassi

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130446>

CAPÍTULO 47.....653

ESPASTICIDADE

Bernardo Assumpção de Monaco

Paulo Roberto Franceschini

Manoel Jacobsen Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130447>

CAPÍTULO 48.....666

NEUROMODULAÇÃO

Marcel Simis

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130448>

PARTE 12 - TRANSTORNO DO SONO

CAPÍTULO 49.....673

DISTÚRBIOS DO SONO

Leonardo Condé

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130449>

PARTE 13 -PRINCÍPIOS EM NEUROINTENSIVISMO

CAPÍTULO 50.....686

NEUROINTENSIVISMO

Ana Maria Mendes Ferreira

Jakeline Silva Santos

Alysson Alves Marim

Tiago Domingos Teixeira Rincon

Kaio Henrique Viana Gomes

Guilherme Perez de Oliveira

Eduardo de Sousa Martins e Silva

Tamires Hortêncio Alvarenga

Gabriella Gomes Lopes Prata

João Pedro de Oliveira Jr.

Fernando Henrique dos Reis Sousa

Thiago Silva Paresoto

Luiz Fernando Alves Pereira

Gustavo Branquinho Alberto

Lívia Grimaldi Abud Fujita

Roberto Alexandre Dezena

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130450>

CAPÍTULO 51.....701

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

Gustavo Sousa Noletto

João Gustavo Rocha Peixoto Santos

Wellingson Silva Paiva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130451>

CAPÍTULO 52.....713

TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Robson Luis Oliveira de Amorim

Daniel Buzaglo Gonçalves

Bruna Guimarães Dutra

Henrique Martins

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130452>

CAPÍTULO 53.....729

TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR

Jerônimo Buzetti Milano

Heloísa de Fátima Sare

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130453>

CAPÍTULO 54.....739

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS ÀS INTOXICAÇÕES EXÓGENAS E AOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

André E. A. Franzoi

Gustavo C. Ribas

Isabelle P. Bandeira

Letícia C. Breis

Marco A. M. Schlindwein

Marcus V. M. Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130454>

CAPÍTULO 55.....765

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO INFARTO ISQUÊMICO MALIGNO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA. INDICAÇÕES E LIMITAÇÕES DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA

Ápio Antunes

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Marco Stefani

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130455>

CAPÍTULO 56.....775

TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE. PAPEL DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA

Ápio Claudio Martins Antunes

Marco Antonio Stefani

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130456>

CAPÍTULO 57.....784

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Danielle de Lara

João Guilherme Brasil Valim

Sheila Wayszceyk

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130457>

PARTE 14 - DOENÇAS NEUROLÓGICAS DA INFÂNCIA

CAPÍTULO 58.....798

SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA PEDIÁTRICA

Matheus Franco Andrade Oliveira

Juliana Silva de Almeida Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130458>

CAPÍTULO 59.....807

HIDROCEFALIA NA INFÂNCIA

Tatiana Protzenko

Antônio Bellas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130459>

CAPÍTULO 60.....817

PARALISIA CEREBRAL INFANTIL

Simone Amorim

Juliana Barbosa Goulardins

Juliana Cristina Fernandes Bilhar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130460>

PARTE 15 - OUTROS

CAPÍTULO 61.....838

A NEUROPSICOLOGIA NOS TRATAMENTOS NEUROCIRÚRGICOS

Samanta Fabricio Blattes da Rocha

Rachel Schlindwein-Zanini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130461>

CAPÍTULO 62.....853

APLICAÇÕES CLÍNICAS DE MODELOS DE MANUFATURA ADITIVA EM NEUROCIRURGIA

André Giacomelli Leal

Lorena Maria Dering

Matheus Kahakura Franco Pedro

Beatriz Luci Fernandes

Mauren Abreu de Souza

Percy Nohama

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130462>

SOBRE OS EDITORES867

SOBRE OS COLABORADORES E AUTORES.....868

CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DOS TUMORES DO SNC E DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Ligia Maria Barbosa Coutinho

Arlete Hilbig

Francine Hehn Oliveira

INTRODUÇÃO

Classificação patológica dos tumores do SNC

Existe uma tendência em organizar os fenômenos naturais, denominando-os e classificando-os¹, para que haja uma melhor comunicação. Assim, a classificação dos tumores cerebrais em diferentes grupos não significa necessariamente que existam entidades separadas na natureza².

Rudolf Virchow³, em 1864, foi o primeiro a utilizar o termo “glioma” para caracterizar os tumores do parênquima nervoso (Tabela 1^{4,5}). Os diversos trabalhos, realizados por His⁶ e Ramon y Cajal⁷, em 1889, foram fundamentais para demonstrar os constituintes celulares do parênquima nervoso, como os neurônios e a neurógliã e mais tarde, em 1921, Rio Hortega⁸ fez a descrição da micrógliã e em 1928⁹ descreveu com detalhes os oligodendrócitos.

Os sistemas de classificação das neoplasias do sistema nervoso central (SNC) sofreram modificações e evoluíram de acordo com as novas informações adquiridas, sendo inicialmente baseadas na histogênese e embriogênese do SNC. Em 1926, Bailey e Cushing¹⁰ fizeram a primeira tentativa de classificação dos gliomas. Mais tarde, com o advento das técnicas argênticas, Pio Del Rio Hortega¹¹ pôde classificar as neoplasias do SNC tomando como base a afinidade pela prata dos diferentes

tipos celulares do tecido nervoso (Figuras 1C e 2 C). Em 1952, Kernohan e Sayre¹² aplicaram a classificação de Broders, utilizada em patologia dos tumores, aos tumores do sistema nervoso, dividindo-os em quatro graus, baseada na diferenciação dos gliomas, podendo assim prever a sobrevivência dos pacientes. Embora essa classificação tenha sido amplamente divulgada e utilizada pelos patologistas, ela não era unanimidade, tendo Zülch e Christensen⁴, em 1959, divulgado uma classificação específica para as neoplasias do SNC, baseada no estudo da coleção de 4.000 casos. Os estudos continuaram e muitos neuropatologistas se empenharam para que houvesse uma unanimidade mundial para o entendimento das neoplasias do SNC. Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS), indicou Zülch para coordenar um Comitê Internacional de Neuropatologistas para estudar e classificar as neoplasias do SNC, que culminou com a primeira publicação da classificação dessas neoplasias, em 1979, por esta entidade¹³. Essa classificação foi revista pela OMS, em 1993¹⁴, quando foram incluídos critérios de graduação de malignidade propostos, em 1988, por Daumas-Duport e colaboradores¹⁵ conhecidos como esquema da St Anne-Mayo.

Este breve histórico nos mostra que uma classificação antiga vai gradativamente sendo substituída por uma nova, que leva em consideração as novas técnicas aplicadas ao seu estudo morfológico. Desta forma, houve uma revolução diagnóstica, relacionada com o advento do método da peroxidase-antiperoxidase (PAP), idealizado por Sternberger *et al.*¹⁶, em 1970, que podia ser utilizado em material fixado em formalina e incluído em parafina (Figuras 1D e 2D). Houve, pois, uma melhor compreensão do comportamento biológico das neoplasias do SNC. Ainda sob os auspícios da

AUTOR	ANO	FATO	CLASSIFICAÇÃO
Rudolf Virchow ³	1864	descreve neuróglia	usa pela primeira vez o termo glioma
His ⁶ Ramon Y Cajal ⁷	1889	descrevem neuronios e neuróglia	
Pio Del Rio Hortega ⁸	1921	descreve a micróglia	
Bailey e Cushing ¹⁰	1926	histogênese e embriogênese	tentativa de classificação dos tumores do SNC
Pio Del Rio Hortega ⁹	1928	descreve a oligodendróglia	
Pio Del Rio Hortega ¹¹	1945	utilização das técnicas argênticas	classificação dos tumores do SNC
Kernohan e Sayre ¹²	1952	adequação da classificação de broders	classificação dos tumores do SNC em 4 grupos
Zülch & Christensen ³	1959	baseada em estudo de 4000 casos	classificação dos tumores do SNC
Sternberger L A, Hardy P H, Jr, Cuculis J J e Meyer H G ¹⁶	1970	método da imuno-histoquímica pela peroxidase-antiperoxidase	
Zülch ¹³	1979	primeira classificação - OMS	classificação dos tumores do SNC
Kleihues, Burger e Scheithauer ¹⁴	1993	segunda classificação - OMS, com os critérios de malignidade da St Anne - Mayo	classificação dos tumores do SNC
Kleihues e Cavenee ¹⁷	2000	terceira classificação - OMS	classificação dos tumores do SNC
Louis, Ohgaki, Wiestler e Cavenee ¹⁸	2007	quarta classificação - OMS	classificação dos tumores do SNC (fenotípica)
Louis, Ohgaki, Wiestler e Cavenee ¹⁹	2016	revisão da quarta - OMS, com ênfase nas alterações moleculares	classificação dos tumores do SNC (fenotípica e genotípica)
Louis, Perry, wesseling, Brat, Cree <i>et al</i> ⁴³	2021	quinta classificação - OMS ênfase nas alterações moleculares	classificação dos tumores do SNC

Tabela 1: Histórico das classificações dos tumores do SNC^{4,5}.

Fonte: Os autores, 2021.

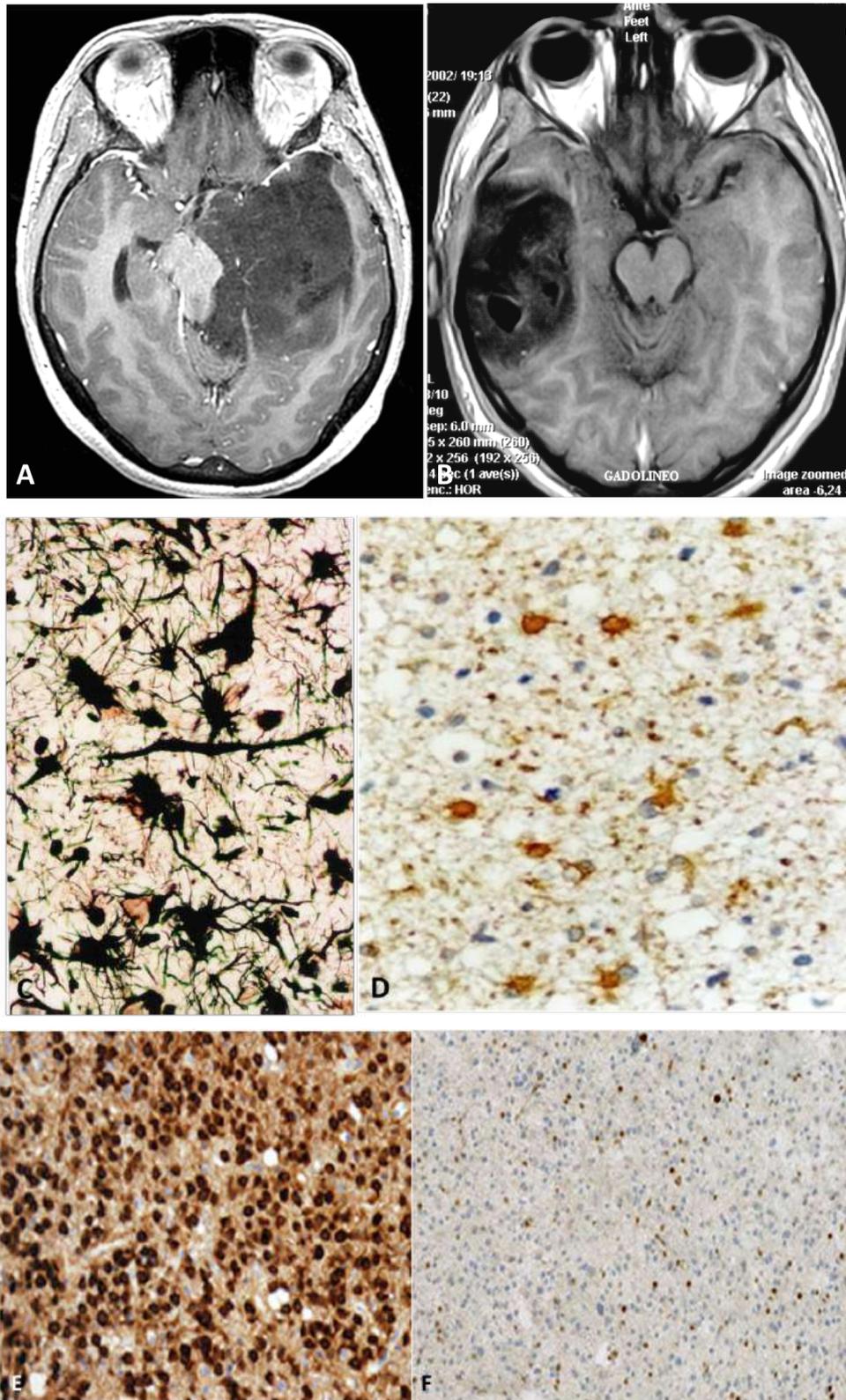


Figura 1: Astrocitoma difuso IDH mutante. **A:** RM de crânio na sequência T1WI com gadolínio, plano axial, mostra processo expansivo temporal esquerdo que não realça após a administração de gadolínio EV. **B:** RM de crânio na sequência T1WI com gadolínio, plano axial, em que se vê processo expansivo temporal direito que não se reforça após a administração de gadolínio EV. **C:** Aspecto microscópico de um astrocitoma difuso na técnica argêntica de Del Rio Hortega, 40x. **D:** astrócitos positivos na imuno-histoquímica para GFAP, 20x. **E:** astrócitos positivos para IDH-1 na imuno-histoquímica para IDH-1, 20X. **F:** astrócitos neoplásicos com perda da expressão do ATRX na imuno-histoquímica para ATRX, 10X.

Fonte: Os autores, 2021.

OMS, em 2000, Kleihues e Cavenee¹⁷ atualizaram a classificação dos tumores do SNC, que foi novamente revista, em 2007, pela OMS com Louis, Ohgaki, Wiestler e Cavenee¹⁸.

A Neuropatologia tem presenciado muitas modificações, à medida que a utilização de novas técnicas de investigação e o conhecimento da genética e da biologia molecular nos permite diagnósticos mais precisos e individualizados.

Estamos, novamente, frente a uma poderosa técnica de Biologia Molecular, que tem modificado o estudo do comportamento das neoplasias do SNC, tornando real o que hoje denominamos de Medicina Personalizada. Com esta nova perspectiva, uma revisão da classificação dos tumores do SNC foi publicada em 2016¹⁹, que foi reexaminada em 2021^{20,21}, após muitos estudos realizados por comitês de neuropatologistas²²⁻²⁵.

Uma classificação dos tumores do SNC baseada na localização dos mesmos é interessante sob o ponto de vista prático, pois o tipo de neoplasia pode variar conforme a localização das mesmas e a idade dos pacientes, assim alguns tumores do SNC são mais comuns em crianças, enquanto outros são mais frequentemente encontrados em adultos e podem ser identificados não só pelo quadro clínico, como também por exames complementares, onde a Ressonância Magnética tem um papel de grande importância (Figuras 1A e 1B e 2A e 2B). Podemos observar exemplos desses tumores na Tabela 2^{5,26}.

Faz-se necessário que possamos entender quais são as alterações moleculares que podem ser encontradas nos tumores do SNC e seu significado, assim poderemos observar a classificação modificada dos tumores do SNC (2021)^{20,21}, bem como suas respectivas alterações moleculares e seu grau de malignidade na Tabela 3^{20,21}. Também, na Tabela 4^{20,23,24}, poderemos evidenciar as alterações moleculares que permitem o diagnóstico diferencial entre o glioblastoma IDH-selvagem e o astrocitoma difuso IDH-mutante grau 4.

A OMS propôs a classificação dos tumores

do SNC de 2016¹⁹ trazendo pela primeira vez a proposta de um diagnóstico integrado histológico e molecular, que foi corroborada na classificação de 2021^{20,21}. Muitas das alterações moleculares podem ser inferidas pela avaliação do padrão de expressão proteica na imuno-histoquímica (IH), como a mutação do IDH-1 (Figura 1E). Entretanto, outras alterações como a co-deleção 1p.19q, observada em oligodendrogliomas, só podem ser detectadas por métodos específicos, como hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e a reação em cadeia de polimerase (PCR). O IDH-1 permite diferenciar um glioma difuso de um circunscrito e confirmar a presença de células neoplásicas em meio a tecido cerebral não neoplásico ou gliótico²⁷. O ATRX pode, também, ser identificado por IH em tecidos normais e quando há mutação, observa-se ausência de expressão nuclear, como ocorre nos astrocitomas (Ac) difusos (Figura 1F), enquanto demonstra persistência da expressão nuclear em casos de oligodendroglioma (OL) ou em glioblastomas tipo selvagem (GB) (Figura 2E), quando não há mutação do ATRX. Desta forma, deve-se realizar a técnica de FISH para detectar a co-deleção do 1p19q, que caracterizam os OLs. Também gliomas difusos com alto grau de malignidade da linha média em crianças, localizados em tálamo, ponte ou medula espinhal, podem apresentar uma alteração conhecida como H3K27, quando a presença da metilação poderá ser identificada pela IH. A fusão do RELA, que ocorre em ependimomas (EP) de comportamento biológico mais agressivo e localizados geralmente no compartimento supratentorial, poderá ser detectada ao encontrarmos a fusão pela técnica de FISH ou pela expressão das proteínas L1CAM e p65-RELA através da técnica imuno-histoquímica.

Interessante ressaltar que o diagnóstico atual dos tumores do SNC, para ser completo, deve ser avaliado por técnicas, não só de imuno-histoquímica, mas principalmente de Biologia molecular. Entretanto, muitas delas não serão acessíveis a todos os neuropatologistas, assim

Localização	Tumores na infância	Tumores em adultos
Hemisférios cerebrais	AC difuso, AC pilocítico, XAP, ETMR (C19MC), AC alto grau pediátricos (H3 3 G3.4 R), EP, ATRT, TU glioneuronais (GC, GG), GG desmoplásico infantil	AC difuso IDH mutante, AC IDH mutante anaplásico, XAP, GB, MN, EP, OL, ATRT, TU glioneuronais, linfomas
Região dos núcleos da base e tálamo	glioma da linha media (H3K27M)	AC difuso IDH mutante, GB
Ventrículos laterais	EP, PPC, CAPC, AC, SEGA	EP, SEP, AC, SEGA, OL, MN, NC central,
III ventrículo	AC, EP, PPC	AC, EP, SEP, NC central, glioma cordoide do III VENTRÍCULO
Região da pineal	TU pineal (pineoblastoma), TU <i>germ cell</i> , TU glias	TU pineal (pineocitoma), TU <i>germ cell</i>
Região selar e parasselar	craniofaringioma, germ cel TU, AC pilocítico, hamartoma	adenoma hipofisário e craniofaringioma
Tronco cerebral	AC difuso, AC pilocítico, AC anaplásico, glioma da linha media (H3K27M)	AC difuso, AC anaplásico, GB
IV ventrículo	EP, AC pilocítico, PPC, meduloblastoma	EP, SEP, MN
Cerebelo	meduloblastoma (SHH E WNT ativado, grupos 3 E 4), AC pilocítico, ATRT, GC E GG	meduloblastoma (SHH ativado e TP53 <i>wild type</i>), Hemangioblastoma, AC pilocítico
Ângulo pontocerebelar	EP, PPC, AC	SCHW, MN, TU epidermoide

Tabela 2: Localização das neoplasias do SNC de acordo com a faixa etária^{4, 20}.

Ac - Astrocitoma; ATRT - Tumor teratoide/rabdoide atípico; CAPC - Carcinoma de Plexos Coroídes; EP - Ependimoma; ETMR - Tumor Embrionário formador de rosetas de múltiplas camadas; GB - Glioblastoma; GC - Gangliocitoma; GG - Ganglioglioma; Germ Cell - Células germinativas; MN - Meningioma; NC - Neurocitoma; OL - Oligodendroglioma; PPC - Papiloma de Plexos coróides; SEGA - Astrocitoma Subependimário de Células gigantes; SEP - Subependimoma; SCHW - Schwannoma; TU - Tumor; XAP - Xantastrocitoma Pleomórfico.

Fonte: Os autores, 2021.

Classificação dos tumores do SNC - OMS 2021	Principais alterações moleculares	Grau malignidade OMS (WHO)
Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais		
1. Gliomas difusos de adultos		
Astrocitoma, IDH-mutante	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B	GRAU 2,3 e 4
Oligodendroglioma, IDH-mutante e com codeleção de 1p/19q	IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT promoter, CIC, FUBP1, NOTCH1	GRAU 2 e 3
Glioblastoma, IDH-tipo selvagem	IDH-wildtype, TERT promoter, chromosomes 7/10, EGFR	GRAU 4
2. Gliomas difusos pediátricos de baixo grau		
Astrocitoma difuso, com alteração de <i>MYB</i> ou <i>MYBL1</i> *	Com alteração de MYB, MYBL1	GRAU 1

Glioma angiocêntrico	MYB	
Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY) *	BRAF, FGFR family	GRAU 1
Glioma difuso de baixo grau, com alteração da via MAPK *	FGFR1, BRAF	
3. Gliomas difusos pediátricos de alto grau		
Glioma difuso da linha média, com alteração de H3 K27	H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP, NTRK	GRAU 3 e 4
Glioma difuso hemisférico, com mutação de H3 G34 *	H3 G34, TP53, ATRX	GRAU 4
Gliomas difusos de alto grau pediátricos, H3 e IDH tipo selvagem *	IDH-wildtype, H3-wildtype, PDGFRA, MYCN, EGFR (methylome)	
Glioma hemisférico infantil *	NTRK family1/2/3, ALK, ROS1, MET	
4. Gliomas astrocíticos circunscritos		
Astrocitoma pilocítico	KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1	GRAU 1
Astrocitoma de alto grau com características pilocíticas *	BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B (methylome)	
Xantastrocitoma pleomórfico	BRAF, CDKN2A/B	GRAU 2 e 3
Astrocitoma subependimário de células gigantes	TSC1, TSC2,	GRAU 1
Glioma cordoide	PRKCA	
Astroblastoma, com alteração de <i>MN1</i>	Alteração <i>MN1</i>	
5. Tumores Glioneuronais e neuronais		
Ganglioglioma		
Ganglioglioma desmoplástico infantil / Astrocitoma desmoplástico infantil		
Tumor neuroepitelial disembrionário	FGFR1	
Tumor glioneuronal difuso com características semelhantes a oligodendroglioma e aglomerados nucleares (DGONC) *	cromossomo 14, (methylome)	
Tumor glioneuronal papilar	PRKCA	
Tumor glioneuronal formador de rosetas	FGFR1, PIK3CA, NF1	

Tumor glioneuronal mixoide *	PDFGRA	
Tumor glioneuronal difuso das leptomeninges	KIAA1549-BRAF fusão, 1p (methylome)	
Gangliocitoma		
Tumor neuronal multinodular e vacuolizado *	MAPK pathway	GRAU 1
Gangliocitoma displásico cerebelar (doença de Lhermitte-Duclos)	PTEN	
Neurocitoma central		
Neurocitoma extraventricular	FGFR (FGFR1-TACC1 fusão), IDH-wildtype	
Liponeurocitoma cerebelar		
6. Tumores endimários		
Ependimoma supratentorial	ZFTA (C11orf95), RELA, YAP1, MAML2	GRAU 2 e 3
Ependimoma supratentorial, positivo para fusão de ZFTA		
Ependimoma supratentorial, positivo para fusão de YAP1 *		
Ependimoma da fossa posterior	H3 K27me3, EZHIP (methylome)	GRAU 2 e 3
Ependimoma da fossa posterior, grupo PFA *		
Ependimoma da fossa posterior, grupo PFB *		
Ependimoma espinhal	Amplificação de MYCN	
Ependimoma espinhal, com amplificação de MYCN *	Amplificação de MYCN	
Ependimoma mixopapilar	NF2, MYCN	GRAU 2
Subependimoma		
Tumores dos plexos coroides		
Papiloma dos plexos coroides		
Papiloma atípico dos plexos coroides		
Carcinoma dos plexos coroides		
Tumores embrionários		
Meduloblastoma		
Meduloblastomas, definidos molecularmente		
Meduloblastoma, com ativação da via WNT (wingless)	CTNNB1, APC	GRAU 4
Meduloblastoma, com ativação da via SHH (sonic hedgehog) e TP53-tipo selvagem	TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2 (methylome)	GRAU 4

Meduloblastoma, com ativação da via SHH (sonic hedgehog) e mutação do <i>TP53</i>	TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2 (methylome)	GRAU 4
Meduloblastoma, não WNT/não SHH (Grupo 3 e 4)	MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (methylome)	GRAU 4
Meduloblastomas, definidos histologicamente (Tabelas 6 e 7)		
Outros tumores embrionários do SNC		
Tumor teratoide/rabdoide atípico (AT/RT)	SMARCB1, SMARCA4	GRAU 4
Tumor neuroepithelial Cribriforme (CRINET) *		
Tumor embrionário com rosetas de múltiplas camadas (ETMR)	C19MC, DICER1	
Neuroblastoma do SNC, com ativação de <i>FOXR2</i> *	FOXR2	
Tumor do SNC com duplicação de fileiras internas <i>BCOR (ITD)</i> *	BCOR	
Tumor embrionário do SNC		
Tumores da Pineal		
Pineocitoma		
Tumor do parênquima da Pineal com diferenciação intermediária (PPTID)	KBTBD4	
Pineoblastoma	1) Mutação de DICER1, DROSHA, DGCR8 2) Com ativação de MYC e superexpressão de FOXR2 3) Alteração do RB1	
Tumor papilar da região da pineal (PTPR)		
Tumor desmoplástico mixoide da região da pineal, com mutação <i>SMARCB1</i> *	SMARCB1	
Tumores dos Nervos Cranianos e Paraespinhais		
Schwannoma		
Neurofibroma (Subtipo - Neoplasia Neurofibromatosa Atípica de potencial biológico desconhecido - ANNUBP)	NF1	
Perineurioma		
Tumor híbrido da bainha do nervo		
Tumor melanótico maligno da bainha do nervo		
Tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST)		
Paraganglioma		
Meningiomas		
Meningioma	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF4, SMARCE1, BAP1 in subtypes; H3K27me3; TERT promoter, CDKN2A/B in OMS grau 3	GRAU 1, 2 e 3
Tumores Mesenquimais, Não-Meningoteliais		

Tumores de tecidos moles		
Tumores fibroblásticos e miofibroblásticos		
Tumor fibroso solitário	NAB2-STAT6	GRAU 1, 2 e 3
Tumores vasculares		
Hemangiomas e malformações vasculares		
Hemangioblastoma		
Tumores de músculo esquelético		
Rabdomiosarcoma		
Diferenciação incerta		
Tumor mesenquimal intracraniano fusão positiva de FET-CREB *		
Sarcoma com rearranjo de <i>CIC</i> *		
Sarcoma intracranial primário, com mutação de <i>DICER1</i> *	mutação de <i>DICER1</i>	
Sarcoma de Ewing		
Tumores Condro-ósseos		
Tumores condrogênicos		
Condrosarcoma mesenquimal		
Condrosarcoma		
Tumores da Notocordial		
Cordoma (incluído o cordoma pobremente diferenciado)		
Tumores Melanocíticos		
Neoplasias melanocíticas difusas das meninges	NRAS (diffuse); GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 (circumscribed)	
Melanocitose e melanomatosis menígeas		
Neoplasias melanocíticas circunscritas das meninges		
Melanocitoma e melanoma das meninges		
Tumores Hematolinfoides		
Linfomas		
Linfomas do SNC		
Linfoma difuso primário do SNC de grandes células B		
Linfoma do SNC associado à Imunodeficiência		
Granulomatose linfomatoide		
Linfoma Intravascular de grandes células B		
Miscelânea de linfomas raros do SNC		
MALT linfoma da duramáter		
Outros linfomas de baixo grau de células B		
Linfoma anaplásico de grandes células (<i>ALK+/- ALK-</i>)		
Linfoma de células T e células NK/T		
Tumores histiocíticos		
Doença de Erdheim-Chester		

Doença de Rosai-Dorfman		
Xanthogranuloma Juvenil		
Histiocitose de células de Langerhans		
Sarcoma histiocítico		
Tumores De Células Germinativas		
Teratoma maduro		
Teratoma imaturo		
Teratoma com malignidade tipo somática		
Germinoma		
Carcinoma embrionário		
Tumor do saco vitelino (“yolk sac”)		
Coriocarcinoma		
Tumor misto de células germinativas		
Tumores da Região Selar		
Craniofaringioma adamantinomatoso	CTNNB1	
Craniofaringioma papilar	BRAF	
Pituitoma, Tumor de células granulares da região selar, e Oncocitoma de células fusiformes		
Adenoma da hipófise/PitNET		
Blastoma hipofisário *		
Metástases para o SNC		
Metástases para o parênquima encefálico e para a medula espinhal		
Metástases para as meninges		

Tabela 3 : Classificação dos tumores do SNC (WHO 2021), suas principais alterações moleculares e grau de malignidade conforme a OMS²⁰.

IDH: isocitrato dehidrogenase; NK: natural “killer”; Pit/NET: Neuroendócrino tumor da hipófise; SHH: “sonic hedgehog”. Os símbolos e nomes dos genes utilizados na classificação e estudo molecular dos Tumores do SNC seguem o *HUGO Gene Nomenclature Committee* (HGNC)⁴³.

* As neoplasias assinaladas com (*) são tipos tumorais recentemente reconhecidos e incluídos na atual classificação da WHO dos tumores do SNC, sendo que aqueles em itálico e negrito são entidades provisoriamente incluídas⁴³.

Fonte: Os autores, 2021.

Alteração genética	Glioblastoma IDH wildtype	Astrocitoma difuso - IDH mutante-grau 4
Mutação de IDH1 e IDH2	Ausente	Presente
Perda da expressão do ATRX por mutação	Ausente	Presente
Mutação do TERT	Presente	26%
Perda do TP53	23%	74%
Amplificação do EGFR	Presente	4%

Ganho do cromossoma 7	Presente	Ausente
Perda do cromossoma 10	Presente	Ausente
Deleção do gene CDK ₂ A/B	Ausente	Presente

Tabela 4: Perfil genético comparativo entre os glioblastomas tipo IDH-selvagem e os astrocitomas difusos grau 4^{20,23,24}.

Fonte: Os autores, 2021.

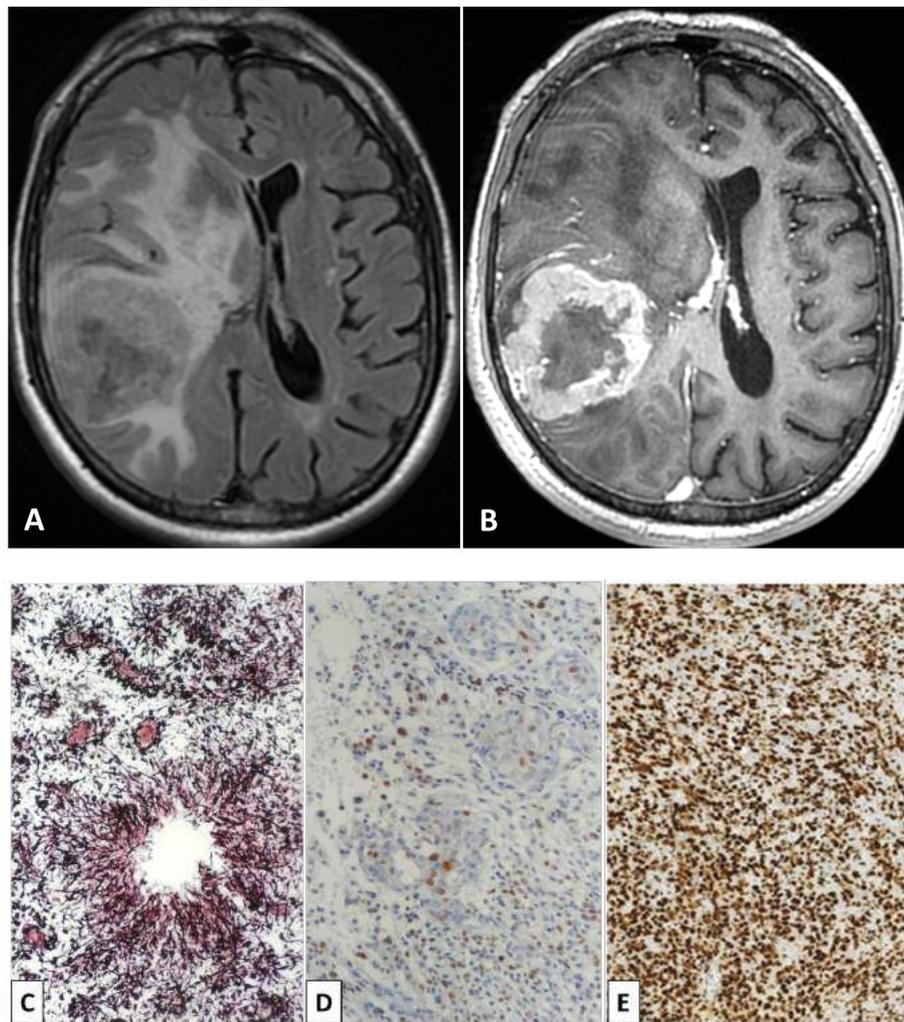


Figura 2: Glioblastoma IDH selvagem ou primário. **A:** RM de crânio na sequência FLAIR no plano axial demonstra processo expansivo parietal direito, com edema adjacente e desvio das estruturas da linha média para a esquerda. **B:** RM de crânio na sequência T1WI com gadolínio no plano axial mostra o realce periférico do processo expansivo. **C:** aspecto histológico de uma necrose em pseudopaliçada na técnica argêntica de Del Rio Hortega – 20x. **D:** aspecto microscópico do alto índice mitótico presente também nas células endoteliais na imuno-histoquímica para o MIB1 – 20x. **E:** células neoplásicas com a expressão retida da proteína ATRX na imuno-histoquímica para ATRX - 10X.

Fonte: Os autores, 2021.

há opção de utilizar as siglas NOS (*not otherwise specified*) e NEC (*not elsewhere classified*)²². O NOS ou SOE (sem outra especificação) será usado para situações em que os testes necessários não foram utilizados, ou foram realizados e o método não funcionou. O NEC será utilizado para situações em que os testes diagnósticos necessários foram realizados com sucesso, mas o resultado não permite um diagnóstico específico dentro da classificação da OMS²².

Estudos moleculares demonstram que os EPs com fenótipo similar no neuro-eixo têm origens diferentes e eventos oncogênicos com significado clínico e terapêuticos distintos^{25,29,30}. Assim, a localização dos EPs está associada ao prognóstico²⁸⁻³⁰, pois os supratentoriais têm melhor prognóstico que os de fossa posterior, especialmente em crianças^{31,32}, enquanto aqueles da região espinhal apresentam melhor prognóstico que os intracranianos. Mas a classificação molecular dos EPs, embora referida no texto do livro da OMS sobre a classificação dos tumores do SNC de 2016¹⁹, não foi incluída na classificação, com exceção daquele EP de fusão RELN positivo. No entanto, estudos publicados pelo Comitê de Neuropatologistas^{25,29} indicaram a incorporação dessa classificação molecular dos EPs na quinta edição do livro azul dos Tumores do SNC, cujo resumo pode ser observado na Tabela 5^{25,28-32}, como de fato ocorreu (vide Tabela 3²⁰).

A classificação molecular dos meduloblastomas (MB) é a mais atual, com quatro rotas moleculares: a primeira utiliza a via *Shh* (*shh/hedgehog*) (25 a 30%), que controla a organização cerebral (organogênese) e a divisão das células tronco e, geralmente, se encontram nesse grupo os MBs desmoplásicos/nodulares, os MBs de grandes células e os MBs anaplásicos; a *segunda* utiliza a via de sinalização celular *Wnt* (*wingless*) (10%) e incluem os MBs clássicos e possuem bom prognóstico; a terceira não *Shh* e não *Wnt* (20-25%), chamadas simplesmente de grupo 3 e incluem os MBs de grandes células e os MBs anaplásicos, de pior prognóstico; a quarta não

Shh e não *Wnt* (40%), chamada de grupo 4, o grupo maior de MBs e podem incluir tanto a forma clássica de MB, quanto de grandes células, e o anaplásico. Atualmente, o fator prognóstico mais importante para estes tumores é quanto ao subgrupo molecular em que se encontram (subgrupo SHH, subgrupo WNT, subgrupos não SHH/WNT ou 3 e 4). A classificação atual da OMS dos MBs pode ser observada na Tabela 6^{19,20} e um estudo comparativo entre os parâmetros moleculares, histológicos e clínicos das alterações moleculares e o perfil imuno-histoquímico³³ podem ser vistos na Tabela 7^{19,20}.

O prognóstico dos MBs depende do tipo histológico e do grupo molecular a que pertencem³³ (Tabela 7^{19,20}). Quando apresentam imuno-histoquímica positiva para GFAP, o prognóstico é pior e, quando positivos para fotorreceptores, é melhor. A presença de amplificação do gene MYCN determina também um pior prognóstico. A ressecção cirúrgica seguida de radio e quimioterapia melhoraram o prognóstico de 30 para 70%.

Muitas modificações da classificação dos tumores do SNC de 2016¹⁹ foram estudadas por um grupo de neuropatologistas²²⁻²⁵ tendo em vista os inúmeros trabalhos realizados nos últimos anos, que identificam novos subgrupos clinicamente relevantes de astrocitomas IDH mutantes, com recomendação de mudança de nomenclatura e a designação do grau de malignidade com números arábicos, em vez de números romanos³¹, como se pode identificar na Tabela 8²⁰. Muitas das alterações propostas na classificação dos Tumores do SNC estão resumidas no artigo cIMPACT-NOW update 6–Utrecht²⁴ e podem ser observadas parcialmente na Tabela 9²⁴, pois praticamente todas foram incorporadas pela classificação dos tumores do SNC de 2021²⁰, como:

- 1) o grau de malignidade das neoplasias do SNC não mais será designado por números romanos, mas por números arábicos;
- 2) os gliomas difusos são divididos de acordo com a idade do paciente em gliomas difusos tipo adulto e gliomas difusos tipo pediátrico;
- 3) o grupo dos gliomas difusos tipo adulto está

Local	Grupo	Características genéticas	Patologia dominante	Idade de apresentação	Prognóstico
ST	ST-EPN-RELA	Gene de fusão rela (C11ORF95)	clássico anaplásico	infância adultos	pobre grau 2 e 3 - OMS
ST	ST-EPN-YAP1	Gene de fusão YAP1 (MAMLD1)	clássico anaplásico	infância adolescência	bom grau 2 e 3 - OMS
ST	ST-SE	Genoma balanceado	subependimoma	adultos	bom grau 1 - OMS
IT - LATERAL	PF-EPN-A	Genoma balanceado (LANA 2)	clássico anaplásico	infância	pobre, com invasão, recorrência e metástases grau 3 - OMS
IT - linha media	PF-EPN-B	Poliploidia Genoma <i>wide</i> (NELL2)	clássico anaplásico	adolescência adultos	bom grau 2 - OMS
IT	PF-SE	Genoma balanceado	subependimoma	adultos	bom grau 1 - OMS
SP	SP - EPN	Mutação NF2	clássico anaplásico	adolescência adultos	bom
SP	SP - MPE	Poliploidia	mixopapilar	adultos	bom grau 2 - OMS
SP	SP - SE	Deleção 6q	subependimoma	adultos	bom grau 1 - OMS
SP	SP - amplificação mycn	Amplificação MYCN	anaplásico	adultos	grau 3 - OMS

Tabela 5: Alterações moleculares dos ependimomas e correlação com localização, idade, tipo histológico e prognóstico^{25,28-32}.

ST: Supratentorial; IT: Infratentorial; SP: Espinhal; SE: Subependimoma; MPE: Mixopapilar ependimoma.

Fonte: Os autores, 2021.

Meduloblastomas Geneticamente Definidos	%
MB WNT -ativado	10
MB SHH -ativado e TP53 mutante	30
MB SHH -ativado e TP53 selvagem	
MB WNT E SHH não ativados	
MB GRUPO 3	25
MB GRUPO 4	35
MB Histologicamente Definidos	
MB clássicos	70
MB desmoplasticos/nodular	15
MB com extensiva nodularidade (MBEN)	5
MB anaplásicos/de grandes células	10
Meduloblastomas, NOS	

Tabela 6: Classificação e frequência dos meduloblastomas (MB) de acordo com a OMS (2016)¹⁹ e (2021)²⁰.

Fonte: Os autores, 2021.

Classificação molecular	Histologia mais comum	Clínica	Prognóstico	Alterações genéticas	Imuno-histoquímica
WNT- ativado	MB clássicos	infância 1 H:2M	risco padrão	mutação TP53, DDX3X, CTNNB1	β-catenina e YAP1 (N/C), filamina A negativa p/ GAB1
SHH – ativado e TP53- mutante	MB de grandes células e anaplásicos	infância 1H:1M	alto risco	mutação TP53	GAB1, filamina A (C) , beta -catenina e YAP1 (N/C)
SHH – ativado e TP53 - <i>wildtype</i>	MB desmoplásicos e nodulares , MBENS	primera infância e adultos 1H:1M	baixo risco	mutação PTCH1, SMO, SUFU e do promotor TERT	GAB1, filamina A (C) , beta catenina e YAP1 (N/C)
grupo 3 (não WNT e não SHH)	MB classicos, de grandes células e anaplásicos	primeira infância e infância 2h:1m	risco padrão e alto risco	variantes estruturais PVT1-MYC, GF11/GF11B	β-catenina (C) negativo para GAB1, FILAMINA A e YAP1
grupo 4 (não WNT e não SHH)	MB clássicos	todas as idades 3H:1M	risco padrão	variantes estruturais KDM6A e GF11/GF11B	β-catenina (C) negativo para GAB1, FILAMINA A e YAP1

Tabela 7 - Classificação molecular, histológica, aspectos clínicos, prognóstico e imuno-histoquímica dos meduloblastomas^{19,20}.

Fonte: Os autores, 2021.

	grau de diferenciação	anaplasia	mitoses	proliferação vascular	necrose	deleção homozigótica CDKN2A/B
astrocitoma IDH mutante grau 2	bem diferenciado	ausente	ausente ou baixa	ausente	ausente	ausente
astrocitoma IDH mutante grau 3	-----	anaplasia focal ou dispersa	presente de forma significativa	ausente	ausente	ausente
astrocitoma IDH mutante grau 4	-----	anaplasia	alto índice mitótico	presente	presente	presente

Tabela 8: Nova classificação dos astrocitomas difusos IDH mutantes e seu grau de malignidade²⁰.

Fonte: Os autores, 2021.

A. Tipos, subtipos, critérios diagnósticos ou família de tumores recentemente reconhecidos

1. Alterações genéticas suficientes para diagnóstico de glioblastoma IDH selvagem

proliferação microvascular ou

necrose ou uma das características moleculares do glioblastoma

mutação do promotor TERT ou

amplificação gene EGFR ou

alteração no número de cópias cromossômicas (ganho cromossoma 7 e perda cromossoma 10)

2. Astrocitoma IDH mutante graus 2 A 4 (vide Tabela 8)

3. Tipo pediátrico de tumor glial/glioneuronal

Geneticamente definido

BRAF V600E mutante

BRAF fusão positiva

FGFR1-TKD duplicação

FGFR1 mutante

FGFR1 fusão positiva

FGFR2 fusão positiva

MYB alterado

MYBL1 alterado

NTRK fusão positiva

Histologicamente Definido

Astrocitoma

Oligodendroglioma

Glioma angiocêntrico

Ganglioglioma

Tumor neuroepitelial desembrioplásico (DNT)

Tumor glioneuronal formador de rosetas (TGFR)

Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY)

Tumor glial/glioneuronal nos

4. Glioma Difuso H₃3G₃₄ mutante

5. Astrocitoma de alto grau com característica pilóide

6. Astroblastoma MN1

7. Tumor glioneuronal difuso das leptomeninges

8. Tumor glioneuronal mixóide

9. Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY)

10. Tumor neuronal multinodular e vacuolado

11. Ependimoma supratentorial yap1-mamld1 fusão positiva (vide Tabela 5)

12. Ependimoma fossa posterior a (tipo pediátrico) (vide Tabela 5)
13. Ependimoma fossa posterior b (tipo adulto) (vide Tabela 5)
14. Ependimoma espinhal com MYCN amplificação (vide Tabela 5)
15. Neuroblastoma SNC - FOXR2-ativado
16. Tumor do SNC com duplicação BCOR de fileiras internas (CNS-BCOR ITD)
B. Tipos existentes com sugestão de modificação de nomes
1. Glioma cordoide
2. Ependimoma supratentorial - rela fusão positiva (vide Tabela 5)
C. Tipos existentes sem sugestão de mudança de nomes
1. Tumor glioneuronal difuso das leptomeninges
2. Neurocitoma extraventricular
3. Tumor glioneuronal papilar
4. Astrocitoma pilocítico
5. Xantastrocitoma pleomórfico atípico
6. Tumor do parênquima da pineal com diferenciação intermediária
c. Lesões sem evidências suficientes para modificar a nomenclatura ou incluí-las na classificação
1. Astrocitoma pilocítico com características anaplásicas
2. Xantastrocitoma pleomórfico com características anaplásicas
3. Ependimomas mixopapilar com características anaplásicas
4. Outros tumores com características genéticas específicas

Tabela 9. Recomendações do cIMPACT update 6 – Utrecht para a nova classificação dos tumores do SNC—modificada²⁴.

Fonte: Os autores, 2021.

Doença Vascular Cerebral	
Alterações dos Vasos Sanguíneos	Aterosclerose
	Vasculites <ul style="list-style-type: none"> 1) primárias <ul style="list-style-type: none"> arterite de células gigantes angeíte primária do SNC arterite de Takayasu doença de Kawasaki angeíte por β-amiloide a. Sistêmicas <ul style="list-style-type: none"> lupus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, síndrome de Sjögren, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Behçet, artrite reumatoide 2) associadas com malignidade <ul style="list-style-type: none"> linfoma Hodgkin e não-Hodgking 3) induzidas por drogas <ul style="list-style-type: none"> cocaína, anfetaminas, fenilpropalona 4) infecciosa <ul style="list-style-type: none"> bacteriana; viral, fúngica; outros.
	Doença de pequenos vasos <ul style="list-style-type: none"> angiopatia hipertensiva angiopatia amiloide doenças hereditárias: CADASIL, CARASIL
	Aneurisma
	MAV
	Outras

Alterações hematológicas	anemia trombofilias síndrome antifosfolípide (SAF) policitemia e hiperviscosidades anormalidades das plaquetas
Alterações hemodinâmicas e cardiológicas	Fibrilação atrial e outras arritmias, cardiomiopatias, forame oval patente (FOP) e defeitos do septo atrial, endocardite; infarto do miocárdio; choque

Tabela 10 - Doença vascular cerebral.

Fonte: Os autores, 2021.

constituído pelos astrocitomas difusos com mutação de IDH, com grau de malignidade de 2, 3 e 4. O grau 4 de malignidade corresponde àqueles com deleção do gene CDKN₂A/B. Os gliomas difusos IDH selvagem com mutação do promotor TERT, amplificação do gene EGFR ou ganho do cromossoma 7 e perda do cromossoma 10 serão classificados como glioblastoma, independente do seu aspecto histológico, ou seja com ou sem proliferação microvascular e/ou necrose (vide Tabela 4^{20,23,24});

4) os gliomas tipo pediátricos apresentam mutação e fusão específica BRAF;

5) o astrocitoma de alto grau com características pilocíticas podem apresentar mutação do CDKN₂A/B, do ATRX e alteração do BRAF; e

6) o glioma hemisférico tipo infantil está associado ao receptor neurotrópico tirosina kinase (NTRK);

regional, especialmente em doenças sistêmicas (metabólicas, circulatórias, infecciosas e degenerativas); 2) em uma região específica; 3) em um território vascular; 4) multifocal: disseminada, como na EM; e 4) sistematizada: envolvendo sistemas específicos, como na ELA.

As doenças neurológicas são as principais causadoras de incapacidade e são a segunda causa de óbito globalmente. As que mais contribuem para esta posição, embora existam diferenças significativas na incidência e prevalência dependendo da faixa etária, são a doença vascular encefálica e as doenças neurodegenerativas, especialmente doença de Alzheimer e outras demências³⁴.

Descrevemos, neste capítulo, os principais processos patológicos, que envolvem o SNC, agrupados em uma classificação compreensiva, mas simplificada, privilegiando as doenças mais prevalentes.

CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS

O método para alcançar o diagnóstico etiológico das doenças neurológicas ainda está baseado em três etapas: 1) análise morfológica e laboratorial da lesão (neuroquímica, genética); 2) análise topográfica da lesão; e 3) integração destes achados e subsequente correlação com dados clínicos e com a presença de lesão em outros órgãos e sistemas (por exemplo, vasos).

No SNC podemos encontrar lesões de localização: 1) difusa: podendo haver predomínio

DOENÇA VASCULAR CEREBRAL (DCV)

Os mecanismos determinantes das DCVs são: 1) redução ou interrupção do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) global ou focal, levando a isquemia ou infarto; e, 2) extravasamento e/ou ruptura do vaso, determinando hemorragia. A isquemia transitória, bem como as alterações hemodinâmicas e/ou hematológicas após um evento isquêmico, pode levar uma área de infarto isquêmico a sofrer transformação hemorrágica, determinando um infarto hemorrágico.

A etiologia pode estar relacionada a: (1) doenças dos vasos sanguíneos; (2) alterações hematológicas; e (3) alterações hemodinâmicas que reduzem o FSC, determinadas especialmente por doenças cardíacas (Tabela 10).

A causa mais frequente de alteração de parede do vaso, bem como a principal causa de isquemia cerebral, é a aterosclerose, que envolve principalmente a bifurcação de artérias de grande e médio calibre (artéria carótida extra ou intracraniana e artéria basilar, bem como seus ramos principais). Os vasos de pequeno calibre (pequenas artérias ou arteríolas perfurantes, vênulas e capilares) podem estar envolvidos em vários processos patológicos, sistêmicos ou exclusivos do SNC – inflamatório, infeccioso, tóxico e hereditário, mas as condições mais comuns incluem arterioesclerose (incluindo doença de Binswanger), angiopatia amiloide cerebral (CAA) e arteriopatia autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL). A aterosclerose e a doença de pequenos vasos compartilham alguns mecanismos e são as formas mais frequentes de doença arterial com o envelhecimento³⁵.

Os processos inflamatórios (vasculite) com necrose e destruição da parede do vaso podem ser desafiadores para o diagnóstico, tanto clínico quanto patológico. Várias classificações têm sido propostas baseadas na patologia, calibre dos vasos e etiologia. A forma mais comum é a arterite de células gigantes, comprometendo artérias extracranianas da cabeça e pescoço, que afeta especialmente mulheres acima de 50 anos causando cefaleia, sensibilidade e edema temporal, amaurose temporária ou permanente e AVE.

As malformações vasculares resultam de distúrbios de diferenciação do mesoderma durante a vida embrionária e carregam risco de sangramento intracraniano. Aneurisma é uma dilatação localizada e persistente de uma artéria e inclui vários tipos: sacular, fusiforme, micótico/infeccioso/séptico, aterosclerótico e dissecante. Os aneurismas saculares são os mais comuns, localizados próximo ou na bifurcação das artérias e representam a principal causa de hemorragia subaracnoidea espontânea;

90% destes aneurismas está na circulação anterior. Nos aneurismas dissecantes há extravasamento de sangue para o interior da parede do vaso por uma ruptura, geralmente entre as camadas média e íntima, associada a dilatação arterial focal. São comuns na circulação vertebrobasilar e podem ocorrer com trauma banal³⁶.

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS (DN)

Resultam da perda gradual e progressiva de células nervosas (neurônios e/ou células gliais), por mecanismo de apoptose, levando à disfunção do SN.

As DN se caracterizam pelo envolvimento de populações celulares específicas (áreas vulneráveis), que vão determinar o quadro clínico inicial predominante em cada situação, o que pode ser utilizado para classificação em cinco grandes categorias: 1) demências: córtex cerebral; 2) movimentos anormais—núcleos da base; 3) ataxias cerebelares: cerebelo; 4) doenças do neurônio motor: neurônio motor superior e inferior; e 5) falência autonômica: sistema nervoso autônomo. O início é insidioso e a evolução é progressiva (com velocidade variável), podendo ocorrer uma sobreposição considerável de manifestações clínicas à medida que áreas distintas são envolvidas no processo patológico.

A maioria compartilha alguns aspectos clínicos, patológicos e moleculares. A origem deste grupo de doenças é multifatorial e complexa e podemos identificar uma contribuição variável da genética e de fatores ambientais, com presença de formas esporádicas e outras de origem genética. A maioria está associada ao envelhecimento, sendo a idade o maior fator de risco.

Na histopatologia existe perda neuronal com reação astrocítica e microglial variável nas regiões envolvidas, e acúmulo de agregados proteicos insolúveis de estrutura anormal que se acumulam no SN de forma progressiva, iniciando anos antes das primeiras manifestações clínicas. Estes agregados

podem ser intra ou extracelulares, em neurônios ou células gliais. Os agregados são formados por proteínas que sofrem mudança na sua conformação, formando monômeros e oligômeros que se agregam, tornando-se insolúveis. Existe ainda um debate sobre qual destas formas seria responsável pela lesão celular. Uma classificação molecular, baseada na proteína acumulada em cada doença,

tem sido proposta nas últimas décadas. As proteínas envolvidas com maior frequência na patogênese das DN são: tau, β -amiloide, α -sinucleína, proteína priônica, TAR-43 e FUS (Tabela 11 e Figura 3). Entretanto, em muitas condições uma apresentação clínica similar pode estar relacionada a patologias distintas, genéticas ou adquiridas, dificultando a correlação clinicopatológica³⁷.

Manifestação clínica	Principais genes envolvidos – formas monogênicas	Agregado protéico
Demência Doença de Alzheimer		β – amiloide e Tau
Demência Corpus de Lewy	APP, PSEN1, e PSEN2 (EOAD)	α -Synucleína, β – amiloide
Demência frontotemporal	AD - MAPT; GRN; C9ORF72	Tau, TDP43, FUS
Doença de Creutzfeldt-Jakob	PRNP	Prion
Movimentos anormais Doença de Parkinson	AD - SNCA, LRRK2; AR – PRKN(PARK 2), PINK1, DJ1,	α -Synucleína
Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP)	MAPT?	Tau
Degeneração Corticobasal (DCB)		Tau
Atrofia de Múltiplos Sistemas (MAS)		α -Synucleína (Figura 5 D e E)
Doença de Huntington	HTT	Poliglutamina (huntingtina)
Ataxias cerebelares Ataxias Espinocerebelares		Poliglutamina
Atrofia de Múltiplos Sistemas (MAS)	ATXN2, ATXN3, FMR1	α -Synucleína
Doença do neurônio motor Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	SOD1, TARDBP, FUS, VCP	TDP-43, FUS
Paraparesia Espástica Hereditária	SPG4 (SPAST; 2p22.3), SPG7 (SPG7; 16q24.3), SP11 (SPG11; 15q21.1)	
Falência autonômica Falência Autonômica Pura (PAF)		α -Synucleína
Atrofia de Múltiplos Sistemas (MAS)		α -Synucleína

Tabela 11. Classificação das principais doenças neurodegenerativas e proteína de depósito.

AD- autossômico dominante; AR – autossômico recessivo; SNCA - Alpha-synuclein gene; LRRK2 - leucine-rich repeat kinase 2 gene; PARK2- parkin 2 gene; PINK1 - PTEN-induced putative kinase 1 gene; MAPT - microtubule-associated protein tau; GRN- progranulin; C9ORF72 - chromosome 9 open reading frame 72; SOD1 – superoxidizedismutase 1; TARDBP - TAR DNA-binding protein; FUS - FUS RNA-binding protein (FUS); VCP - valosin-containing protein gene.

Fonte: Os autores, 2021.

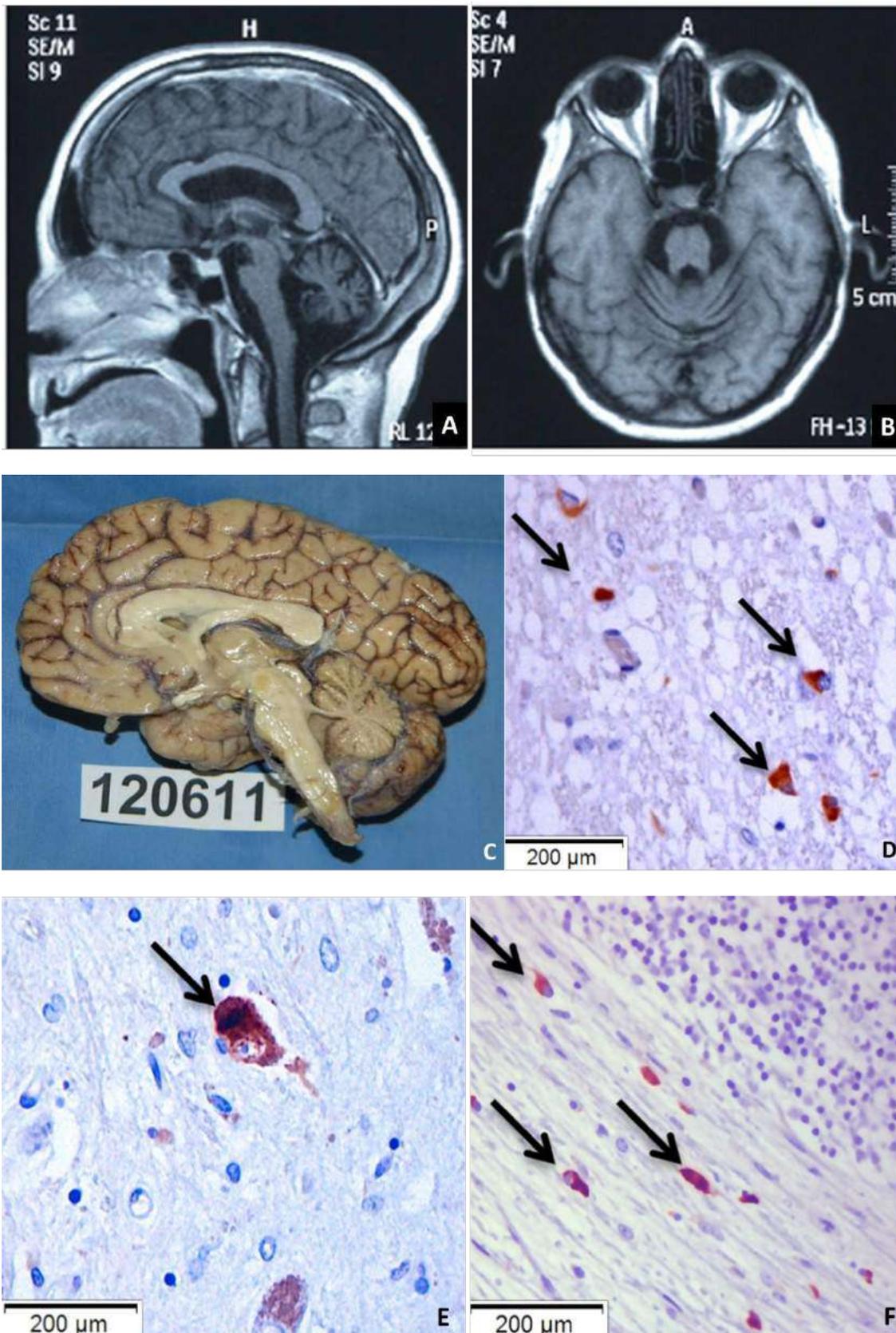


Figura 3: Parkinsonismo atípico – atrofia de múltiplos sistemas. **A e B:** RM na sequência T1WI nos planos sagital e axial mostrando atrofia de ponte, bulbo e cerebelo. **C:** exame macroscópico do encéfalo do caso demonstrado em A e B. **D e E:** Técnica imuno-histoquímica para anticorpo anti- α -sinucleína demonstrando as inclusões citoplasmáticas gliais em oligodendrócitos. **D.** inclusões perinucleares; e **E.** na ponte; **F:** inclusões positivas para o anticorpo anti- α -sinucleína em oligodendrócitos localizados na substância branca de cerebelo.

Fonte: Os autores, 2021.

Em um número crescente de DN, incluindo DA, DP e ELA, tem sido proposto que a progressão do processo patológico ocorra através de um mecanismo denominado *prion-like*, no qual a proteína com conformação anormal serviria como “modelo”, com a capacidade de induzir proteínas normais a mudarem sua conformação. Desta forma haveria a propagação do processo patológico de maneira estereotipada ao longo de conexões neurais, com disseminação trans-sináptica ou através do espaço extracelular. Embora este mecanismo não esteja totalmente esclarecido e ainda seja alvo de debate, estudos *in vitro* e *in vivo* têm sustentado a teoria³⁸.

Doença de Alzheimer: a DN mais frequente. O diagnóstico histopatológico se baseia na apresentação conjunta de placas neuríticas e enovelados neurofibrilares (NFT). As placas neuríticas são extracelulares (Figura 4C e D) e apresentam um centro formado por agregado do peptídeo β -amiloide circundado por fragmento de axônios e dendritos degenerados (Figura 4A e B). Enovelados neurofibrilares (NFT) são agregados intracelulares de uma forma excessivamente fosforilada da proteína associada ao microtúbulo, proteína tau (Figura 4E e F). A progressão dos agregados proteicos segue um padrão estereotipado: os agregados de β -amiloide começam a acumular no neocórtex em torno de 20 anos antes do início das manifestações clínicas e são abundantes quando a demência está clinicamente instalada, mas não têm uma correlação direta com as severidades ou a progressão da demência. Por outro lado, a extensão e distribuição dos NFT têm um paralelo com a progressão da doença, aparecendo inicialmente em torno de 50 anos, em indivíduos cognitivamente normais, no tronco encefálico (*locus ceruleus*) e porção medial do lobo temporal (córtex entorrinal e hipocampo)³⁹. Nos indivíduos que desenvolvem a doença, existe a disseminação para áreas corticais associativas, estando presentes no córtex temporal, parietal e frontal quando o diagnóstico é estabelecido. Nos estágios finais de doença também estão presentes no córtex occipital e áreas motoras primárias.

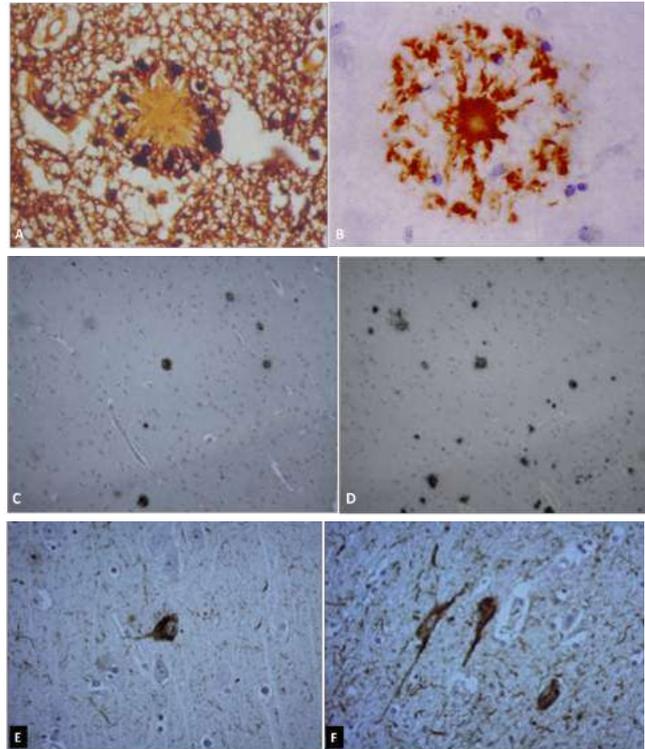


Figura 4: Placas senis. **A:** placa senil - técnica de Glee's – Obj. 63X; **B:** mesma placa senil positiva para beta amiloide - Obj. 63X; **C, D:** placas senis no córtex entorrinal (IH β -amiloide – Obj. 10x); **E, F:** enovelados neurofibrilares (NFT) – IH positiva para anticorpo anti- AT8 (tau hiperfosforilada) – córtex entorrinal.

Fonte: Acervo de Fernandez LL, 2021.

INFECÇÕES DO SNC

Uma grande variedade de microorganismos pode afetar o SN, incluindo bactérias, fungos, vírus, parasitas e príons. Podem ser classificados como patogênicos ou oportunistas; e atingem o SN de várias maneiras: via hematogênica (mais frequente), via nervos periféricos de forma retrógrada, por invasão direta, e através de defeitos congênitos. Na atual pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2)⁴⁰, os relatos de acometimento do SN são bastante variados e incluem: 1) doença cerebrovascular incluindo AVE isquêmico associado com estado pró-trombótico; 2) encefalopatias; 3) complicações imunomediadas como encefalomielite aguda disseminada e Guillain-Barré; 4) mielite, encefalites e meningoencefalite; e 5) complicações neuropsiquiátricas⁴⁰.

DOENÇAS DESMIELINIZANTES

Compreendem um espectro de doenças que inclui desde situações incomuns nas quais não há produção de mielina (hipomielinização) ou há produção anormal, causadas especialmente por leucodistrofias de base genética, até doenças em que há destruição seletiva de oligodendrócitos e/ou da bainha de mielina normalmente formada. O último grupo é mais frequente e envolve processos inflamatórios, agudos ou crônicos. Estão incluídas nesta categoria: 1) esclerose múltipla (EM), que é a doença desmielinizante mais frequente; 2) encefalomielite aguda disseminada (ADEM); 3) esclerose concêntrica (doença de Baló); e 4) neuromielite óptica (NMO).

Embora tenham patogênese e patologia distintas, estas doenças compartilham características morfológicas e vias moleculares de dano tecidual. Em uma lesão desmielinizante típica, existe perda da bainha de mielina com relativa preservação dos axônios, que estão envolvidos em graus variáveis. O grau de degeneração neuroaxonal se correlaciona com a irreversibilidade do déficit funcional, pois a perda da bainha de mielina e dos oligodendrócitos pode ser reparada, pelo menos em parte, através da remielinização, recrutamento e diferenciação das células progenitoras dos oligodendrócitos. Existem evidências que o processo inflamatório conduz à formação das lesões desmielinizantes, mas a origem da inflamação crônica, se primariamente imunomediada ou uma reação a um processo infeccioso crônico ou algum outro processo, ainda não está completamente resolvido.

EM, geralmente, inicia com episódios de sintomas neurológicos focais que regridem, mas recidivam (forma remitente-recorrente – RRMS). Cerca de 10 anos depois, este padrão pode evoluir para sintomas progressivos, com episódios menos distintos (forma secundariamente progressiva – SPMS). Alguns pacientes apresentam quadro progressivo desde início dos sintomas (forma primariamente progressiva – PPMS); e, com menos frequência, uma forma monofásica aguda (tipo

Marburg), fulminante, levando ao óbito em torno de um ano.

A patologia da EM é definida pela tríade inflamação, desmielinização e formação de cicatriz glial. O processo inflamatório é mais extenso nas fases iniciais, mas pode estar presente em todos os estágios da doença. Localiza-se ao redor de pequenas veias e vênulas dentro da lesão ativa na substância branca. A infiltração do parênquima por células inflamatórias (especialmente linfócitos T) é, geralmente, associada à desmielinização ativa ou degeneração em lesões pequenas denominadas “placas”. Linfócitos B, monócitos e macrófagos, bem como a micróglia local ativada, participam do processo inflamatório. As placas de desmielinização ativa clássicas ocorrem principalmente na fase aguda da RRMS. A desmielinização é mais frequente na substância branca periventricular e subcortical; nervo, quiasma e tracto óptico; região periventricular do tronco encefálico; cerebelo e medula espinal. Nas formas progressivas, encontramos um maior número de lesões que apresentam um centro de desmielinização e gliose fibrillar cercada por micróglia ativada, alguns macrófagos e dano axonal agudo de extensão variável. A remielinização nas lesões também é variável e, quando ocorre, nunca atinge o mesmo diâmetro da bainha original. Além das placas, existe uma alteração difusa e pronunciada da substância branca e cinzenta que, em estágios tardios, leva a uma atrofia importante com ampliação do sistema ventricular.

ADEM é mais frequente em crianças, geralmente monofásica, após uma infecção ou vacinação, ou ainda pode ocorrer espontaneamente. Existe infiltrado inflamatório perivenular com áreas de desmielinização sem placas confluentes como na EM. Acredita-se ser uma complicação imunomediada a partir de uma infecção fora do SNC.

NMO foi por muito tempo considerada um subtipo de EM, mas atualmente é classificada separadamente. A maioria dos pacientes expressam autoanticorpos contra aquaporina 4 – canal de água dos astrócitos. A patologia difere da EM,

apresentando lesões de caráter mais destrutivo, e tem como alvo principal a medula espinal, com lesões longitudinalmente extensas, e o sistema óptico.

EPILEPSIA

Epilepsia é um distúrbio neurológico frequente em que há uma tendência a crises epiléticas recorrentes. Existe um grupo heterogêneo de doenças e fatores de predisposição associados à epilepsia (Tabela 12).

Anormalidades corticais	Esclerose Hipocampal, Displasia Cortical focal
Tumores	DNET; Hamartomas; Tumores glioneurais de baixo grau
Trauma	
Doença cerebrovascular	Malformação Vascular AVE isquêmico ou hemorrágico
Infecções	Meningites e Encefalites Virais e Bacterianas; Neurocisticercose, tuberculose, HIV
Doenças inflamatórias imunomediadas	Encefalite de Rasmussen; LES e doenças colágeno
Doenças neurodegenerativas	Doença de Lafora, Doença de Creutzfeldt-Jakob, Doença de Alzheimer
Doenças metabólicas	Doença lisossomal, Distúrbio eletrolítico, Uremia, abuso álcool e outras drogas

Tabela 12. Epilepsia adquirida.

Fonte: Os autores, 2021.

ESCLEROSE HIPOCAMPAL (ESCLEROSE MESIAL TEMPORAL)

É diagnóstico frequente nas ressecções de lobo temporal por epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, especialmente em adultos. A causa ainda não é completamente conhecida, mas provavelmente é adquirida e multifatorial. Um insulto cerebral precoce na vida, como uma crise febril, pode ser o fator desencadeante do dano progressivo

ao hipocampo⁴¹.

É caracterizada por um padrão específico de perda neuronal e gliose. O hipocampo afetado pode estar firme e de tamanho reduzido (Figura 5A), com aumento do corno temporal do ventrículo lateral. Em um caso típico, a histopatologia mostra envolvimento das regiões CA1, CA4 e CA3, com preservação de CA2, associada à gliose e dispersão das células granulares do giro denteado (Figura 5B e C).

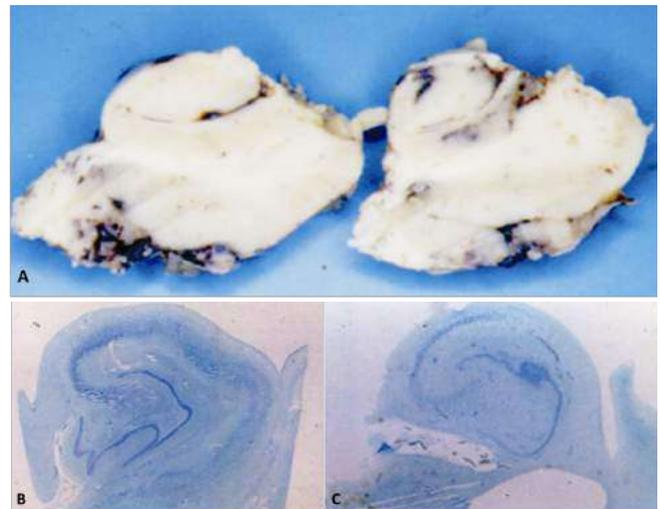


Figura 5: Epilepsia. **A**: aspecto macroscópico de uma atrofia hipocampal em caso de epilepsia; **B**: aspecto microscópico de hipocampo normal – coloração de Nissl; **C**: aspecto microscópico de uma atrofia hipocampal em um caso de epilepsia – coloração de Nissl.

Fonte: Os autores, 2021.

DISPLASIA CORTICAL FOCAL (FCD)

É uma lesão malformativa que resulta de desenvolvimento cortical anormal, frequentemente associada com epilepsia de difícil controle, tanto em crianças quanto em adultos. As lesões localizam-se com frequência nos lobos frontal e temporal e podem ser vistas macroscopicamente como um espessamento cortical e/ou indefinição da transição substância cinzenta/substância branca.

Uma força-tarefa da ILAE (*International League Against Epilepsy*) introduziu um sistema de classificação baseado em características neuropatológicas⁴². FCD tipo I é caracterizada por anormalidades na laminação do córtex

cerebral; FCD tipo II apresenta, além de laminação anormal, anormalidades citológicas com neurônios dismórficos, com ou sem células balonadas (Figura 6A, B e C); e FCD tipo III apresenta alteração da laminação cortical associada a uma lesão principal como EH, tumor, malformação vascular ou outra lesão adquirida precocemente na vida. Uma revisão recente⁴³, ressalta a necessidade de inclusão de informações sobre características genéticas e moleculares na FCD tipo II, além de aspectos clínicos e cirúrgicos validados, com proposta de um sistema de classificação integrada clínico-patológica e genética.

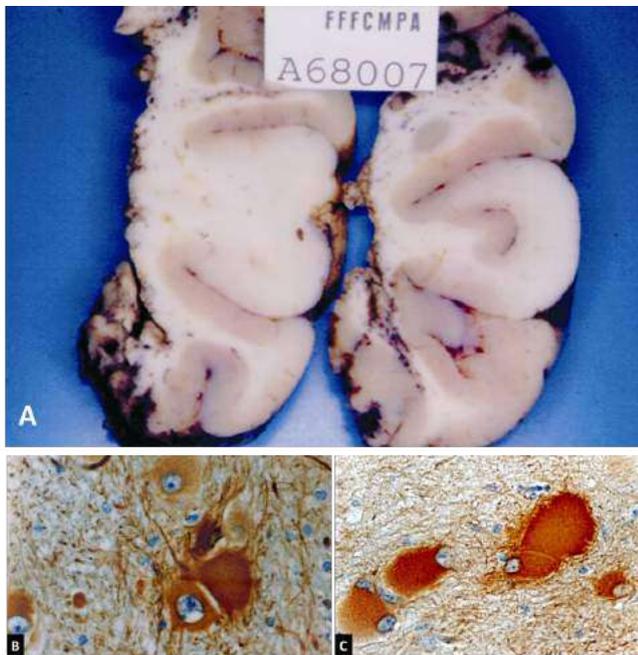


Figura 6: Epilepsia. **A:** aspecto macroscópico de displasia com alteração da forma e da laminação cortical em caso de FCD tipo II; **B:** positividade para Nestina em caso de displasia de células balonadas; **C:** positividade para Vimentina nas células balonadas.

Fonte: Os autores, 2021.

As doenças que acometem o SNC são complexas e compreendem desde malformações congênitas a alterações metabólicas hereditárias ou adquiridas, passando pelas neoplasias. Com o desenvolvimento tecnológico nas diferentes áreas, atualmente podemos dispor para o diagnóstico dessas patologias, além de uma boa avaliação clínica,

estudos complementares morfológicos, funcionais e laboratoriais, incluindo estudos genéticos. A neuroimagem, ressaltando a ressonância magnética (RM), pode demonstrar alterações morfológicas com alta qualidade que poderiam ser comparadas à nitidez das descrições anatomopatológicas de uma autópsia. A RM funcional pode verificar alterações dos metabólitos do parênquima encefálico, como na espectroscopia, que pode demonstrar, por exemplo, alteração na relação de N-acetil-aspartato (NAA) e a creatinina (Cr), fato que permite correlacionar as alterações cognitivas com a presença de placas senis e emaranhados neuronais nas demências. Em outras doenças neurológicas, incluindo as neoplasias do SNC podem ter auxílio importante, tanto no diagnóstico como na evolução, pela utilização do estudo espectroscópico. Estudos funcionais como PET ou SPECT, além de serem capazes de identificar alterações metabólicas, já são utilizados com marcadores específicos, permitindo a identificação de componentes até pouco tempo identificados apenas em exames do tecido nervoso. Como exemplo, temos o PET para β -amiloide, já utilizado para avaliar pacientes com demência. O conhecimento adquirido através de estudos anatomo-clínicos, hoje, é já utilizado em exames pouco invasivos com informações valiosas para diagnóstico e acompanhamento de diversas patologias. A inclusão de aspectos genéticos nas diversas patologias tem modificado nosso entendimento e possibilitado grandes avanços na área.

REFERÊNCIAS

1. Sokal RR. Classification: purposes, principles, progress, prospects. *Science*. 1974;185(4157):1115-23.
2. Gilles FH. Classification of childhood brain tumors. *Cancer*. 1985;56:1850-1857.
3. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. In: Virchow R, ed. *Vorlesungen über Pathologie*. Hirschwald: Berlin. 1865.
4. Zülch KJ, Christensen E. *Pathologische Anatomie der Raumbeengenden Intrakraniellen Prozesse*. Handbuch der Neurochirurgie. 3ª edição. Berlin: Springer-Verlag; 1956. p. 1-13.

5. Drevelegas A, Papanikolaou N. Epidemiology, Histologic Classification, and Clinical Course of Brain Tumors. In: Drevelegas A, ed. *Imaging of Brain Tumors with Histological Correlations*. 2^o edição. Heidelberg: Springer; 2011. p. 3-12.
6. His W. Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark. *Arch f Anat*. 1889;249.
7. Ramon y Cajal S. Étude sur la neurogènese de quelques vertèbres. Notes sur l'évolution ontogènique du cervelet. Madrid, 1889.
8. Rio Hortega P del. El tercer elemento de los centros nerviosos: Histogênesis y evolución normal de la microglia. *Mem. Real Soc. Española Hist. Nat.* 1921; 21:213-268.
9. Hortega PDR. Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglia. *Mem Soc esp Hist nat.* 1928;14.
10. Bailey P, Cushing H. A classification of tumor of the glioma group on a histogenetic basis with correlation study of prognosis. Lippincott. 1926.
11. Hortega PDR. Nomenclatura y clasificación de los tumores del sistema nervioso. López e Etchegoyen. 1945.
12. Kernohan JW, Sayre GP. Tumors of the central nervous system. *Atlas of tumor pathology*. Armed Forces Institute of Pathology. 1952.
13. Zülch KJ. *Histological typing of tumors of the central nervous system*. Geneva: World Health Organization. 1979.
14. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. *Histological typing of tumors of the central nervous system*. 2^o edição. WHO International histological Classification of tumors. New York: Springer-Verlag; 1993.
15. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988;62(10):2152-2165.
16. Sternberger LA, Hardy PH, Jr, Cuculis JJ, Meyer HG. The unlabeled antibody enzyme method complex (horseradich peroxidase-antihorseradich peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem*. 1970;18:305-333.
17. Kleihues P, Cavenee WK (Eds). *Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Nervous System*. Lyon: IARC Press/WHO; 2000.
18. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *WHO Classification of tumors of central nervous System*. Lyon: IARC Press/WHO; 2007.
19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al*. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-820.
20. Louis DN, Perry A, Wesseling P, *et al*. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-1251.
21. Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1215-1217.
22. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, *et al*. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol*. 2018;135(3):481-484.
23. Brat DJ, Aldape K, Colman H, *et al*. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol*. 2020;139(3):603-608.
24. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, *et al*. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol*. 2020;30(4):844-856.
25. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, *et al*. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol*. 2020;30(5):863-866.
26. Coutinho LMB, Hilbig S, Oliveira FH. *Diagnóstico Topomorfológico das Neoplasias Intracranianas*. Rio de Janeiro: DiLivros; 2017.
27. Chimelli L. *Classificação dos tumores do sistema nervoso central - OMS 2016*. *O patologista*. 2016;125:10-11.
28. Ernestus RI, Schröder R, Stützer H, Klug N. Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymomas of childhood. *Childs Nerv Syst*. 1996;12(9):522-526.
29. Raghunathan A, Wani K, Armstrong TS, *et al*. Histological predictors of outcome in ependymoma are dependent on anatomic site within the central nervous system. *Brain Pathol*. 2013;23(5):584-594.
30. Pereira ELR, Soares ALP, Soares LP, Soares RP, Soares DP, Leitão EM. A nova classificação OMS dos tumores do sistema nervoso. O que neurocirurgiões precisam saber. *J Bras Neurocirur*. 2018;29(3):545-552.
31. Witt H, Mack SC, Ryzhova M, *et al*. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer Cell*. 2011;20(2):143-159.
32. Pajtler KW, Witt H, Sill M, *et al*. Molecular Classification of Ependymal Tumors across all CNS Compartments. Histopathological Grades and Age Groups. *Cancer Cell*. 2015;27(5):728-743.
33. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, *et al*. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathological, and molecular variables. *J Clin oncol*. 2011;29(11):1400-1407.
34. Feigin VL, Vos T, Nichols E, *et al*. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol* 2020;19:255–265.
35. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010;119(3):277-290.
36. Ferrer I, Vidal N. Neuropathology of cerebrovascular diseases. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:79-114.
37. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(7):a028035.

38. Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, *et al.* From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropathol.* 2020;139:3–25.
39. Oliveira FH, Rodrigues Neto E, Fonseca MK, *et al.* Neurodegenerative changes in the brainstem and olfactory bulb in people older than 50 years old: a descriptive study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(7):569-577.
40. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, *et al.* The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143(10):3104-3120.
41. Thom M. Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(5):520–543.
42. Blumcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* The clinico pathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an adhoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011;52(1):158–174.
43. Najm IM, Sarnat HB, Blümcke I. Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia - a critical update 2018. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(1):18-31.