

FRENTE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA NA NEUROLOGIA 2

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO
(ORGANIZADOR)



FRENTE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA NA NEUROLOGIA 2

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO
(ORGANIZADOR)



Atena
Editora
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Geraldo Alves

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. 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.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloí Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná

Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

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. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
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
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Msc. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Msc. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Msc. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Msc. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Msc. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof^a Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Msc. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^a Msc. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Msc. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Msc. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Msc. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof^a Msc. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

F879 Frente diagnóstica e terapêutica na neurologia 2 [recurso eletrônico] /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa
PR: Atena Editora, 2020.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-85-7247-956-1
DOI 10.22533/at.ed.561202801

1. Neurologia. 2. Diagnóstico. 3. Sistema nervoso – Doenças.
I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da.

CDD 616.8

Elaborado por Maurício Amormino Júnior | CRB6/2422

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Apresentamos o segundo volume do livro “Frente Diagnóstica e Terapêutica na Neurologia”, um material rico e direcionado à todos acadêmicos e docentes da área da saúde com interesse em neurologia e áreas afins.

A especialidade médica responsável por trabalhar e analisar os distúrbios estruturais do sistema nervoso é denominada como neurologia. Do diagnóstico à terapêutica, todas as enfermidades que envolvem o sistema nervoso central, periférico, autônomo, simpático e parassimpático, são estudadas pelos profissionais com especialização em neurologia. Além das doenças neuropsicopatológicas, o CID divide as patologias do sistema nervoso em dez grupos com fins de análise epidemiológica.

Assim abordamos aqui assuntos relativos aos avanços e dados científicos aplicados aos estudos de base diagnóstica e terapêutica nesse reamo tão interessante da medicina, oferecendo um breve panorama daquilo que tem sido feito no país. Neste segundo volume o leitor poderá se aprofundar em temas relacionados ao Alzheimer, Hospitalização, Atenção Primária à Saúde, Apraxia, Demencia, Cognição, Neuropsicologia, Esclerose lateral amiotrófica, VIH tipo I, Parkinson, Epidemiologia, Indicadores de Morbimortalidade, Melanoma, Metástase, Neurossarcoidose, Endocardite bacteriana, Oligodendroglioma, Epilepsia Refratária, Tumor Cerebral Primário, Lobectomia Temporal Anterior e Doenças Neurodegenerativas como um todo.

Esperamos que o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa ao conhecimento dos profissionais e acadêmicos, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido em todo território nacional.

Desejo à todos uma ótima leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1

A DOENÇA DE ALZHEIMER NO CENÁRIO HOSPITALAR DO BRASIL DE 2013 A 2017: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Maykon Wanderley Leite Alves da Silva
José Victor de Mendonça Silva
Mayara Leite Alves da Silva
Georgianna Silva Wanderley
Geordanna Silva Wanderley
Nycolas Emanuel Tavares de Lira
Jamyly Ferreira Targino Silva
Alexandre Otilio Pinto Júnior
Quitéria Maria Wanderley Rocha

DOI 10.22533/at.ed.5612028011

CAPÍTULO 2 8

ANÁLISE DO CONTEÚDO DE SONHOS DURANTE O CICLO MENSTRUAL

Euclides Maurício Trindade Filho
Anie Deomar Dalboni França
Júlia Badra Nogueira Alves
Juliana Felizardo Viana
Natália Lima Andrade
Maysa Tavares Duarte de Alencar
Camila Maria Beder Ribeiro Girish Panjwani
Aleska Dias Vanderlei
Morgana Rolemberg de Melo
Leonardo Coelho de Mendonça Silva
Paulo José Medeiros de Souza Costa
Lousane Leonoura Alves Santos

DOI 10.22533/at.ed.5612028012

CAPÍTULO 3 18

ANÁLISE QUANTITATIVA DE HOSPITALIZAÇÕES POR AVC EM PERNAMBUCO NOS ÚLTIMOS 20 ANOS

Gabriela Lacourt Rodrigues
Cibele Cerqueira Brito
Caio Augusto Carneiro da Costa
Carolina de Moura Germoglio
Larissa Neves de Lucena
Leonardo Meira de Carvalho
Lucas Ferreira de Lins
Maria Eduarda de Oliveira Fernandes
Mateus Santiago de Souza
Abel Barbosa de Araújo Gomes
Wendell Duarte Xavier
Nereu Alves Lacerda

DOI 10.22533/at.ed.5612028013

CAPÍTULO 4 26

AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE DE CANABIDIOL EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS

Liberato Brum Junior
Patrícia Moura da Rosa Zimmermann

Emanuelle Menegazzo Webler
Volnei José Tondo Filho
Letícia Mello Rechia
José Alexandre de Souza Crippa
Jaime Eduardo Cecílio Hallak
Antônio Waldo Zuardi

DOI 10.22533/at.ed.5612028014

CAPÍTULO 5 32

CROSSED CEREBELLAR DIASCHISIS IN A PATIENT WITH CORTICOBASAL SYNDROME IN THE NORTHEAST OF BRAZIL

José Wagner Leonel Tavares Júnior
José Ibiapina Siqueira Neto
Gilberto Sousa Alves
José Daniel Vieira De Castro
Pedro Braga Neto

DOI 10.22533/at.ed.5612028015

CAPÍTULO 6 35

DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY: RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

Caio Augusto Carneiro da Costa
Nereu Alves Lacerda
Rodolpho Douglas Pimenta de Araújo
André Henrique Mororó Araújo
Gabriela Lacourt Rodrigues
Larissa Neves de Lucena
Leonardo Meira de Carvalho
Lucas Germano Figueiredo Vieira
Lucas Ferreira Lins
Maria Eduarda de Oliveira Fernandes
Mateus Santiago de Souza
Wendell Duarte Xavier

DOI 10.22533/at.ed.5612028016

CAPÍTULO 7 41

DISTÚRPIO DO SONO EM UM CASO DE DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

Valéria Figueiredo Fraga
Heitor Constantino Gomes Fraga

DOI 10.22533/at.ed.5612028017

CAPÍTULO 8 47

EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON SPREADING DEPRESSION IN THE CHICK RETINA: IMPLICATIONS FOR MIGRAINE PROPHYLAXIS

João Baptista Mascarenhas de Moraes Neto
Hiss Martins- Ferreira
Jean Christopher Houzel
Lenny Abreu Cavalcante
Gilmar da Silva Aleixo
Arthur Ferrer Melo
Eduardo Fonseca

DOI 10.22533/at.ed.5612028018

CAPÍTULO 9 86

ENCEFALITE AUTOIMUNE ANTI-NMDAR EM ADOLESCENTE: RELATO DE CASO

Caroline Moraes Tapajós Bolzani
Mariana de Almeida Vidal
Renato Buarque Pereira
Maycon Melo Lopes
Iure Belli de Melo
Carla Nakao Nonato
Paulo Vitor Castro Perin
Helen Maia Tavares de Andrade
Marília Mamprim de Morais Perin

DOI 10.22533/at.ed.5612028019

CAPÍTULO 10 93

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM PACIENTE COM VIH TIPO I. RELATO DE CASO

Raquel Libanesa Rosario Beltré
Karina Lebeis Pires
Débora Coelho de Souza de Oliveira
Caroline Bittar Braune

DOI 10.22533/at.ed.56120280110

CAPÍTULO 11 98

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO ACERCA DA MORBIMORTALIDADE DA DOENÇA DE PARKINSON EM ALAGOAS E NO NORDESTE BRASILEIRO

Carlos Henrique Silva de Melo
João Pedro Matos de Santana
Arsênio Jorge Ricarte Linhares
Camila Farias Mota
Gabriel Marcelo Rego de Paula
Diego Armando Coimbra de Melo
Érika Santos Machado
Amanda Alves Leal da Cruz
Matheus Santos Freitas
Rafaella Fernanda de Farias Lima

DOI 10.22533/at.ed.56120280111

CAPÍTULO 12 105

EXPOSIÇÃO À ATIVIDADE DE RISCO E PRINCIPAL SINTOMA EM PACIENTES COM CITOPTOCOCOSE EM UM HOSPITAL DE ENSINO EM MATO GROSSO DO SUL

Isadora Mota Coelho Barbosa
Rosianne Assis de Souza Tsujisaki
Marilene Rodrigues Chang
Amanda Borges Colman

DOI 10.22533/at.ed.56120280112

CAPÍTULO 13 112

ÍNDICE DE HOSPITALIZAÇÃO POR ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM UM HOSPITAL PÚBLICO NA AMAZÔNIA BRASILEIRA

Leandro Araújo Costa
Leandro Ribeiro Barros Lima

Victor Paes Rodrigues
Dicleidson Luiz da Silva Costa
Rafael Nôvo Guerreiro
Márcio Alex Reis Câmara
Lianara de Souza Mindelo Autrn
Juliana Henrique dos Reis
Ana Claudia dos Santos Rodrigues
Ádria Cristhellen de Jesus Costa
Silvio Henrique dos Reis Júnior

DOI 10.22533/at.ed.56120280113

CAPÍTULO 14 120

MELANOMA METASTÁTICO DIAGNOSTICADO DEVIDO A ACOMETIMENTO DA BAINHA DO NERVO ÓPTICO: UM RELATO DE CASO

Rômulo Tscherbakowski Nunes de Guimarães Mourão
Jose Antonio Lima Vieira
Tácito Tscherbakowski Nunes de Guimarães Mourão
Paula Reis Guimarães
Isabella Cristina Tristão Pinto

DOI 10.22533/at.ed.56120280114

CAPÍTULO 15 126

MUTAÇÃO NO CROMOSSOMO CDKL5 E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Taciane Cezar de Albuquerque
Jerônimo Cesar Ferreira Barcellos
Camila Sugui
Beatriz do Amaral Rezende Bento
Sofia Amaral Rezende Diniz
Jocikeli Lira Fonteles

DOI 10.22533/at.ed.56120280115

CAPÍTULO 16 134

NEUROSARCOIDOSE: RELATO DE CASO EM PACIENTE COM REBAIXAMENTO DO SENSÓRIO ASSOCIADO A NEUROPATIA DE NERVO CRANIANO, CEFALIA E VASCULOPATIA

Mariana Beiral Hämmerle
Gabriela Antunes Martins de Souza
Daiane Vieira Botelho
Felipe Schmidt Ribeiro
Gabriela Regina Accioly de Amorim Lopes
Tatiana Lins de Miranda
Francisco Ramon Canale Ferreira
Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.56120280116

CAPÍTULO 17 137

THE PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS A CLINICAL CASE WITH GOOD EVOLUTION

Talita Mota Almeida Brum
Julian Euclides Mota Almeida

DOI 10.22533/at.ed.56120280117

CAPÍTULO 18	139
RELATO DE CASO: PACIENTE COM EPILEPSIA REFRATÁRIA ASSOCIADA A OLIGODENDROGLIOMA	
Mauricio Vaillant Amarante Ozinelia Pedroni Batista Camila Lampier Lutzke Shirley Kempin Quiqui	
DOI 10.22533/at.ed.56120280118	
CAPÍTULO 19	146
RELATO DE CASO: PACIENTE COM EPILEPSIA REFRATÁRIA ASSOCIADA A ESCLEROSE MESIAL HIPOCAMPAL DIREITA	
Mauricio Vaillant Amarante Ozinelia Pedroni Batista Camila Lampier Lutzke Shirley Kempin Quiqui	
DOI 10.22533/at.ed.56120280119	
CAPÍTULO 20	152
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA MENINGITE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA DAS MACRORREGIÕES BRASILEIRAS ENTRE 2010-2017	
Alana Oliveira Santos Felipe Reynan Vieira Paiva dos Santos Lívia de Almeida Andrade	
DOI 10.22533/at.ed.56120280120	
CAPÍTULO 21	159
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES POR EPILEPSIA NA BAHIA ENTRE O PERÍODO DE 2006 A 2016	
Victor Ribeiro da Paixão	
DOI 10.22533/at.ed.56120280121	
CAPÍTULO 22	181
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA DA FACULDADE DE MEDICINA DO ABC	
Raphael Vinícius Gonzaga Vieira Margarete de Jesus Carvalho	
DOI 10.22533/at.ed.56120280122	
CAPÍTULO 23	188
RELATO DE CASO: DOENÇA DE WILSON COM EVOLUÇÃO ATÍPICA	
Rawanderson dos Santos André Limeira Tenório de Albuquerque Mariana Reis Prado	
DOI 10.22533/at.ed.56120280123	
CAPÍTULO 24	195
SÍNDROME DA DELEÇÃO DO CROMOSSOMO 18Q	
Taciane Cezar de Albuquerque Jerônimo Cesar Ferreira Barcellos	

Camila Sugui
Beatriz do Amaral Rezende Bento
Sofia Amaral Rezende Diniz
Juliana Pimenta dos Reis Pereira Barros

DOI 10.22533/at.ed.56120280124

CAPÍTULO 25 203

SÍNDROME DA MÃO ALIENÍGENA: UM RELATO DE CASO

Anie Deomar Dalboni França
Rafaella Cavalcante Medeiros Sousa
Júlia Badra Nogueira Alves
Juliana Felizardo Viana
Natália Lima Andrade
Camila Maria Beder Ribeiro Girish Panjwani
Aleska Dias Vanderlei
Morgana Rolemberg de Melo
Paulo José Medeiros de Souza Costa
Lousane Leonoura Alves Santos
Lorella Marianne Chiappetta
Euclides Mauricio Trindade Filho

DOI 10.22533/at.ed.56120280125

CAPÍTULO 26 212

SÍNDROME DE STURGE-WEBER ACOMPANHADA DE ALOPECIA: UMA NOVA APRESENTAÇÃO CLÍNICA?

Márcio Alves da Cruz Júnior
Raissa Poletto Maluf
Jeferson Santiago
Heron Fernando de Sousa Gonzaga

DOI 10.22533/at.ed.56120280126

CAPÍTULO 27 220

MANEJO CIRÚRGICO DA ENDOCARDITE INFECCIOSA COMPLICADA COM HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA: RELATO DE CASO

Rônney Pinto Lopes
Natalia Trombini Mendes
Lohana Santana Almeida da Silva
Luiza Ramos de Freitas
Moisés Antonio de Oliveira
Paulo Diego Santos Silva
Francisco Tomaz Meneses de Oliveira
Rubens José Gagliardi

DOI 10.22533/at.ed.56120280127

SOBRE O ORGANIZADOR..... 230

ÍNDICE REMISSIVO 231

CAPÍTULO 1

A DOENÇA DE ALZHEIMER NO CENÁRIO HOSPITALAR DO BRASIL DE 2013 A 2017: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Data de aceite: 14/01/2020

Data de submissão: 28/10/2019

Maykon Wanderley Leite Alves da Silva

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Maceió - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/4100975378708766>

José Victor de Mendonça Silva

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Arapiraca - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/7820167556131482>

Mayara Leite Alves da Silva

Mestranda em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas - UFAL

Fisioterapeuta pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Maceió - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/2819243446631771>

Georgianna Silva Wanderley

Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal de Alagoas - UFAL

Maceió - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/9767546668598349>

Geordanna Silva Wanderley

Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Maceió - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/9057378433725458>

Nycolas Emanuel Tavares de Lira

Mestrando em Psicologia da Universidade Federal de Alagoas - UFAL

Fisioterapeuta pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Maceió - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/9262171296380419>

Jamyly Ferreira Targino Silva

Pós-graduanda em Neurofuncional e Gerontologia - UNISUAM

Fisioterapeuta pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Maceió - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/4350635586317404>

Alexandre Otilio Pinto Júnior

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Maceió - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/3848629502583144>

Quitéria Maria Wanderley Rocha

Prof.^a Dr.^a Adjunta de Anatomia Humana e Neuroanatomia da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Maceió - Alagoas

<http://lattes.cnpq.br/7251731894938216>

RESUMO: O Alzheimer é a doença demencial, neurodegenerativa, mais prevalente no mundo.

Constitui a principal causa de mortalidade, institucionalização e prejuízo funcional da população idosa. Possui caráter multifatorial estando associada a idade, sexo, baixa escolaridade e a presença de outras comorbidades. Este estudo visa analisar a morbimortalidade e a incidência da doença de Alzheimer nas cinco regiões brasileiras. Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo do tipo transversal sobre a Doença de Alzheimer (DA) nas cinco regiões brasileiras, a partir do Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/DATASUS) de 2013 a 2017. As variáveis foram Autorização de Internação Hospitalar (AIH) aprovada, média de permanência hospitalar, valores totais gastos, taxa de mortalidade, faixa etária, raça/cor e sexo. Constatou-se um total 9.081 AIHs aprovadas nacionalmente, cabendo ao Sudeste mais de 67% desse valor; e, no outro extremo, o Norte com 2,1%. Esta região é, dessa maneira, a que possui menor média de taxa de mortalidade. Sendo as regiões com menos AIHs, o Centro-Oeste e o Norte apresentam os valores totais de gastos mais baixos no cenário brasileiro, assim como possuem as menores médias de permanência hospitalar - 9 e 8, nesta ordem -, estando sempre abaixo da média nacional. Em relação às características demográficas, 36,60% das internações foram de pacientes do sexo masculino, enquanto 63,40% do feminino. Verificou-se que a doença de Alzheimer atingiu os mais idosos, destacando-se que 55% dos pacientes apresentaram 80 anos ou mais. Quanto à cor/raça, revela-se que 52,4% correspondeu a brancos, mas também o pouco preenchimento dessa informação ao se analisar os 2284 casos sem informação. Percebe-se a importância dos gestores públicos quanto à destinação de verbas para prevenção e tratamento dessa doença, haja vista que os resultados mostram tamanha necessidade de otimização de políticas públicas.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia. Morbimortalidade. Alzheimer. Doença Neurodegenerativa.

ALZHEIMER'S DISEASE IN THE HOSPITAL SCENERY OF BRAZIL FROM 2013 TO 2017: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

ABSTRACT: The Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease, dementia, more prevalent in the world. Is the main cause of mortality, institutionalisation and functional impairment in the elderly population. Has a multifactorial character being associated to age, gender, low schooling and the presence of other comorbidities. This study aims to analyze the morbidity and mortality and the incidence of Alzheimer's disease in five Brazilian regions. It is a descriptive epidemiological study of transversal type on Alzheimer's disease (AD) in five Brazilian regions, from the Hospital Information System of SUS (SIH/DATASUS) from 2013 to 2017. The variables were Hospital Admission Authorization (AIH) approved, mean hospital, totals expenses, mortality rate, age, race/ethnicity and gender. We found a total 9,081 AIHs nationally, and it shall be incumbent upon the Southeast more than 67% of that value; and, at the other extreme, the North with 2.1%. This region is, in this way, which has lower mean mortality rate. Being the regions with less AIHs, the Midwest and the North are the total values of lower spending in the Brazilian scenario, as well as have the lowest averages of

Hospital - 9 and 8, in this order, being always below the national average. In relation to the demographic characteristics, 36.60% of admissions were of male patients, while 63.40% of females. It was found that the Alzheimer disease has reached the elderly, highlighting that 55% of the patients had 80 years or more. As to the color/race, reveals that 52.4% corresponded to white, but also the little filling this information to analyze the 2284 cases without information. Realizes the importance of public managers regarding the allocation of funds for the prevention and treatment of this disease, considering that the results show such need of optimization of public policies.

KEYWORDS: Epidemiology. Morbidity and mortality. Alzheimer's disease. Neurodegenerative disease.

1 | INTRODUÇÃO

De acordo com a transição demográfica, o envelhecimento populacional e a expectativa de vida dos brasileiros aumentaram exponencialmente (SCHMIDT et al., 2011). Com isso, as doenças crônicas neurodegenerativas ganhou campo fértil para se desenvolver (MALTA et al., 2017).

O Alzheimer é uma doença demencial, neurodegenerativa mais prevalente no mundo. Constitui a principal causa de mortalidade, institucionalização e prejuízo funcional da população idosa. No mundo, cerca de 35,6 milhões de pessoas sofrem de demência e é previsto que em 2030 esse número chegue a 65,7 milhões (WHO, 2012).

A demência tem um considerável impacto econômico devido à incapacidade funcional que levam aos indivíduos se afastarem das atividades laborais, o que leva os governos e profissionais de saúde a trabalharem fortemente na prevenção e tratamento das demências (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016).

As alterações cognitivas são as manifestações iniciais culminando com prejuízo das atividades laborais e do convívio social. A Doença de Alzheimer (DA) é de caráter multifatorial estando associada a idade, sexo, baixa escolaridade e a presença de outras comorbidades como doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes (SEIMA; LENARDT, 2011).

2 | OBJETIVO

Analisar a morbimortalidade da doença de Alzheimer nas cinco regiões brasileiras de 2013 a 2017 no Brasil.

3 | METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo e transversal

envolvendo a DA no ambiente hospitalar no Brasil, no período de 2013 a 2017. Enquadraram-se para análise os dados da população das cinco regiões brasileiras (Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste, Sul e Norte), presentes no Sistema de Informações Hospitalares, do Ministério da Saúde. Foram variáveis de análise: Autorização de Internação Hospitalar (AIH), Média de Permanência Hospitalar (MPH) em dias, Valor Total de Gastos (VTG) em reais, Média da Taxa de Mortalidade (MTM), faixa etária, sexo e cor/raça. Os dados colhidos foram registrados em um banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2016. A digitação foi feita duplamente para posterior correção das inconsistências, e a interpretação dos valores encontrados foi realizada por meio de uma análise descritiva simples. Por utilizar dados secundários de domínio público, dispensa-se autorização do Comitê de Ética em Pesquisa.

O embasamento teórico para esse trabalho consistiu na construção de um referencial teórico a partir de artigos indexados na plataforma de dados biblioteca eletrônica *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Lilacs*. A revisão da literatura especializada foi realizada no período de julho a outubro de 2019. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram conter epidemiologias da DA no cenário municipal, estadual e federal, publicados nos últimos anos. Os critérios de exclusão para os estudos foram o não enquadramento com a temática esperada, além das publicações feitas antes de 2002. Os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram utilizados: “Doença de Alzheimer”, “Epidemiologia”, “Mortalidade” e “Morbidade”. Após as buscas, foram selecionados 14 artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, os quais foram analisados para composição das teorizações introdutórias e discursivas - necessárias para a abordagem do perfil epidemiológico do paciente com DA no Brasil.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

O envelhecimento populacional é uma realidade global e as doenças neurodegenerativas já fazem parte do contexto cotidiano de muitos idosos (SILVA; SOUZA, 2018). Para que seja possível monitorar os fatores de riscos que levam a sociedade a desenvolver doenças crônicas não transmissíveis, é preciso que se tenha o conhecimento do perfil do estilo de vida dos brasileiros (CASADO; VIANNA; THULER, 2009).

No período analisado (2013-2017), foram constatadas 9.081 AIH no Brasil, sendo 67,8% (n=6.157) no Sudeste; 18,5% (n=1.679) no Sul; 7,7% (n=704) no Nordeste; 3,8% (n=347) no Centro-Oeste e 2,1% (n=194) no Norte. Houve, nesse sentido, uma média de 1.816 casos novos a cada ano nos últimos cinco anos, e, a partir da variação percentual, notou-se um aumento de 2,32% entre 2013 e 2017 em

internações hospitalares. Por fim, o ano com maior ocorrências foi 2015 com 21% (n=1.972).

As três faixas etárias que mais destacaram-se foram acima de 80 anos de idade com 55% (n=4.993) do total, seguido dos pacientes entre 75 e 79 anos com 18% (n=1.633) e de 70 a 74 anos de idade com 12% (n=1.074). 36,6% (n=3.324) eram do sexo masculino e 63,4% (n=5.757) eram mulheres. Quanto à cor/raça, 52,4% eram brancos (n=4.755); 17,6% eram pardos (n=1.597); 4,02% eram pretos (n=365); 0,88% eram amarelos (n=80) e cerca de 25% (n=2.284) não tinha a informação de cor/raça, conforme tabela.

Regiões/Variáveis	AIH	MPH (dias)	VTG (R\$)	MTM
Centro-Oeste	347	9,74	251.113,55	12,75
Nordeste	704	15,1	713.832,87	13,52
Norte	194	8,36	95.008,21	10,34
Sudeste	6.157	28,62	8.109.384,36	17,38
Sul	1.679	11,04	1.296.907,11	14,31

Tabela: Dados da AIH, MPH, VTG e MTM por região brasileira, concernente à doença de Alzheimer de 2013-2017

Este estudo é um dos poucos trabalhos epidemiológicos que avaliam o cenário da morbimortalidade da DA nas cinco regiões do território brasileiro e buscou elucidar o impacto das internações na gestão hospitalar, bem como subsidiar os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS), com o fito de otimizar o atendimento aos pacientes que buscam o serviço de saúde nas mais diversas esferas governamentais (municipal, estadual e federal).

Em relação aos anos de 2013 a 2017, o presente estudo demonstrou um aumento expressivo maior nas mulheres (n=5.757) quando comparados com os homens (n=3.324). No estudo de Ferreira et al. (2015), foi possível perceber que a região Sudeste (SE) do Brasil apresentou a maior frequência da DA dentre as regiões analisadas e o estado de São Paulo (SP) apresentou a maior frequência quando comparadas as outras Unidades Federativas (UFs) no período entre 2000 a 2013. Quanto ao sexo do paciente, não houve uma diferença muito significativa (apesar de que foi mais frequente nas mulheres), assim como nos estudos de Chenê et al. (2015), de Katz et al. (2012) e de Edland et al. (2002). Evidenciou-se, ainda, que a maioria dos pacientes com DA eram da cor/raça branca (52,4%), corroborando com o trabalho de Gesualdo et al. (2016).

No período de 2013 a 2017, a DA ocasionou um investimento total ao Brasil de R\$ 10.466.246,1 e isso é proporcionado por dois grandes fatores desencadeantes:

a MPH – que ficou em torno de 14 dias de internação – e das comorbidades que a maioria dos pacientes com essa patologia possui, como doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, elencado por Barnes e Yaffe (2011)

A taxa de mortalidade mostra-se com um aumento progressivo nos últimos anos, assim como em países latino-americanos, demonstrado pelo estudo de Mohamed et al. (2002), que a taxa aumentou de 0,22 para 5,5 por 100 mil habitantes venezuelanos.

A limitação deste estudo foi concernente ao levantamento bibliográfico da epidemiologia da DA no Brasil com o intento de comparar com os resultados encontrados. Diante do exposto, ressalta-se a importância do mapeamento epidemiológico, por intermédio de pesquisas mais aprofundadas - em cada cidade, estado e país - e do desenvolvimento de informações mais sólidas, a fim de coadjuvar com o aprimoramento da gestão de políticas públicas.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com tudo isso, nota-se uma morbimortalidade e incidência relativamente alta da doença de Alzheimer no Brasil nos últimos, com alta taxa de MPH sobretudo na região Sudeste, que foi acompanhada de uma alta MTM. É importante frisar, por fim, a importância dos gestores públicos quanto à destinação de verbas para prevenção e tratamento dessa doença, haja vista que os resultados mostram tamanha necessidade de otimização de políticas públicas.

REFERÊNCIAS

BARNES, D.E.; YAFFE, K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurol**, v. 10, p. 819-28, 2011.

CHÊNE, G.; BEISER, A.; AU, R.; PREIS, S. R.; WOLF, P. A.; DUFOUIL, C.; SESHADRI, S. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. **Alzheimers Dement**, v. 11, p. 310-20, 2015.

CASADO, L.; VIANNA, L. M.; THULER, L. C. S. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 4, p. 379-388, 2009.

EDLAND, S. D.; ROCCA, W. A.; PETERSEN, R. C.; CHA, R. H.; KOKMEN, E. Dementia and Alzheimer disease incidence rates do not vary by sex in Rochester, Minn. **Arch Neurol**, v. 59, p. 1589-93, 2002.

FERREIRA, A. B. T.; PIRES, F. F. R.; FONTENELE, R. P.; BENITO, L. A. O. Mortality by Alzheimer's disease in Brazil between Years 2000 and 2013. **Acta de Ciências e Saúde**, v. 1, n. 4, 2015.

GESUALDO, G. D.; ZAZZETTA, M. S.; SAY, K. G.; ORLANDI, F. S. Fatores associados à fragilidade de idosos com doença renal crônica em hemodiálise. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 11, p. 3493-98, 2016.

KATZ, M. J.; LIPTON, R. B.; HALL, C. B.; ZIMMERMAN, M. E.; SANDERS, A. E.; VERGHESE, J.; DICKSON, D. W.; DERBY, C. A. Age-specific and sex-specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer dementia in blacks and whites: a report from the Einstein Aging Study. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 26, p. 335-43, 2012.

MALTA, D. C. et al. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. **Rev Saude Publica**, v. 51 Supl 1:4s, 2017.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 3, p. 507-19, 2016.

MOHAMED, H.; AFONSO, C.; AVILAN, R.; JOSE, M. Tasa de mortalidad específica, según género y edad, de la enfermedad de Alzheimer en Venezuela. **Gac Méd Caracas**, v. 110, p. 512-6, 2002.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; SILVA, G. A.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M.; ET, A. L. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, p. 1949-61, 2011.

SEIMA, M. D.; LENARDT, M. H. A sobrecarga do cuidador familiar de idosos com Alzheimer. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 10, n. 2, p. 388-98, 2011.

SILVA, L. B.; SOUZA, M. F. S. Os transtornos neuropsicológicos e cognitivos da doença de Alzheimer: a psicoterapia e a reabilitação neuropsicológica como tratamentos alternativos. **Pretextos - Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas**, v. 3, n. 5, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dementia: a public health priority**. Geneva: WHO, 2012. Disponível: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf?ua=1>

ANÁLISE DO CONTEÚDO DE SONHOS DURANTE O CICLO MENSTRUAL

Data de aceite: 14/01/2020

Euclides Maurício Trindade Filho

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Anie Deomar Dalboni França

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Júlia Badra Nogueira Alves

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Juliana Felizardo Viana

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Natália Lima Andrade

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Maysa Tavares Duarte de Alencar

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Camila Maria Beder Ribeiro Girish Panjwani

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Aleska Dias Vanderlei

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Morgana Rolemberg de Melo

Centro Universitário CESMAC
Maceió-Alagoas

Leonardo Coelho de Mendonça Silva

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de
Alagoas
Maceió-Alagoas

Paulo José Medeiros de Souza Costa

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de
Alagoas
Maceió-Alagoas

Lousane Leonoura Alves Santos

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de
Alagoas
Maceió-Alagoas

RESUMO: O controle circadiano dos ritmos endócrinos está relacionado a atividades como o sono, podendo existir uma associação entre seu conteúdo e as fases do ciclo menstrual. Os níveis hormonais interferem nesse ciclo, que é um fenômeno biológico dividido nas fases menstrual, proliferativa, ovulatória e lútea. Assim, no presente estudo observacional de corte transversal, realizado no Centro universitário CESMAC, nos anos de 2017 e 2019, na cidade de Maceió-AL, cinquenta e seis sonhos foram coletados e avaliados nas quatro fases do ciclo menstrual de mulheres em idade fértil, com ciclo regular, excluindo-se as que usavam contraceptivos orais, psicotrópicos ou gestantes. O resultado foi que, em todas as fases do ciclo menstrual, a maioria dos sonhos ocorreu com indivíduos adultos e conhecidos. A fase proliferativa foi a única em que houve

predominância de pessoas do sexo feminino. O diferencial na análise de cada fase foi a maior presença do sentimento de medo durante a fase menstrual, perseguição na proliferativa, conteúdo de relacionamento íntimo e excitação exclusivos na ovulatória, bem como sonhos envolvendo dano físico e destruição restritamente na lútea.

PALAVRAS-CHAVE: Sonhos, Ciclo menstrual, hormônios.

DREAM CONTENT ANALYSIS DURING THE MENSTRUAL CYCLE

ABSTRACT: Circadian control of endocrine rhythms is related to activities such as sleep, and may have an association between the content of dreams and the phases of the menstrual cycle. Hormone levels interfere with this cycle, which is a biological phenomenon divided into the menstrual, proliferative, ovulatory, and luteal phases. Thus, the present study aims to analyze the relationship between the content of dreams and the phase of the menstrual cycle in which the woman. It is an observational cross-sectional study, carried out at the CESMAC University Center in the years 2017 and 2018, in the city of Maceió-AL. Fifty-six dreams were collected and evaluated in the four phases of the menstrual cycle of women of childbearing age, with a regular cycle, excluding those using oral contraceptives, psychotropic drugs or pregnant women. The result was that in all phases of the menstrual cycle most of the dreams were with adult and known Individuals. The proliferative phase was the only one in which there was a predominance of people of the female gender. The differential in the analysis of each phase was the greatest presence of the feeling of fear during the menstrual phase, persecution in the proliferative, content of intimate relationship and unique excitement of ovulatory, as well as dreams involving physical damage and destruction strictly in the luteal phase.

KEYWORDS: Dreams, Menstrual cycle, Hormones.

1 | INTRODUÇÃO

Dormir é um ato comportamental essencial e uma necessidade fisiológica para a manutenção do estado de vigília, preservação da energia e promoção de processos regulatórios da temperatura do cérebro e do corpo bem como o seu desenvolvimento e maturação.

Tradicionalmente a arquitetura do sono foi dividida em duas fase: sono NREM (no rapid eye movement) e fase REM (rapid eye movement). A fase NREM por sua vez era dividida em 4 períodos designados em números romanos: I, II, III e IV. Esses períodos do sono NREM sinalizando a profundidade do sono com o período I indicando o sono mais leve e, o período IV, indicando o sono mais profundo. Recentemente esta nomenclatura foi modificada. A arquitetura do sono é composta por 4 períodos: os períodos I, II e III correspondem ao sono NREM e o período IV corresponde ao sono REM. Do ponto de vista do estadiamento, as características

dos períodos III e IV da antiga classificação foram fundidos correspondendo agora ao período III. No entanto, por respeito a antiga classificação ainda prevalente no meio acadêmico, a manteremos neste artigo.

O cérebro mantém a sua atividade durante o sono, com ênfase no sono REM. Sua caracterização ocorre pela associação de uma atividade ocular e fantasiosa acrescido, em contraste com a ausência/diminuição da mesma no sono NREM. Durante a fase do sono NREM existe uma diminuição progressiva das funções corticais. Esse fato é demonstrado pelo alentecimento das ondas do eletroencefalograma (EEG). No entanto, a atividade cognitiva persiste, uma vez que o conteúdo onírico observado nesta fase seja mais de tipo lógico e incida sobre aspectos do cotidiano. A fase de sono NREM é caracterizada funcionalmente pela recuperação metabólica na qual os compostos degradados durante o período de vigília são restaurados.

O sono REM por sua vez, é uma fase de intensa atividade cortical, na qual ocorre aumento dos ritmos rápidos no EEG assemelhando em alguns aspectos o padrão observado durante o estado de vigília. Ela é caracterizada funcionalmente pela restauração das funções cognitivas, ocorrendo particularmente ao nível sináptico com restauração de neurotransmissores. É uma fase, caracterizada do ponto de vista cognitivo, pela ocorrência de sonhos de maneira exacerbada como um resultado de atividade cerebral intensificada. No entanto, simultaneamente, ocorre a paralisia nos principais grupos de músculos voluntários, em uma tentativa de evitar que o indivíduo vivencie os seus sonho.

Normalmente, cerca de 5 a 6 ciclos de sono NREM-REM ocorrem durante uma noite de 8 horas de sono. O tálamo, o hipotálamo e a formação reticular são as três regiões responsáveis pelo papel na geração e manutenção dos estados do sono e das suas características distintivas.

Os sonhos da fase REM, podem ocorrer quando o nível geral de ativação cerebral no sono se aproxima do estado de vigília. Pelo seu conteúdo eles são vívidos, bizarros, ilógicos, pouco linguísticos, sem temporalidade, fantasiosos e extremamente emocionais. Ações sonhadas no estado REM são comparáveis com ações reais, sendo plausível que tais ações partilhem até certo ponto os substratos neurais, a um nível cognitivo, como se a ação se desse no estado de vigília.

A análise do conteúdo do sonho sempre motivou a humanidade a, buscar seus significados e suas implicações na vida cotidiana, desde a Antiguidade, especialmente no Antigo Testamento, perpassando a Idade Média até os dias atuais. Freud foi um divisor de águas para a interpretação dos sonhos, os quais antes dele eram considerados manifestações sobrenaturais e de premonição.

Para Freud, os sonhos seriam de fato manifestações de emoções escondidas e desejos não realizados, acreditando que todo sonho acaba por se mostrar uma estrutura psíquica que contém um significado e se pode inserir “num ponto designável

nas atividades mentais da vida da vigília” e que esse material advém da experiência do próprio sujeito.

Recentemente, foi levantada uma hipótese mais realista e embasada em achados neurológicos que vincula a origem dos sonhos a uma área específica do córtex parietal direito. Esta hipótese defende a ideia de que possuímos simultaneamente duas mentes. Aquilo que chamamos de autoconsciência e que Freud chamava ego, é gerado na região de confluência das áreas primárias, que correspondem aos giros marginal e angular do hemisfério esquerdo.

Por outro lado, aquilo que chamamos de inconsciente e que Freud chama de Id seria gerado nas áreas correspondentes aos giros supra marginal e angular do hemisfério direito. Portanto, teríamos duas mentes: uma consciente, que se desenvolve segundo as etapas do desenvolvimento cognitivo proposto por Piaget, uma vez que tem à disposição os aparatos linguísticos localizados no hemisfério esquerdo (área de Wernicke e de Broca), e outra, mantida em uma fase precoce do desenvolvimento cognitivo (período sensório-motor). Essa hipótese tem como base os experimentos de Sperry, no ano de 1984, em pacientes comissurizados.

Felizmente, durante a evolução do sistema nervoso surgiram mecanismos que, nos indivíduos normais, impede que a mente do lado direito aflore e assuma o comando das ações dos indivíduos. No entanto, este bloqueio é retirado em duas condições: uma nos indivíduos normais, que ocorre durante o sono, particularmente durante o sono REM e, outra anormal, que ocorre durante os surtos psicóticos. Essa hipótese explicaria o caráter bizarro e infantil dos sonhos e também as alterações psíquicas encontradas nos pacientes esquizofrênicos.

O controle circadiano dos ritmos endócrinos está diretamente relacionado com atividades como dormir. Existe a produção de melatonina, modulada pelo núcleo supraquiasmático, com uma ação sinalizadora da necessidade de dormir. O desequilíbrio hormonal pode igualmente ter um efeito no conteúdo dos sonhos.

Além disso, os níveis hormonais interferem no ciclo menstrual, sendo este um fenômeno biológico que ocorre em mulheres saudáveis na qual a característica notável é o fluxo sanguíneo vaginal. Dura aproximadamente 28 dias, e pode ser dividido em quatro fases: menstrual, com intensa queda nos níveis hormonais: folicular, com intensa produção de hormônio folículo estimulante (FSH) e estrógeno: ovulatória, com intensa produção de hormônio luteinizante (LH) e testosterona, e lútea na qual a produção de progesterona atinge níveis altos.

A fase menstrual inicia no primeiro dia da menstruação e dura aproximadamente 5 dias: a fase folicular vai até a ovulação com duração variável de mulher para mulher; a fase ovulatória ocorre 14 dias antes da próxima menstruação; já a fase lútea inicia no fim da ovulação e dura até o início do próximo fluxo menstrual. Tal fenômeno possui um caráter cíclico que ocorre como resultado direto de variações

das concentrações hormonais secretadas pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Há tentativas de correlacionar o conteúdo dos sonhos com as fases do ciclo menstrual embasadas em relatos clínicos como, por exemplo, de uma paciente que sonhava repetidamente durante os seus períodos menstruais que estaria “enlouquecida”, no entanto, com a menopausa, esses mesmos sonhos cessaram.

Com essa revolução da análise do conteúdo dos sonhos, a neurociência desenvolveu estudos que indicam uma relação entre a regulação hormonal e a qualidade do sono, bem como a natureza dos sonhos. Nesse sentido, as mulheres despertaram a curiosidade dos pesquisadores devido à variação hormonal cíclica. Visto a influência da variação hormonal da mulher sobre o seu estado de consciência, é de suma importância a avaliação do conteúdo dos sonhos durante as fases do ciclo sexual feminino. Dessa forma, serão estabelecidas relações entre os níveis hormonais com a natureza dos sonhos e as possíveis implicações na vida cotidiana.

No entanto, há necessidade de atualização desse tema, visto a escassez e obsolescência de informações sobre a relação do conteúdo onírico com as fases do ciclo sexual da mulher. Desta forma, torna-se interessante a interpretação desse conteúdo em mulheres com idade fértil.

O objetivo do estudo foi avaliar a existência de relação entre o conteúdo dos sonhos e a fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo observacional e de corte transversal realizado no Centro Universitário Cesmac, no período entre os meses de agosto de 2018 a agosto de 2019.

Foram analisados 41 sonhos de um total de 13 participantes da pesquisa, que foram agregadas voluntariamente ao estudo após divulgação dos objetivos da pesquisa entre estudantes universitárias. Após explanação clara do que seria realizado durante a pesquisa e como seria a coleta do conteúdo dos sonhos, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Incluíram-se na pesquisa mulheres em idade fértil, com ciclo menstrual regular e com facilidade de lembrar o conteúdo dos sonhos. Foram excluídas mulheres que estivessem fazendo uso de anticoncepcionais, drogas psicotrópicas e gestantes, para não gerar interferência nas fases do ciclo menstrual e no conteúdo emocional das participantes, esse último no caso de uso de medicações psicotrópicas.

Foi solicitado a cada participante que registrasse a data do primeiro dia de cada menstruação durante três ciclos consecutivos. Esse registro foi importante para a determinação da duração do ciclo menstrual de cada participante, sendo possível a partir disso determinar a duração de cada fase do ciclo e presumir as datas de início

dos três próximos ciclos consecutivos, destacando-se a importância de regularidade menstrual no momento de seleção das voluntárias.

Em seguida, foram selecionados para coleta do conteúdo dos sonhos nos próximos três ciclos consecutivos o dia do início e o dia posterior de cada uma das quatro fases do ciclo menstrual, de acordo com as datas presumidas de cada participante em particular, e foi solicitado o registro dos sonhos que por ventura elas tivessem nestes respectivos dias. Dessa forma cada participante deveria registrar seus sonhos durante mais de um dia de cada fase do ciclo, por medida de segurança, caso não lembrasse do conteúdo em um dos dias.

A primeira fase registrada foi a menstrual, sendo marcado seu início no primeiro dia de menstruação; a segunda fase foi a proliferativa, sendo seu início marcado pelo dia médio entre o último dia do ciclo menstrual e o dia da ovulação; a terceira foi a fase ovulatória, iniciando no décimo quarto dia antes do início do próximo ciclo menstrual; e, por fim, a quarta fase, lútea, com início no terceiro dia anterior ao começo do próximo ciclo menstrual. Os registros dos conteúdos dos sonhos foram realizados através de anotações manuscritas ou digitadas por parte das participantes, sendo solicitado que não fossem identificados com nome ou quaisquer outras informações pessoais, a fim de manter o anonimato, sendo colhidos pessoalmente pelos pesquisadores e colocados em um envelope lacrado e ficando sob responsabilidade dos mesmos.

As variáveis analisadas no conteúdo dos sonhos estão descritas na tabela a seguir:

PERSONAGENS	PESSOAS <ul style="list-style-type: none">- Gênero (feminino/masculino)- Identidade (conhecido/desconhecido)- Parentesco- Idade (criança, adulto, idoso) FIGURAS MÍTICAS <ul style="list-style-type: none">- Se presentes, citadas ANIMAIS <ul style="list-style-type: none">- Se presentes, citados
-------------	--

<p>I N T E R A Ç Õ E S S O C I A I S</p>	<p>AGRESSIVAS FÍSICAS OU NÃO FÍSICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Físicas • Morte (sim/não) • Danos físicos (sim/não) • Perseguição (sim/não) • Destruição (sim/não) - Não físicas • Ameaça (sim/não) • Rejeição (sim/não) • Exploração (sim/não) • Coerção (sim/não) <p>AMIGÁVEL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relação íntima (sim/não) • Comportamento físico aceitável (sim/não) ? • Atividade social agradável (sim/não) ? • Assistência (sim/não) • Ajuda (sim/não) • Proteção (sim/não) • Presente (sim/não) • Atividade comunicativa, verbais ou gestos (sim/não) ? <p>SEXUAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excitação (sim/não) • Orgasmo (sim/não)
<p>EMOÇÕES</p>	<p>EMOÇÕES POSITIVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alegria (sim/não) <p>EMOÇÕES NEGATIVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raiva (sim/não) • Tristeza (sim/não) • Medo (sim/não)

3 | ANÁLISE ESTATÍSTICA

Serão aplicadas técnicas de estatística descritiva, incluindo tabelas. As variáveis quantitativas serão apresentadas na forma de média e desvio padrão. As variáveis qualitativas serão apresentadas na forma de tabelas de frequência. A comparação entre o conteúdo dos sonhos e as fases do ciclo será realizada através do teste do Qui-quadrado. O nível de significância de 0,05 será aceito para rejeitar a hipótese de nulidade.

4 | RESULTADOS

Durante a fase menstrual, prevaleceram sonhos com pessoas conhecidas, do sexo masculino, com parentesco não especificado e de faixa etária adulta. Além disso, 31,35% da amostra de sonhos envolveu medo.

Já na fase proliferativa, prevaleceram sonhos com pessoas conhecidas, do sexo feminino, com a mesma proporção de familiares e indivíduos de parentesco não especificado e todas as amostras de sonhos incluíram apenas adultos. 36,36% conteve perseguição.

Na fase ovulatória 75% dos sonhos foram com pessoas conhecidas, sendo 50% do gênero masculino. Houve prevalência de sonhos com amigos, da faixa etária adulta, diferenciando-se das outras fases por ter conteúdo de relação íntima e excitação, ambos com prevalência de 12,5%, além de 31,25% de atividade social agradável.

Por fim, na lútea, houve 76,92% de sonhos com indivíduos conhecidos, com prevalência do sexo masculino adultos. Observou-se uma pequena porcentagem de sonhos envolvendo dano físico e destruição, ambos ausentes nas outras fases.

5 | DISCUSSÃO

Durante as últimas décadas um crescente número de evidências demonstraram a relação entre as várias fases do ciclo menstrual e características particulares do comportamento e da cognição feminina. Intuitivamente todas as mulheres estão conscientes das alterações comportamentais e, principalmente no humor, durante o ciclo menstrual. Essas alterações estão associadas às variações cíclicas nos níveis plasmáticos dos hormônios hipofisários e gonadais. Foi demonstrado também que essas alterações hormonais modificam os padrões e a qualidade do sono: durante a fase pré ovulatória existe um aumento da profundidade do sono evidenciada por aumentos nos períodos de ondas lentas.

Por outro lado, no período pós ovulatório existe uma diminuição na duração da fase REM e aumento do período de sono leve (período II) evidenciado pelo aumento dos fusos do sono, característicos desta fase. No entanto, a grande dúvida que ainda permanece é: será que as alterações hormonais, características de cada fase do ciclo, poderiam também alterar o conteúdo dos sonhos? Que fatores ambientais durante o sono podem ser introjetados nos conteúdos dos sonhos já é bem evidente. Estamos acostumados a reconhecer que a maioria dos casos de enurese noturna são acompanhados por atividade correspondente. Da mesma forma as poluções noturnas sempre acontecem em sonhos de natureza erótica em indivíduos em abstinência sexual.

Uma característica prevalente nos sonhos durante a fase menstrual foi a presença emocional do medo. Historicamente a menstruação foi associada a ideia de malignidade. Em algumas culturas, as mulheres são rejeitadas e colocadas separadas, sendo consideradas com impuras. Mesmo nos dias atuais, maioria das pesquisas demonstraram que a menstruação é percebida como um evento debilitante e socialmente negativo o que poderia explicar o medo característicos dos sonhos desta fase.

Na fase proliferativa, as características marcantes foram sonhos com pessoas do sexo feminino e ideias de perseguição. Nesta fase existe um aumento dos níveis

plasmáticos de estrógeno. Este hormônio tem um efeito estimulante aumentando a capacidade cognitiva das mulheres. Durante esta fase a mulher a sua capacidade produtiva bastante aumentada. Por outro lado, o estrógeno tem um efeito antidepressivo ao diminuir a atividade da enzima monoaminoxidase. Dessa forma, gerando um comportamento competitivo, particularmente com outras mulheres, assemelhando-se a quadros leves de mania. Assim, os sonhos gerados durante este período poderiam ter um componente persecutório.

Durante a fase ovulatória foi observado que os sonhos eram marcados por elementos de prazer, particularmente com contatos íntimos e sexuais. Nesta fase do ciclo menstrual ocorre um pico na produção de LH. Este hormônio estimula a transformação dos folículos ovarianos em corpo lúteo que iniciam a produção de progesterona. No entanto, a produção de progesterona é precedida pela produção de uma grande quantidade de testosterona, precursor da progesterona. A testosterona é o hormônio responsável pela libido, o que explicaria a presença de sonhos de conteúdo sexual durante esta fase do ciclo menstrual.

Durante a fase lútea existe um aumento plasmático dos níveis de progesterona. Este hormônio é o responsável pela preparação para a maternidade e manutenção da gravidez. Durante a fase lútea chamou a atenção a grande prevalência de sonhos com indivíduos conhecidos do sexo masculino. Esses sonhos geralmente eram associados a situações de danos físicos e destruição. É fato conhecido que, entre os mamíferos, a fase de gestação e de cuidado com a prole é acompanhada de grande apreensão pelas mães. Nesta fase existe o perigo constante dos machos do mesmo grupo e de invasores de matarem os seus filhotes com o objetivo de poderem acasalar. Portanto, estes resquícios evolutivos poderiam persistir na espécie humana o que explicaria estes resultados encontrados na fase lútea.

6 | CONCLUSÃO

Em todas as fases do ciclo menstrual a maioria dos sonhos foi com indivíduos adultos e conhecidos. A fase proliferativa foi a única em que houve predominância de pessoas do sexo feminino. O diferencial na análise de cada fase foi a maior presença do sentimento de medo durante a fase menstrual, perseguição na proliferativa, conteúdo de relação íntima e excitação exclusivos da ovulatória, bem como sonhos envolvendo dano físico e destruição restritamente na lútea.

REFERÊNCIAS

BENSON, David Frank. **The neurology of thinking**. Oxford University Press, USA, 1994.

BRAGA, N. I. O.; NITRINI, R.; MACHADO, L. R. **A importância do mapeamento topográfico em**

neurologia. Conduas em neurologia, p. 9-14, 1993.

BRUST, John Calvin M. **A prática da neurociência: das sinapses aos sintomas.** Reichmann & Affonso Editores, 2000.

FREUD, Sigmund. **A interpretação dos sonhos: edição comemorativa de 100 anos.** Digitaliza Conteúdo, 2001.

FRIEDRICH, Gerhard; PREISS, Gerhard. **Ao aprendermos, nossas conexões cerebrais se modificam. Com o apoio da neurodidática, neurocientistas poderão ajudar professores e pedagogos a desenvolver novas estratégias de ensino e aprendizado.** Viver mente & cérebro, p. 51-57, 2006.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E.; GUYTON, Arthur C. **Tratado de fisiologia médica.** Elsevier Brasil, 2006.

INGVAR, Martin. **Pain and functional imaging. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences,** v. 354, n. 1387, p. 1347-1358, 1999.

JOSEPH, Rhawn. **Neuropsychiatry, neuropsychology, and clinical neuroscience: Emotion, evolution, cognition, language, memory, brain damage, and abnormal behavior.** Williams & Wilkins Co, 1996.

LOGAR, Ch. **The EEG mapping in the evaluation of patients with late onset epilepsy.** Brain topography, v. 4, n. 3, p. 229-235, 1992.

MESULAM, M.-Marsel. **Principles of behavioral and cognitive neurology.** Oxford University Press, 2000.

NIEDERMEYER, E. **Dipole theory and electroencephalography. Clinical Electroencephalography,** v. 27, n. 3, p. 121-131, 1996.

NUWER, Marc R. et al. **IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. Report of an IFCN committee. Electroencephalography and clinical Neurophysiology,** v. 91, n. 1, p. 1-5, 1994.

OLIVEIRA, Alcyr Alves De. **Memória cognição e comportamento.** Casa do Psicólogo, 2007.

SILVA, Francynete Melo e. **Uma análise behaviorista radical dos sonhos.** Psicol. Reflex. Crit., Porto Alegre, v. 13, n. 3, p. 435-449, 2000 .

WONG, Peter KH. **Source modelling of the rolandic focus. Brain topography,** v. 4, n. 2, p. 105-112, 1991.

ANÁLISE QUANTITATIVA DE HOSPITALIZAÇÕES POR AVC EM PERNAMBUCO NOS ÚLTIMOS 20 ANOS

Data de aceite: 14/01/2020

Gabriela Lacourt Rodrigues

FAMENE

João Pessoa – PB

Cibele Cerqueira Brito

FAMENE

João Pessoa – PB

Caio Augusto Carneiro da Costa

FAMENE

João Pessoa - PB

Carolina de Moura Germoglio

FCM

João Pessoa – PB

Larissa Neves de Lucena

UNIFACISA

João Pessoa – PB

Leonardo Meira de Carvalho

FAMENE

João Pessoa – PB

Lucas Ferreira de Lins

UNIPE

João Pessoa – PB

Maria Eduarda de Oliveira Fernandes

UNIPE

João Pessoa - PB

Mateus Santiago de Souza

UNIPE

João Pessoa – PB

Abel Barbosa de Araújo Gomes

FAMENE

João Pessoa – PB

Wendell Duarte Xavier

UNIPE

João Pessoa – PB

Nereu Alves Lacerda

FAMENE

João Pessoa – PB

RESUMO: O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como uma síndrome que consiste no desenvolvimento rápido de distúrbios clínicos focais da função cerebral. O AVC é classificado em dois grupos: AVC isquêmico e o AVC hemorrágico. Objetivamos analisar o número de pacientes internados por AVC no período de 1998 a 2018 no estado da Pernambuco. A coleta de dados foi feita por informações registradas no formulário eletrônico do DATASUS, pertencente ao Ministério da Saúde. Foram empregados os seguintes descritores: número de pacientes internados para: AVC não-especificado, faixa etária e ano de internação. Durante esse período, ocorreram 77.573 hospitalizações (3.878,65 por ano). 20% desses pacientes eram idosos de 80 anos ou mais, sendo o grupo de 70 a 79 anos o mais acometido (28%). O maior número de hospitalizações foi registrado em 2001(n=7731). Houve relativa estabilidade

nos números de internações por AVC de 1998 a 2007, havendo variabilidade máxima de 1.449 (1999 e 2001) seguidos por uma queda súbita, havendo uma variação de 5.660 casos entre os anos de 2007 e 2008. Não foi encontrada uma explicação para esse súbito declínio no número de casos, mas as hipóteses que adotamos como mais plausíveis foram: falha na notificação, mudanças dentro da própria sociedade em relação a adoção de um estilo de vida mais saudável e o atendimento de usuários de outros estados em Pernambuco.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente Vascular Cerebral. Perfil de Saúde. Hospitalização. Atenção Primária à Saúde.

QUANTITATIVE ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS DUE TO STROKE IN PERNAMBUCO DURING THE LAST 20 YEARS

ABSTRACT: Stroke is defined as a syndrome consisting of the rapid development of focal clinical disorders of the brain function. It is classified into two groups: ischemic stroke and hemorrhagic stroke. We aimed to analyze the number of stroke patients in the period from 1998 to 2018 in the state of Pernambuco. The data collection was made by information registered in the electronic form of DATASUS, belonging to the Ministry of Health. The following descriptors were used: number of patients admitted for: unspecified stroke, age group and year of hospitalization. During this period, 77,573 hospitalizations occurred (3,878.65 per year). 20% of these patients were aged 80 years or older, the most affected group was those aged from 70 to 79 years (28%). The largest number of hospitalizations was recorded in 2001 (n = 7731). There was relative stability in the number of stroke admissions from 1998 to 2007, with a maximum variability of 1,449 (1999 and 2001) followed by a sudden fall, with a variation of 5,660 cases between 2007 and 2008. No explanation was found for this sudden decline in the number of cases, but the hypothesis we adopted as the most plausible were: faulty notification, changes within society regarding the adoption of a healthier lifestyle and hospitalization of users from other states in Pernambuco.

KEYWORDS: Stroke. Health Profile. Hospitalization. Primary Health Care.

1 | INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a instalação súbita e de rápida progressão que leva ao déficit neurológico focal que dura mais de 24 horas. Pode ser classificado em AVC isquêmico (AVCi) e hemorrágico. O primeiro é responsável por mais de 80% dos casos de AVC, o segundo é mais raro, resultando, entretanto, em maior mortalidade (BRASIL, 2017).

Tal agravo compromete cerca de 15 milhões de pessoas por ano. A América Latina apresenta a maior morbidade e mortalidade da doença. Embora, no Brasil, seu principal protagonista, tenha apresentado uma redução do número de casos,

o AVC ainda continua sendo um dos principais fatores de sequelas e de mortes da população. (GARRITANO et al., 2012)

Os fatores principais que contribuem para a alta incidência de AVC no mundo são constituídos por hábitos modificáveis que podem ser retificados e assim deixar de ser um fator de risco, além de terem aspectos não modificáveis nos quais não temos como interferir como: idade, gênero, raça. (BRASIL, 2017). Em relação a idade, observa-se uma maior prevalência em adultos e idosos e sua maior incidência presente em idosos após 65 anos. (GILES; ROTHWELL, 2008). As chances são iguais de acometimento de ambos os sexos, sendo que alguns estudos mostram a média mais prevalente em homens, exceto na faixa etária dos 35 aos 44 anos e acima dos 85. Segundo Goldstein et al. (2012), quanto aos aspectos raciais os brancos possuem baixa ocorrência quando comparada a raça negra.

Os fatores modificáveis são constituídos por Hipertensão Arterial, Tabagismo, Diabetes, Obesidade. As Doenças do Aparelho Circulatório são as principais causas de óbitos em todo o mundo, sem discriminação do nível socioeconômico dos países, e sendo ela associada ao AVC em 6 milhões pacientes. Em relação ao hábito do tabagismo, o risco de isquemia cerebral e hemorragia também sobem. O Diabetes aumenta em mais de duas vezes a chance de o paciente apresentar Acidente Vascular Encefálico (AVE) isquêmico. Outros estudos também apontam que o aumento da quantidade de açúcar no sangue eleva o risco de AVE hemorrágico. (MESCHIA et al., 2014)

Os sinais e sintomas do AVC depende do grau, extensão, área de acometimento que podem variar entre: fraqueza súbita da face, antebraço ou perna de um dos lados do corpo; dificuldade para falar, problema súbito de caminhar. (FIGUEIREDO et al., 2012)

Segundo o Ministério da Saúde (2009), é relevante analisar as taxas de internação por Acidente Vascular Encefálico (AVE) pois esse se mostra como marcador indireto para avaliar a disponibilidade de ações básicas de prevenção e controle da doença hipertensiva, além de ser útil para orientar o planejamento, gestão e avaliação de políticas e ações voltadas para a atenção à saúde do adulto.

2 | MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa observacional do tipo ecológico, retrospectiva, de delineamento transversal, com abordagem quantitativa, de perfil explicativo que tem como fim verificar número de internamentos por AVC não especificado no estado de Pernambuco entre 1998-2018, por meio de dados retirados do DATASUS e analisados através de estatística descritiva utilizando o programa Excel 2016. Foram

empregados os seguintes descritores: AVC não-especificado, faixa etária e ano de internação.

Os dados utilizados no presente trabalho são de propriedade pública, assim, tornou-se dispensável a aprovação do Comitê de Ética para a análise dos dados.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O AVE é um agravo altamente prevalente no mundo, sendo uma das principais causas de morte tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Segundo a OMS (2017) o AVE mata 6,7 milhões de pessoas pelo mundo todos os anos. De acordo com dados do DATASUS, no Brasil, morrem mais de 20.000 pessoas a cada ano vítimas desse agravo. O estado de Pernambuco corresponde a 5% do total das internações do país. (Figura 1)

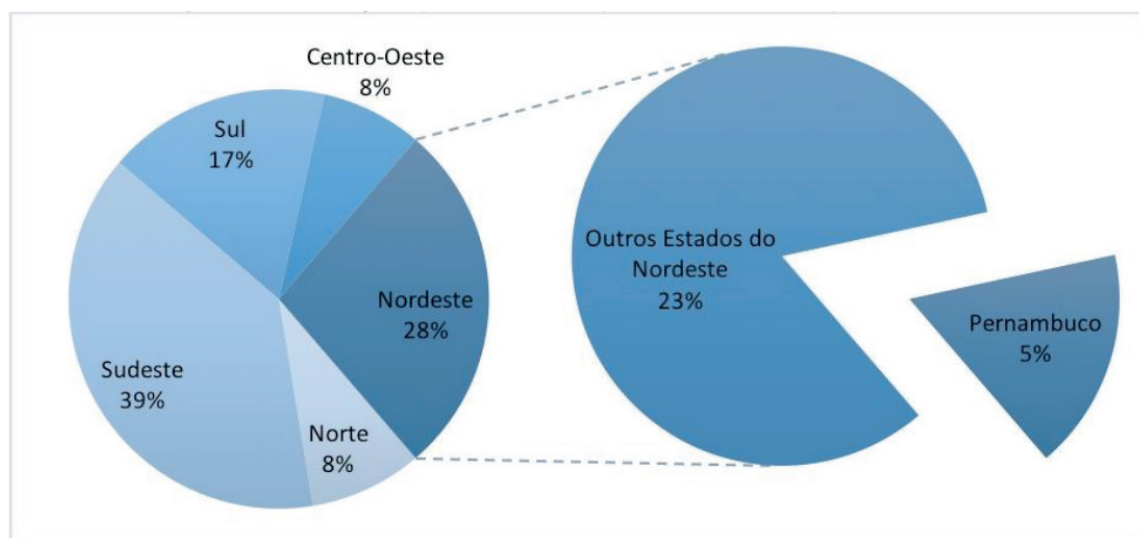


Figura 1 –Internações por AVE não especificado divididas por estado

FONTES: DATASUS/SIH

Durante o período estudado, ocorreram 77.573 hospitalizações (3.878,65 por ano) em Pernambuco, sendo o maior número registrado em 2001 (n=7731). Observa-se uma tendência decrescente no número de internamentos nesse estado nos últimos 20 anos (Figura 2). Tal achado condiz com o descrito por Lopes (2016), que defende que a estratégia de saúde da família - em especial, a implantação do Hiperdia - teve impacto significativo no número de internações; já que com um melhor controle dos fatores de risco diminuiriam também as ocorrências de AVE.

Nota-se, ainda, a vertiginosa queda demonstrada nos números entre os anos de 2007 e 2008 que registraram, respectivamente: 6.605 e 907 internações, com uma variabilidade de 5.698 casos no espaço de um ano (Figura 2). Hipóteses que poderiam explicar tal achado inusitado são: Adoção de melhores hábitos de vida

e melhor controle dos fatores de risco relacionados ao AVE; Falha na alimentação do SIH/SUS; Atendimento de pacientes residentes em outros estados no estado de Pernambuco entre os anos de 1998-2007.

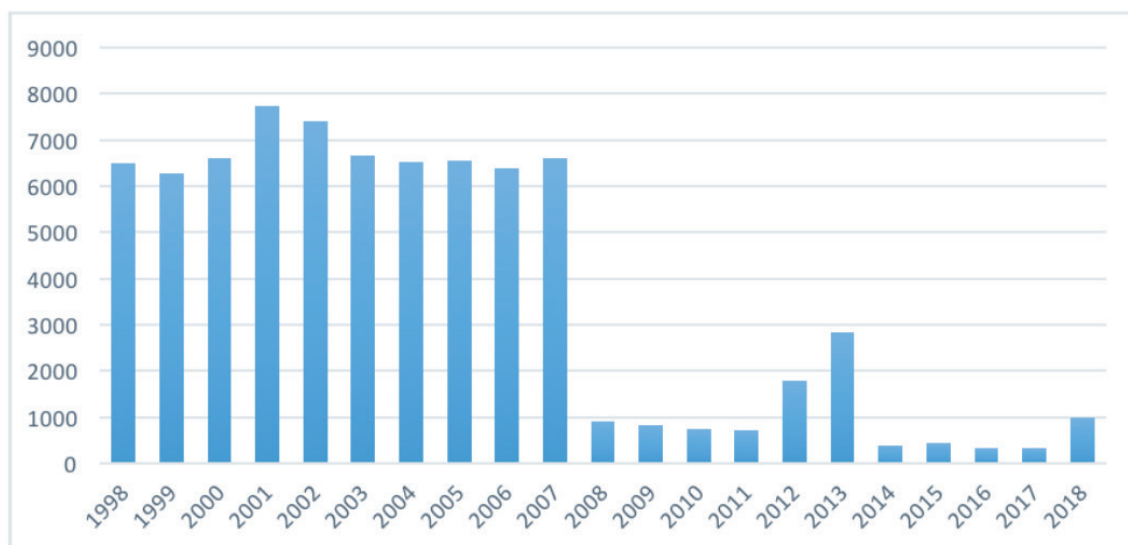


Figura 2 –Internações por AVE não especificado no Estado de Pernambuco divididas por ano de Processamento

Fonte: DATASUS/SIH

Houve aumento pouco expressivo na atividade física e diminuição no número de tabagista entre 2006 e 2008 (Tabelas 1 e 2) e mesmo que tal análise seja direcionada apenas à população de Recife, fala contra a hipótese que a melhora dos hábitos de vida dos pernambucanos seja suficiente para explicar o grande decréscimo de casos entre 2007 e 2008 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Infelizmente, não fomos capazes de encontrar uma resposta definitiva para essa questão, mas acreditamos possível que uma junção dos fatores supracitados tenha provocado tal achado.

Tabela 1 - Prevalência atividade física suficiente no tempo livre em Recife-PE e respectivo intervalo de confiança de 95%, segundo sexo. VIGITEL 2006, 2007 e 2008

	2006	2007	2008
Total	14,7 (13,1-16,2)	16,0 (13,4-18,6)	17,0 (14,5-19,6)
Masculino	19,4 (16,5-22,3)	21,7 (16,6-26,8)	22,0 (17,1-26,8)
Feminino	10,9 (9,2-12,6)	11,5 (9,3-13,6)	13,0 (10,8-15,3)

Adaptado de: VIGITEL 2006,2007,2008

Tabela 2 - Prevalência de tabagismo em Recife-PE e respectivo intervalo de confiança de 95%, segundo sexo. VIGITEL 2006, 2007 e 2008

	2006	2007	2008
Total	14,7 (13,1 – 16,2)	15,9 (12,7 – 19,1)	10,4 (8,4 – 12,4)
Masculino	19,3 (16,4 – 22,1)	22,3 (16,5 – 28,1)	12,0 (8,4 – 15,5)
Feminino	11,0 (9,3 – 12,7)	10,8 (7,5 – 14,0)	9,2 (7,0 – 11,4)

Adaptado de: VIGITEL 2006,2007, 2008

A distribuição das hospitalizações por AVE por faixas etárias revelou que a

maioria dos acometidos pela doença eram idosos, sendo o grupo de 70-79 anos o mais acometido (28% dos casos), seguido pelo grupo de 60-69 anos (24%), 80-89 anos (20%) e 50-59 anos (15%). As faixas etárias de 0-49 anos somadas representaram 13% do total de interações (Figura 3). Tal achado era esperado já que o AVE é tipicamente uma doença de indivíduos mais velhos por ser influenciada por fatores que se acumulam ao passar da idade, como a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes (COSTA, 2014).

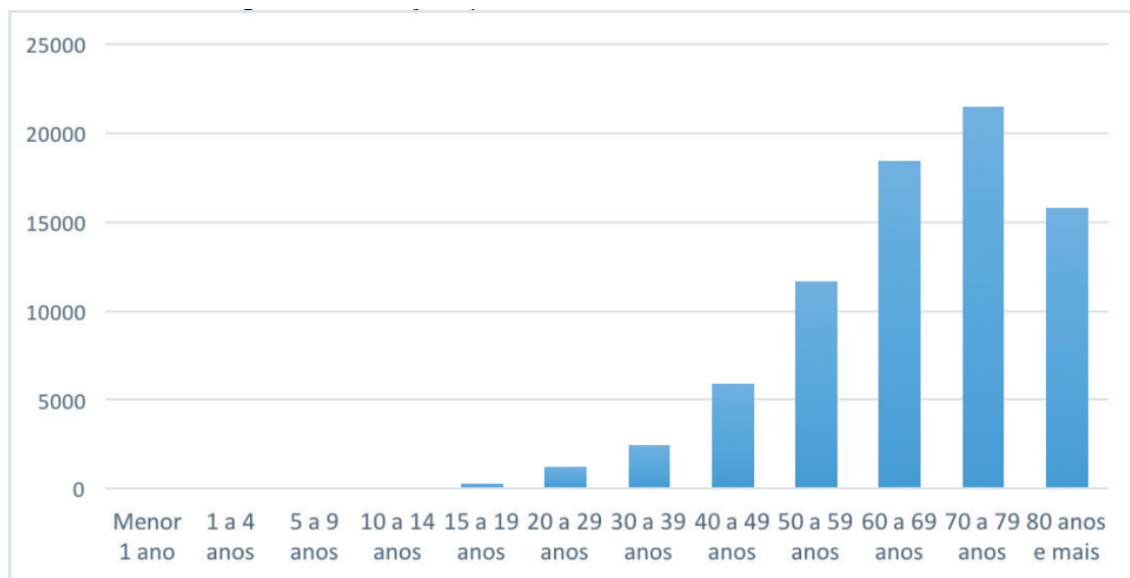


Figura 3: Internações por faixa etária nos últimos 20 anos

FONTES: DATASUS/SIH

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar por meio desse trabalho a queda progressiva das internações por AVE no Estado de Pernambuco nas últimas 2 décadas. Salienta-se que tal achado é um indicador de boa assistência na prevenção primária.

Não pudemos estabelecer a causa exata da abrupta queda nas internações entre os anos de 2007 e 2008, mas a atribuímos ao estímulo à adoção de hábitos de vida saudáveis, implantação do Hiperdia com melhor controle dos fatores de risco do agravo, uma possível falha na alimentação do SIH/SUS e ao atendimento de pacientes residentes em outros estados no estado de Pernambuco entre os anos de 1998-2007.

Quanto a faixa etária dos acometidos, evidenciamos em Pernambuco o mesmo padrão relatado na literatura de aumento da incidência de doenças crônicas com o avançar da idade.

Destacamos que mesmo em queda, esta patologia ainda apresenta alta taxa de mortalidade e de sequelas permanentes. De tal modo, é de fundamental importância reiterar o papel da atenção básica na prevenção desse agravo e a

garantir continuidade da produção de conhecimento sobre essa patologia.

REFERÊNCIAS

- BOTELHO, T. de S. et al. **Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil**. Temas em saúde, João Pessoa, V. 16, N. 2, p. 361-377, 2016. Disponível em: <http://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2016/08/16221.pdf>
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Acidente Vascular Cerebral - AVC**. 2017
- COSTA, Viviane de Souza Pinho et al. Prevalence of risk factors for the occurrence of strokes in the elderly. **Fisioter. mov.**, Curitiba, v. 27, n. 4, p. 555-563, Dec. 2014. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502014000400555&lng=en&nrm=iso>. access on 14 Oct. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-5150.027.004.AO07>.
- FIGUEIREDO, Marcelo Marinho de; BICHUETTI, Denis Bernardi; GOIS, Aécio Flávio Teixeira. **Evidências sobre diagnóstico e tratamento do acidente vascular encefálico no serviço de urgência**. Diagnóstico e tratamento, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 67-72, out.-dez. 2012.
- FONSECA, L. H. de O. et al. **Análise das barreiras à utilização de trombolíticos em casos de acidente vascular cerebral isquêmico em um hospital privado do Rio de Janeiro, Brasil**. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 29, n.12, p.2487-2496, dez, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00131412>.
- GARRITANO, CR, Luz PM, Pires MLE, Barbosa MTS, Batista KM. **Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no Século XXI**. Arq. Bras Cardiol 2012; 98(6): 519-27.
- GILES, M. F.; ROTHWELL, P. M. **Measuring the prevalence of stroke**. Neuroepidemiology.30:205-6, 2008.
- GOLDSTEIN, LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. **Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association**. Stroke 2006;37(6):1583-633
- LOPES, Johnnatas Mikaelet al. **Hospitalização por acidente vascular encefálico isquêmico no Brasil: estudo ecológico sobre possível impacto do Hipertensão**. Revista Brasileira de Epidemiologia [online]. 2016, v. 19, n. 01 [Acessado 14 Outubro 2019], pp. 122-134. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-5497201600010011>>. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600010011>.
- MESCHIA, JF, Bushnell C, Boden AB, Braun LT, Bravata DM, Chaturverdi et al. **Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association**. Stroke 2014;45(12):3754-832.
- Ministério da Saúde, SVS. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**, VIGITEL 2006. Brasília: DF; 2007.
- Ministério da Saúde, SVS. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**, VIGITEL 2007. Brasília: DF; 2008.
- Ministério da Saúde, SVS. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**, VIGITEL 2008. Brasília: DF; 2009.

Ministério da Saúde. **DATASUS**. Disponível: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nipe.def>>. Acesso em: 12 out. de 2019.

Ministério da saúde. **Sistema Nacional de Vigilância em Saúde Relatório de Situação**: Pernambuco. 2009. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/03/002-PE-Relatorio-de-Situacao.pdf>>. Acesso em: 11 out. 2019.

PEREIRA, Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama et al . Prevalência de acidente vascular cerebral em idosos no Município de Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil, através do rastreamento de dados do Programa Saúde da Família. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 25, n. 9, p. 1929-1936, Sept. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000900007&lng=en&nrm=iso>. access on 14 Oct. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000900007>.

Organização Mundial de Saúde. **Doenças cardiovasculares**. 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096>. Acesso em: 12 out. 2019.

AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE DE CANABIDIOL EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS

Data de aceite: 14/01/2020

Liberato Brum Junior

Prati Donaduzzi & Cia LTDA – Pesquisa,
Desenvolvimento & Inovação
Toledo - Paraná

Patrícia Moura da Rosa Zimmermann

Prati Donaduzzi & Cia LTDA – Pesquisa,
Desenvolvimento & Inovação
Toledo - Paraná

Emanuelle Menegazzo Webler

Prati Donaduzzi & Cia LTDA – Pesquisa,
Desenvolvimento & Inovação
Toledo - Paraná

Volnei José Tondo Filho

Prati Donaduzzi & Cia LTDA – Pesquisa,
Desenvolvimento & Inovação
Toledo - Paraná

Letícia Mello Rechia

Prati Donaduzzi & Cia LTDA – Pesquisa,
Desenvolvimento & Inovação
Toledo - Paraná

José Alexandre de Souza Crippa

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
da USP Campus Ribeirão Preto
Ribeirão Preto – São Paulo

Jaime Eduardo Cecílio Hallak

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
da USP Campus Ribeirão Preto
Ribeirão Preto – São Paulo

Antônio Waldo Zuardi

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
da USP Campus Ribeirão Preto
Ribeirão Preto – São Paulo

RESUMO: O Canabidiol (CBD) junto com o Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) é um dos canabinóides majoritários presentes na planta *Cannabis*. Atualmente, o Conselho Federal de Medicina aprova o uso compassivo do CBD em pacientes com epilepsia refratária em adição aos tratamentos convencionais. A avaliação farmacocinética foi descrita em protocolo aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. O presente trabalho contou com a avaliação de dados de 10 voluntários sadios de ambos os sexos, aos quais foi administrado Canabidiol, na forma de solução oral. O produto à base de CBD foi administrado por via oral. O objetivo do trabalho foi avaliar a biodisponibilidade de uma formulação contendo CBD após administração oral em voluntários saudáveis. O CBD foi bem tolerado após administração oral e os voluntários apresentaram eventos adversos com baixa intensidade. A metodologia utilizada neste trabalho apresentou-se adequada para o objetivo proposto, demonstrando segurança na administração do CBD em adultos.

PALAVRAS-CHAVE: Canabidiol, biodisponibilidade, absorção oral, segurança.

EVALUATION OF THE BIOAVAILABILITY OF CANNABIDIOL IN HEALTHY VOLUNTEERS

ABSTRACT: Cannabidiol (CBD) together with Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is one of the major cannabinoids present in the Cannabis plant. Currently, the Federal Council of Medicine approves the compassionate use of CBD in patients with refractory epilepsy in addition to conventional treatments. Pharmacokinetic evaluation was described in a protocol approved by the Research Ethics Committee. The present study evaluated data from 10 healthy male and female volunteers who were given Cannabidiol as an oral solution. The CBD-based product was administered orally. The aim of this study was to evaluate the bioavailability of a CBD-containing formulation after oral administration in healthy volunteers. CBD was well tolerated after oral administration and volunteers had mild intensity adverse events. The methodology used in this work was adequate for the proposed objective, demonstrating safety in the administration of CBD in adults.

KEYWORDS: Cannabidiol, bioavailability, oral absorption, safety.

1 | INTRODUÇÃO

O Canabidiol (CBD) e o Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) são os canabinóides majoritários presentes na planta *Cannabis*. O CBD não ocasiona os efeitos psicoativos, como alucinações e outras alterações de percepção ocasionados pelo THC e também não há relatos de dependência ou tolerância após o seu uso.

Atualmente, o Conselho Federal de Medicina aprova o uso compassivo do CBD em pacientes com epilepsia refratária em adição aos tratamentos convencionais. No entanto, não existe medicamento nacional e com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária contendo tal princípio ativo para a referida indicação terapêutica. Ainda, há relatos na literatura da utilização de CBD para outras patologias, tais como: ansiedade, dor, autismo e doença de Parkinson.

Um artigo de revisão publicado por Bergamaschi et al. (2011), concluiu com base em avaliação de estudos clínicos que o ativo Canabidiol é bem tolerado e seguro para administração em seres humanos em doses elevadas e após o uso crônico.

Chagas et al. (2014) também chegaram a mesma conclusão em estudo com 21 pacientes com Doença de Parkinson divididos em 3 grupos de sete indivíduos cada, sendo um dos grupos de pacientes tratados com placebo, outro tratado com Canabidiol 75 mg/dia e outro com Canabidiol 300 mg/dia. Ao final do estudo não foram registados efeitos secundários significativos em nenhum dos grupos avaliados, corroborando a segurança deste fármaco na concentração testada.

A biodisponibilidade é uma das formas de avaliação de segurança de uma formulação em que após a administração de determinada dose do medicamento, são

realizadas coletas sanguíneas com o objetivo de avaliar a concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo, bem como monitorar a ocorrência de eventos adversos através de acompanhamento médico e avaliação de sinais vitais.

2 | OBJETIVO

Avaliar a biodisponibilidade de uma formulação contendo CBD após administração oral em voluntários saudáveis.

3 | MÉTODO

A avaliação farmacocinética foi descrita em protocolo aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. O presente trabalho contou com a avaliação de dados de 10 voluntários sadios de ambos os sexos, aos quais foi administrado Canabidiol, na forma de solução oral, em dose única, com um copo de água mineral sem gás (200 mL).

Os voluntários permaneceram internados durante a realização do estudo em que foram realizadas coletas sanguíneas de acordo com o intervalo de tempo previsto para avaliar a curva de absorção oral. No dia do confinamento foi realizado exame de β -HCG para as mulheres e teste de drogas de abuso e álcool para todos os voluntários. Durante o confinamento os voluntários receberam dieta padronizada e periodicamente foram avaliados os sinais vitais para monitoramento de ocorrência de eventos adversos.

O produto à base de CBD foi administrado por via oral. Os sinais vitais foram avaliados para identificação de possíveis eventos adversos e as coletas sanguíneas foram feitas em tempos pré-determinados (00:00h, 00:30h, 02:00h, 04:00h, 06:00h, 08:00h, 12:00h e 120:00h), de modo a plotar a curva de absorção oral. As amostras plasmáticas foram processadas e o plasma foi separado. As amostras biológicas foram armazenadas à temperatura que permitisse seu congelamento e transferidas para a etapa Bioanalítica. A análise das amostras foi realizada de acordo com a técnica devidamente validada. A quantificação da concentração plasmática de Canabidiol foi obtida através da utilização do padrão interno e curva de calibração.

Estas amostras foram dosadas através de método bioanalítico validado, sendo avaliados os parâmetros: seletividade, precisão, exatidão, linearidade, efeito residual, efeito matriz e estabilidade em solução e matriz biológica. O analito e o padrão interno foram extraídos do plasma humano e analisados por UPLC-MS/MS.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A administração de CBD na forma farmacêutica solução oral, por via oral, demonstrou que o ativo foi bem tolerado após administração em voluntários adultos, saudáveis, ocorrendo poucos eventos adversos, os quais apresentaram baixa intensidade. Além disso, foi possível o acompanhamento clínico dos participantes da pesquisa durante todo o período em que ficaram internados sob supervisão médica, não havendo alterações significativas nos sinais vitais avaliados.

O método bioanalítico desenvolvido e validado por espectrometria de massas mostrou-se adequado para a mensuração das amostras, que foi controlada através de curvas de calibração e amostras de controle de qualidade, distribuídos nas corridas analíticas. O valor de $C_{máx}$ médio para os 10 voluntários avaliados foi mensurado em ng/mL e o $T_{máx}$ ocorreu entre 3 e 5 horas.

A partir dos resultados analíticos, foram determinados os valores experimentais de $C_{máx}$, $T_{máx}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} . Pode-se observar que as médias e medianas crescem e depois decrescem ao longo do tempo, refletindo o comportamento natural do fármaco no organismo referentes às fases de absorção até eliminação.

5 | CONCLUSÃO

A metodologia utilizada neste trabalho apresentou-se adequada para o objetivo proposto, demonstrando segurança na administração do CBD em adultos, não havendo observação clínica de efeito psicotrópico, nem alterações clinicamente significativas nos parâmetros fisiológicos avaliados.

6 | AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Indústria Farmacêutica Prati-Donaduzzi e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, *Campus* Ribeirão Preto, pelo apoio no projeto.

REFERÊNCIAS

BERGAMASCHI, M. M., et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. **Neuropsychopharmacology**, v.36, p.1219 - 1226, 2011.

BERGAMASCHI, M. M., et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. **Curr Drug Saf**, v.6, p. 237-249, 2011.

BLOCK, R. I., FARINPOUR, R. & SCHLECHTE, J. A. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. **Drug Alcohol Depend**, v.28, p. 121-128, 1991.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 27 de 17 de maio de 2012. “**Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.**” Diário Oficial da União, Brasília, 22 de maio de 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 09, 20 de fevereiro de 2015. “**Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil**”. Diário Oficial da União, Brasília, 20 de fevereiro de 2015.

CARLINI, E. A. & CUNHA, J. M. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. **J. Clin. Pharmacol**, v.21, p. 417-427, 1981.

CHAGAS, M. H. N.; et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.May, 2014.

CHAGAS, M. H. N; et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, 2014.

CONSROE, P., et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. **PharmacolBiochemBehav**, v.40 (3), p. 701-709, 1991.

CRIPPA, J A S; et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. **Neuropsychopharmacology** (New York), v.29, p.417 - 426, 2004.

CRIPPA, J. A. S.; et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. **Journal of Psychopharmacology** (Oxford), v.25, p.121 - 130, 2010.

CRIPPA, J. A. S.; et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.38, p.162 - 164, 2013.

CUNHA, J. M., et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**, v21 (3), p. 175-185, 1980.

DALTERIO, S. L., BARTKE, A. & MAYFIELD, D. Cannabinoids stimulate and inhibit testosterone production in vitro and in vivo. *Life Sci*, v.32, p. 605-612, 1983.

DALTERIO, S. L., et al. Perinatal cannabinoid exposure: effects on hepatic cytochrome P-450 and plasma protein levels in male mice. **Teratology**, v.33, p. 195-201, 1986.

ZUARDI, A. W., GUIMARAES, F. S. & MOREIRA, A. C. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. **Braz J Med Biol Res**, v.26, p. 213-217, 1993
Postnatal effects. Pharmacol Biochem Behav, v.20, p.115-123, 1984.

ZUARDI, A. W., et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. **J Clin Psychiatry**, v.56 (10), p. 485-491, 1995.

ZUARDI, A. W.; et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. **Journal of Psychopharmacology** (Oxford), v.20, p.683 - 686, 2006.

ZUARDI, A.W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide pectrum of action. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 30, p 271-280, 2008.

ZUARDI, A.; et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of**

Psychopharmacology (Oxford), v.23, p.979 - 983, 2009.

ZUARDI, A. W.; et al. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder.
Journal of Psychopharmacology (Oxford), v.24, p.135 - 137, 2010.

CROSSED CEREBELLAR DIASCHISIS IN A PATIENT WITH CORTICOBASAL SYNDROME IN THE NORTHEAST OF BRAZIL

Data de aceite: 14/01/2020

José Wagner Leonel Tavares Júnior

Universidade Federal Do Ceará- Serviço De
Neurologia
Fortaleza- Ceará

José Ibiapina Siqueira Neto

Universidade Federal Do Ceará- Serviço De
Neurologia
Fortaleza- Ceará

Gilberto Sousa Alves

Pós Graduação Em Psiquiatria Pela Universidade
Federal Do Rio De Janeiro-Rj

José Daniel Vieira De Castro

Universidade Federal Do Ceará- Serviço De
Radiologia
Fortaleza- Ceará

Pedro Braga Neto

Universidade Federal Do Ceará- Serviço De
Neurologia
Fortaleza- Ceará

Introduction: Corticobasal syndrome (CBS) is a complex neurodegenerative movement disorder associated with parkinsonism (variable tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability), dementia, oculomotor abnormalities, dysarthria, apraxia, cortical sensory loss, pyramidal signs, and alien limb syndrome (GONDIM et al., 2015). It can

be secondary to diverse histopathologies: corticobasal degeneration, other frontotemporal dementia, FTD-related tauopathies such as progressive supranuclear palsy, vascular dementia, and even Alzheimer's disease (REBEIZ; KOLODNY; RICHARDSON, 1967). It was first described in 1967 (INFELD, 1995). Crossed cerebellar diaschisis (CCD), first introduced by Monakow in 1914, refers to depression of blood flow and metabolism affecting a cerebellar hemisphere due to contralateral focal supratentorial lesion (INFELD, 1995; WIESENDANGER, 2006). We described a 64-year-old man with a progressive and asymmetric movement disorder in the Northeast of Brazil. **Case Report:** A 64-year-old man, presented a slow progressive involuntary movement disorder associated with rigidity in right arm that started a year ago. He also described difficult to support the body and walk. Upon neurological examination, he presented facial hypomimia, rigidity and bradykinesia in the upper right limb, postural instability. He walked in small steps. Initially, he performed brain magnetic resonance imaging, which revealed discrete left parietal atrophy (figure 1). A F-18 fluoro-d-glucose positron emission tomography / computed tomography (PET / CT) was performed, which revealed reduction in glycolytic metabolism in the anterior and posterior left parietal regions. As an additional finding, there

was reduction of right cerebellar metabolism (figures 2, A and B). **Discussion:** CBS is characterized by progressive asymmetric rigidity and apraxia with other findings reflecting cortical and basal ganglionic dysfunction (BOEVE; LANG; LITVAN, 2003; WENNING et al., 1998). The pattern of hypometabolism in corticobasal degeneration is contra-lateral posterior frontal/anterior parietal hypometabolism, which also involves the basal ganglia. Depending on the extent of tau deposition this can be hemispheric as in this case. FDG PET is a powerful imaging tool for differentiating idiopathic Parkinson's disease from Parkinson plus syndromes (AKDEMIR et al., 2014; HOSAKA et al., 2002). Crossed cerebellar diaschisis is thought to be caused by interruption of cortico-ponto-cerebellar tract with secondary deafferentation and a transneuronal metabolic depression of the contra-lateral cerebellar hemisphere (AGRAWAL et al., 2011). The present case typically describes a rare phenomenon in CBS (MARTI et al., 2015).

PALAVRAS-CHAVE: Corticobasal syndrome. Crossed cerebellar diaschisis. Apraxia.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, Kanhaiya Lal et al. Crossed cerebellar diaschisis on F-18 FDG PET/CT. **Indian journal of nuclear medicine: IJNM: the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India**, v. 26, n. 2, p. 102, 2011.

AKDEMIR, Ümit Özgür et al. Brain 18F-FDG PET imaging in the differential diagnosis of parkinsonism. **Clinical nuclear medicine**, v. 39, n. 3, p. e220-e226, 2014.

BOEVE, Bradley F.; LANG, Anthony E.; LITVAN, Irene. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 54, n. S5, p. S15-S19, 2003.

GONDIM, Francisco de Assis Aquino et al. Alien limb syndrome responsive to amantadine in a patient with corticobasal syndrome. **Tremor and Other Hyperkinetic Movements**, v. 5, p. 309, 2015.

HOSAKA, Kayo et al. Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration. **Journal of the neurological sciences**, v. 199, n. 1-2, p. 67-71, 2002.

INFELD, Bernard et al. Crossed cerebellar diaschisis and brain recovery after stroke. **Stroke**, v. 26, n. 1, p. 90-95, 1995.

MARTI, Alejandro. F-18 fluoro-d-glucose positron emission tomography/computed tomography in a patient with corticobasal degeneration. **Indian Journal of Nuclear Medicine: IJNM**, v. 30, n. 2, p. 185, 2015.

REBEIZ, J. J.; KOLODNY, E. H.; RICHARDSON, Jr EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. **Transactions of the American Neurological Association**, v. 92, p. 23-26, 1967.

WENNING, G. K. et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 64, n. 2, p. 184-189, 1998.

WIESENDANGER, Mario. Constantin von Monakow (1853–1930): a pioneer in interdisciplinary brain research and a humanist. **Comptes rendus biologiques**, v. 329, n. 5-6, p. 406-418, 2006.

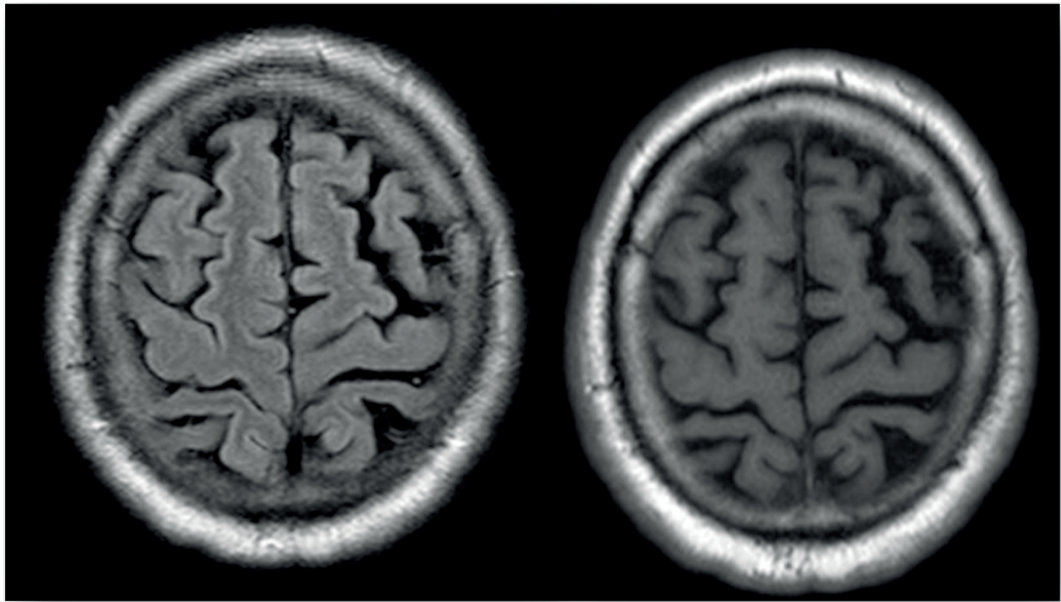


Figure 1: MRI of the Brain, FLAIR (A) and T1-weighted (B): asymmetric parietal atrophy, greater to the left.

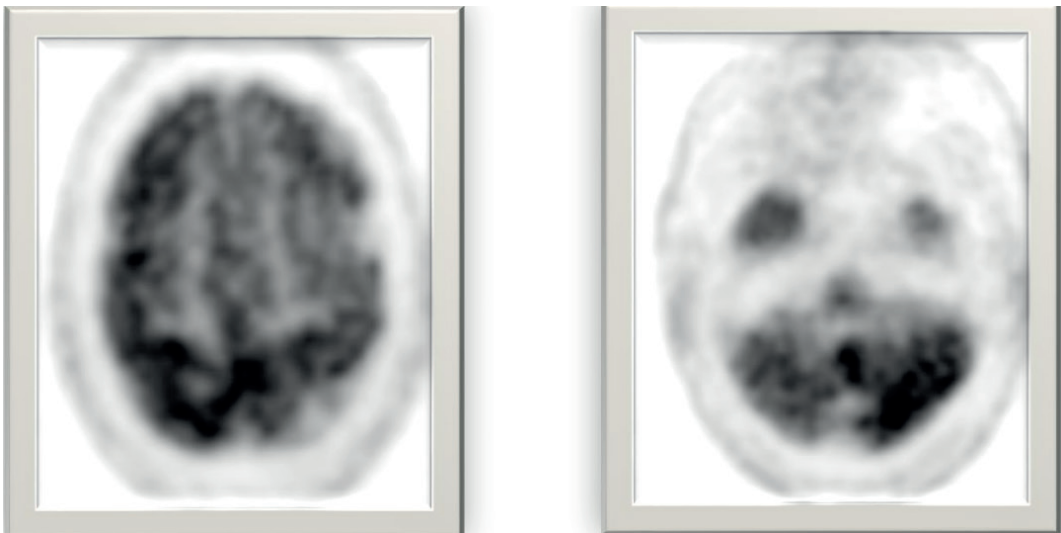


Figure 2: A: PET-FDG, axial image in the convexity, demonstrating hypometabolism of the left fronto-parietal cerebral cortex. B PET-FDG, axial image at cerebellum level demonstrating hypometabolism of the right cerebellar hemisphere.

DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY: RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

Data de aceite: 14/01/2020

Caio Augusto Carneiro da Costa

Faculdade de Medicina Nova Esperança
João Pessoa – PB

Nereu Alves Lacerda

Faculdade de Medicina Nova Esperança
João Pessoa – PB

Rodolpho Douglas Pimenta de Araújo

Faculdade de Medicina Nova Esperança
João Pessoa - PB

André Henrique Mororó Araújo

Faculdade de Medicina Nova Esperança
João Pessoa – PB

Gabriela Lacourt Rodrigues

Faculdade de Medicina Nova Esperança
João Pessoa – PB

Larissa Neves de Lucena

Unifacisa
Campina Grande – PB

Leonardo Meira de Carvalho

Faculdade de Medicina Nova Esperança
João Pessoa – PB

Lucas Germano Figueiredo Vieira

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – PB

Lucas Ferreira Lins

Centro Universitário de João Pessoa
João Pessoa - PB

Maria Eduarda de Oliveira Fernandes

Unipê Centro Universitário de João Pessoa
João Pessoa - PB

Mateus Santiago de Souza

Centro Universitário de João Pessoa
João Pessoa - PB

Wendell Duarte Xavier

Centro Universitário de João Pessoa
João Pessoa - PB

RESUMO: O presente trabalho trata-se de um relato de caso sobre demência dos corpos de Lewy (DCL) e sua sintomatologia relacionada a outros tipos de demência, seus tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, além de abordar o seu diagnóstico clínico. Conclui-se que há uma necessidade de mais estudos e pesquisas por se tratar de uma síndrome de implicações importantes.

PALAVRAS CHAVE: sintomatologia, lewy, demencia.

DEMENTIA WITH LEWY BODIES: CASE REPORT AND DISCUSSION

ABSTRACT: The present work is a case report about the Lewy body dementia (LBD) and its symptoms related to other types of dementia, its pharmacological and non-pharmacological treatments, besides addressing the clinical diagnosis. In conclusion, there is a need for more studies and researches since it is a syndrome of

important implications.

KEYWORDS: symptomatology, lewy, dementia.

INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome clínica que afeta a vida do paciente e que possui características neurodegenerativas que envolvem o cognitivo humano. A demência dos corpos de Lewy (DCL) hoje é considerada a segunda causa de demência degenerativa, atrás apenas da doença de Alzheimer, com representação de 20% nos acometidos, com maior prevalência em pacientes acima dos 65 anos de idade (Parmera & Nitrini, 2015).

As características clínicas são os déficits cognitivos flutuantes, as alucinações visuais bem detalhadas, que diferenciam da Doença de Alzheimer, sintomas parkinsonianos e parassonias do sono REM. Duas das manifestações acima são necessárias para se ter o diagnóstico de DCL provável (Tavares & Azeredo, 2003).

Por ser uma doença que cursa com um declínio cognitivo, a DCL interfere de forma significativa na capacidade funcional do indivíduo. A atenção, as funções cognitivas e as habilidades visuoespaciais são os domínios mais comprometidos nas fases iniciais, com relativa preservação da memória. Os pacientes com DCL costumam apresentar, ainda, episódios de quedas ou síncope (Caramelli, & Barbosa, 2002).

Uma das abordagens para avaliar a perda cognitiva é a realização do Mini Exame do Estado Mental (MEEM). O fenótipo clínico da DCL têm um grande impacto na qualidade de vida do paciente e do seu cuidador, causando, assim, em alguns casos, sintomas depressivos. O tratamento para a DCL é feito através de farmacoterapia, de acordo com os sintomas que o paciente apresente, e através de abordagens não farmacológicas (Tavares & Azeredo, 2003).

Este artigo vem abordar as características gerais da doença de corpos de Lewy, suas consequências e a terapia.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 67 anos, com instabilidade progressiva da marcha, disfagia e disartria. Portador de depressão crônica, usando Mirtazapina e Alprazolam. O exame físico inicial (05/2016) mostrou hipomímia facial e hipofonia. A ressonância magnética do encéfalo com espectroscopia mostrou aumento do espaço subaracnóideo. O paciente evoluiu com ataxia cerebelar associada à disfagia e com disartria graves, levando à hospitalização com impregnação neuroléptica grave após fazer uso de quetiapina, a fim de reduzir as alucinações visuais. O mesmo havia

sido submetido à gastrostomia. Com base nos dados clínicos, demência com corpos de Lewy (DLB) foi o diagnóstico inferido. O paciente evoluiu com disfasia motora, desorientação espaço-temporal, alucinações visuais recorrentes, fraqueza muscular nos quatro membros e hipertonia plástica global. O Mini Exame do Estado Mental de Folstein diminuiu de 25 pontos (05/2016) para 15 pontos (01/2018). Atualmente, ele apresenta tetraparesia espástica (membros superiores:estágio III; membros inferiores: estágio 0), paralisia dos 9º e 10º nervos cranianos e desorientação total do tempo e do espaço. Ele está em tratamento com lamotrigina, donepezil e pregabalina.

DISCUSSÃO

Em estudos realizados em diversos centros de pesquisa, a demência com corpos de Lewy (DCL) foi a terceira causa mais freqüente de demência em corpos autopsiados. Clinicamente, caracteriza-se com um quadro de demência em que se manifestam a flutuação dos déficits cognitivos em questão de minutos ou horas, alucinações visuais bem detalhadas, vívidas e recorrentes e sintomas parkinsonianos, geralmente do tipo rígido-acinéticos, de distribuição simétrica. São necessárias duas das manifestações acima descritas para o diagnóstico de DCL provável (Caramelli & Barbosa, 2002).

Por ser uma patologia comum dentro das demências, faz-se necessário o estudo detalhado dessa patologia com suas características clínicas. O declínio cognitivo na DCL é progressivo e interfere na capacidade funcional do indivíduo (funções executivas, capacidade de resolução de problemas e atividades de vida diária). A atenção, as funções executivas e as habilidades visuoespaciais são os domínios cognitivos mais comprometidos nas fases iniciais, com relativa preservação da memória. Este é talvez o de maior relevância para o diagnóstico diferencial com a DA (Caramelli & Barbosa, 2002).

Com o avanço da doença, todavia, tais diferenças podem não ser evidenciadas como antes, prejudicando a diferenciação com outras demências. Além do diagnóstico diferencial com a DA, condições como delirium e demência vascular, que podem cursar com flutuações, devem ser excluídas (Caramelli & Barbosa, 2002).

É comum os pacientes com DCL apresentarem episódios frequentes de quedas ou síncope. A resposta dos sintomas parkinsonianos (rigidez e acinesia) à levodopa, diferentemente do que ocorre na doença de Parkinson idiopática, é usualmente pobre na DCL. Outro aspecto importante é a hipersensibilidade ao uso de neurolépticos, que agravam os sintomas de parkinsonismo, muitas vezes sem melhora dos sintomas psicóticos (Caramelli & Barbosa, 2002).

O diagnóstico de demência de corpos de Lewy deve ser feito através da análise da sintomatologia e dos exames complementares. As características que mais se

sobressaem são um quadro de declínio cognitivo progressivo e flutuante, sintomas extrapiramidais e alucinações visuais, essas sendo um diferencial para afastar outras demências, como as vasculares e o Alzheimer, quando ocorrem no início da doença (Parmera & Nitrini, 2015)

Em relação aos sintomas mais comuns ao Parkinson, temos a bradicinesia, rigidez, hipomimia e, menos comumente, os tremores de repouso. Há estudos que apontam que a demência deve anteceder ou suceder em um ano os sintomas parkinsonianos, para estar configurada a DCL, porém, a praticidade desse estudo ainda não está totalmente comprovada (Parmera & Nitrini, 2015)

Segundo o Consenso proposto em 1996, o diagnóstico da DCL pode ser provável ou possível, de acordo com os critérios propostos, sendo definitivo com o estudo anatomopatológico *post-mortem*. Dentre tais critérios, o declínio progressivo das funções cognitivas que interfira nas funções de vida diárias do paciente é uma exigência primordial para se aventar uma hipótese diagnóstica, muito embora o acometimento da memória possa não ocorrer nos estágios iniciais da doença (Tavares & Azeredo, 2003).

Flutuações das capacidades cognitivas, com variações pronunciadas da atenção e da vigilância; alucinações visuais recorrentes que são tipicamente bem formadas e detalhadas e o parkinsonismo espontâneo são outros critérios, sendo necessários dois acima para o diagnóstico da doença provável e um para o diagnóstico de doença possível (Tavares & Azeredo, 2003).

Além de tais achados clínicos, há outras características que apoiam o diagnóstico, tais como: quedas repetidas, síncope, perdas transitórias de consciência, sensibilidade aos neurolépticos, ilusões sistematizadas, alucinações em outras modalidades. O diagnóstico da DCL é menos comum na presença de: doença isquêmica evidente através de sinais neurológicos focais ou por evidências em neuroimagem e evidência no exame físico de outra doença sistêmica ou neurológica que justifique o quadro (Tavares & Azeredo, 2003).

No que diz respeito aos exames de imagem complementares que irão subsidiar a investigação clínica, a neuroimagem funcional pode ajudar no diagnóstico. O SPECT e o PET cerebral demonstram alteração de perfusão ou do metabolismo em regiões parietais posteriores e occipitais (Parmera & Nitrini, 2015).

Nos exames complementares anatomopatológicos, encontraremos os corpúsculos de Lewy, inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas hialinas, geralmente no córtex cerebral e no tronco encefálico. O distúrbio do sono REM, presente em alguns pacientes, está correlacionado a alfa-sinucleinopatias e não somente à DCL (Parmera & Nitrini, 2015).

O tratamento para a demência dos corpos de lewy pode ser farmacológico ou não farmacológico. O uso da farmacoterapia visa amenizar os sintomas do

paciente, sendo a base do tratamento os inibidores da colinesterase, como o donezepil e a rivastigmina. Além da farmacologia, há estudos sobre abordagens não farmacológicas, como exercícios físicos e treinamento cognitivo realizados para a Doença de Parkinson, os quais possuem um potencial terapêutico para doenças neurodegenerativas, como a DCL (de Anacleto Corpo & Liberali, 2015).

Na DCL, os sintomas cognitivos antecedem os sintomas motores parkinsonianos (Camara, *et al.*, 2009). Há inúmeros estudos que comprovam a instalação dos déficits cognitivos antes dos déficits motores, podendo aqueles ser os responsáveis pelo declínio da mobilidade e pela inatividade do paciente. A perda de tais funções, sem uma abordagem multiprofissional direcionada, pode ser determinante para a péssima qualidade de vida e do sofrimento para o paciente. Vale salientar que, no consenso de 1996 sobre a DLC, as quedas repetidas são um dos principais sintomas do diagnóstico diferencial das demais demências (de Anacleto Corpo & Liberali, 2015).

É, portanto, a fisioterapia que trará uma melhoria no desempenho funcional dos pacientes, proporcionando-lhes alguma independência, dentro do possível, e melhorando assim a sua qualidade de vida e a da de quem os cuida (de Anacleto Corpo & Liberali, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à relevância quantitativa de casos de DCL na totalidade das demências, à importância de suas complicações e às semelhanças sintomatológicas em relação a outros tipos demenciais, é imprescindível o estudo e a pesquisa, com condutas aplicadas, a respeito do assunto abordado, para que se faça um diagnóstico preciso da doença em questão, além da ampliação do conhecimento em torno do tema.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Fourth ed. Washington (DC): **American Psychiatric Association**; p. 143-7, 1994.
2. CAMELLIA, Paulo; BARBOSAB, Maira Tonidandel. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? How to diagnose the four most frequent causes of dementia?. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 24, n. Supl I, p. 7-10, 2002.
3. CAMELLI, P; NITRINI, R. **Conduta diagnóstica em demência**. In: Forlenza OV, Almeida OP, editors. *Depressão e Demência no Idoso*. São Paulo: Lemos Editorial, p. 107-20, 1997.
4. CHAVES, MLF. **Diagnóstico diferencial das doenças demenciais**. In: Forlenza OV, Caramelli P, editors. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo: Atheneu; p. 81-104, 2000.
5. DE ANACLETO CORPO, Viviane; LIBERALI, Rafaela. Atuação da fisioterapia na demência por Corpúsculos de Lewy—uma revisão bibliográfica. **Revista Kairós: Gerontologia**, v. 18, n. 4, p. 389-404, 2015.

6. FOLSTEIN, MF; FOLSTEIN, SE; MCHUGH, PR. 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**;12:189-98, 1975.
7. HERRERA, E; CARAMELLI, P; NITRINI, R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, Estado de São Paulo, Brasil. **Rev Psiquiatr Clin**; 25:70-3, 1998.
8. KERTESZ, A; MOHS, RC. Cognition. In: Gauthier S, editor. **Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease**. 2nd ed. Londres: Martin Dunitz; p.179-96, 2001.
9. KNOPMAN, DS; DEKOSKY, ST; CUMMINGS, JL; CHANCE, JM; FILIS, S. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). **Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology**. *Neurology*;56:1143-53, 2001.
10. NITRINI, R; LEFÉVRE, B; MATHIAS, S; CARAMELLI, P; CARRILHO, PE; SAUAIA, N, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arq Neuropsiquiatr** ;52:457-65, 1994.
11. PARMERA, Jacy Bezerra; NITRINI, Ricardo. **Demências: da investigação ao diagnóstico**. *Revista de Medicina*, v. 94, n. 3, p. 179-184, 2015.
12. PFEFFER, RI; KUROSAKI, TT; HARRAH, CH; CHANCE, JM; FILIS, S. Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol**; 37:323-9, 1982.
13. TAVARES, Almir. AZEREDO, Camilo. Demência com corpos de Lewy: uma revisão para o psiquiatra. **Rev. Psiq. Clín.** 30 (1):29-34, 2003.
14. VELAYUDHAN, Latha et al. New therapeutic strategies for Lewy body dementias. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 17, n. 9, p. 68, 2017.

DISTÚRBO DO SONO EM UM CASO DE DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

Data de aceite: 14/01/2020

Valéria Figueiredo Fraga

Clínica Médica de Doenças Crônicas

Porto Alegre – RS

<http://lattes.cnpq.br/1867313953082998>

Heitor Constantino Gomes Fraga

Clínica Médica de Doenças Crônicas

Porto Alegre – RS

RESUMO: O presente trabalho tem como objetivo discutir aspectos neuropsicológicos observados em pacientes com declínio cognitivo. O caso descrito no estudo refere-se a um paciente que iniciou há cerca de um ano alterações comportamentais e declínio gradual da memória recente, associado a fadiga e sonolência diária excessiva. Seu teste cognitivo e inventário neuropsiquiátrico mostraram disfunção executiva moderada, com necessidade de ajuda nas atividades da vida diária, comprometimento da linguagem, comprometimento recente da memória, desorientação visuoespacial e distúrbios comportamentais.

PALAVRAS-CHAVE: demências, cognição, neuropsicologia

FRONTOTEMPORAL DEMENTIA

ABSTRACT: This article aims to discuss neuropsychological aspects in patients with cognitive impairment. The case described in the study refers to a 51-year-old patient, previously healthy, who started about a year ago with behavioral changes and gradual decline in recent memory, associated with fatigue and excessive daily sleepiness. His cognitive testing and neuropsychiatric inventory showed moderate executive dysfunction, with a need for help in activities of daily life, language impairment, recent memory impairment, visuospatial disorientation, behavioral and mood disorders.

KEYWORDS: dementia, cognition, neuropsychology

1 | INTRODUÇÃO

A demência frontotemporal corresponde a um conjunto de síndromes demenciais que têm em comum alterações de personalidade, comportamento e linguagem como características clínicas predominantes. O aparecimento desta patologia ocorre muitas vezes em idades mais precoces (antes dos 65 anos, competindo na prevalência da doença de Alzheimer nessa faixa etária). Os distúrbios do sono são comuns nesses pacientes, geralmente

SLEEP DISTURBANCE IN A CASE OF

com sono severamente fragmentado, resultando em problemas comportamentais e sonolência diária excessiva; mas, diferentemente de outras formas de demência, como as sinucleinopatias (Lewi, Parkinson), o distúrbio comportamental do sono REM é mais raro. O caso descrito no estudo refere-se a um paciente de 51 anos, previamente saudável, que iniciou há cerca de um ano alterações comportamentais e declínio gradual da memória recente, associado a fadiga e sonolência diária excessiva. Seu teste cognitivo e inventário neuropsiquiátrico mostraram disfunção executiva moderada, com necessidade de ajuda nas atividades da vida diária, comprometimento da linguagem, comprometimento recente da memória, desorientação visuoespacial, distúrbios comportamentais e de humor, irritabilidade, apatia, repercussões na capacidade de trabalhar. Neste artigo salienta-se o papel da avaliação neuropsicológica em conjunto com a atuação dos demais profissionais, auxiliando na investigação do caso através da avaliação com o uso de instrumentos psicométricos e do trabalho em equipe multidisciplinar.

2 | APRESENTAÇÃO DO CASO

O presente caso refere-se ao paciente de 51 anos, anteriormente saudável, que iniciou cerca de um ano com alterações comportamentais, personalidade e piora gradual da memória recente, associada a fadiga e sonolência diária excessiva. No período, parentes relataram aumento de apetite e peso. Seu teste cognitivo e inventário neuropsiquiátrico mostraram disfunção executiva moderada, com necessidade de ajuda para AVD, comprometimento da linguagem (fala não fluente, taquilalia), comprometimento recente da memória, desorientação visuoespacial, distúrbios comportamentais e de humor, irritabilidade, apatia, afetando sua capacidade de trabalho. Os exames complementares RME, SPECT, PSG, triagem laboratorial, exame clínico e neurológico foram compatíveis com a suspeita clínica de demência fronto-temporal e apneia obstrutiva do sono grave. Em relação à evolução clínica do paciente, as visitas de acompanhamento mostraram piora comportamental com episódios de agressividade, irritabilidade e alterações de personalidade. Segundo o relato da esposa, a paciente A. W. permaneceu com apetite aumentado, recusou-se a tomar um banho e seguir o tratamento prescrito para apneia obstrutiva do sono (CPAP). Após 1 ano, um novo exame Spect mostrou um acentuado agravamento da perfusão nas regiões fronto-temporais. O paciente encontrava-se em atendimento psiquiátrico, que indicou tratamento com antipsicóticos e posteriormente apresentou relato de incapacidade para a aposentadoria, sendo institucionalizado por sua esposa.

3 | AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NAS DEMÊNCIAS

Entre os quadros clínicos mais comuns decorrentes do envelhecimento, temos a doença de Alzheimer, a demência Fronto-temporal, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demências mistas (vascular com Alzheimer), a doença de Parkinson e a Depressão. Sabe-se que a doença de Alzheimer cresce a cada ano devido ao envelhecimento populacional, e é responsável por mais da metade dos casos de demência, resultando em incapacidade precoce e em um custo social e familiar elevado. A demência fronto-temporal, diferente da doença de Alzheimer, tem seus efeitos principalmente no comportamento, enquanto as outras formas de demência são mais destrutivas à memória.

A Demência frontotemporal é um quadro clínico também conhecido como DFT, caracterizado por alterações significativas na personalidade e no comportamento. Observa-se que a linguagem é afetada, podendo ocorrer dificuldades na compreensão verbal. Quando o quadro de DFT é leve, pode haver prejuízo apenas na tomada de decisões e em tarefas de aprendizagem reversa, sendo que o paciente pode apresentar resultados normais em ampla bateria de testes de memória e de funções executivas, como memória de reconhecimento, memória de trabalho, planejamento e controle do foco da atenção (Teixeira-Jr & Salgado, 2006) Quanto ao comportamento, podem ser observados isolamento social, apatia, perda de crítica, desinibição, impulsividade, irritabilidade, inflexibilidade mental e sinais de descuido da higiene pessoal. Importante considerar que estes sintomas podem ser anteriores as alterações intelectuais, de modo que alguns testes neuropsicológicos e de rastreio podem estar normais inicialmente.

Importante salientar que nas últimas décadas ocorreu um aumento das pesquisas relacionadas com a avaliação neuropsicológica no Brasil, conforme salientam Ramos e Hamdan (2016). De acordo com os dados encontrados na pesquisa dos autores supracitados, entre os instrumentos mais utilizados para avaliação neuropsicológica no Brasil estão o MMSE (Mini-mental State Examination), WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), Verbal Fluency Test e WCST (Wisconsin Card Sorting test). Também são utilizados o Teste do Desenho do Relógio, o Questionário de atividades funcionais e a EDG (Escala para Depressão Geriátrica) para compor a bateria de testes utilizada com idosos. O Mini-exame do estado mental (MMSE) inclui itens variados que possibilitam uma avaliação rápida da atenção, memória, orientação temporal e espacial, linguagem e cálculo, sendo utilizado de maneira introdutória para posterior avaliação mais detalhada. O mini exame do estado mental é o teste de rastreio e triagem mais utilizado no mundo. Ele apresenta limitações, por isso é utilizado apenas inicialmente e depois complementado com outras escalas para investigar a dimensão cognitiva do paciente. O Teste do Relógio também é um

teste utilizado para uma triagem cognitiva inicial, avaliando a função viso-espacial e a função executiva, sendo que sua aplicação é rápida e pode ser aplicado antes de realizar os instrumentos mais extensos (Montiel, Cecato, Bartholomeu, Martinelli, 2014). O avaliador solicita ao paciente que desenhe o mostrador de relógio com os ponteiros indicando um determinado horário. Outra escala que pode ser utilizada é a Escala de CDR (Escore clínico da demência) que tem como objetivo avaliar a cognição e o comportamento, bem como avaliar a influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar atividades da vida diária. Este instrumento é dividido em categorias: memória, orientação, juízo e resolução de problemas, assuntos comunitários, atividades domésticas, hobbies e cuidado pessoal. Este é um instrumento útil para avaliar o estado evolutivo da demência (Montaño & Ramos, 2005). Após a triagem inicial, temos as baterias neuropsicológicas, como as Escalas Wechsler de Inteligência. Elas são compostas por subtestes que envolvem os itens: vocabulário, semelhanças, aritmética, memória de dígitos, informação, compreensão, sequências de letras e números, gravuras, códigos, cubos, matrizes, disposição de gravuras, pesquisa de símbolos e composição de objetos. O WAIS-III possui parâmetros psicométricos adequados e é recomendado para avaliação de habilidades cognitivas de adultos brasileiros, sendo amplamente aplicado em avaliação neuropsicológica. Trata-se de um teste bastante completo e de grande valor para ser realizado com o público idoso, pois avalia as funções cognitivas específicas em cada subteste (Nascimento, 2005). A habilidade de fluência verbal, de acordo com Mallooy-Diniz et al. (2009) relaciona-se com a capacidade de produzir um volume adequado de palavras diante de condições restritas de busca. Desta maneira, é avaliado se há um discurso fluente. Para a aplicação, requer uma folha para registro das palavras e um cronômetro para controle do tempo de execução. É dividido em Fluência Verbal Fonêmica e Fluência Verbal Semântica. O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) avalia o raciocínio abstrato, a capacidade de gerar estratégias de solução de problemas, com base no feedback do examinador, em resposta a condições de estimulação mutáveis (Mallooy-Diniz et al., 2009). O WCST com 128 cartas é composta por quatro cartas-chave, dois baralhos idênticos de cartas-resposta, com 64 cartas cada, classificadas conforme as categorias cor, forma e número. O paciente é instruído a associar cada carta consecutiva do baralho a qualquer das quatro cartas-estímulo com a qual ele pensa que ela combina. É dito se a resposta está certa ou errada, porém não o princípio de classificação/categoria. Considerando que pacientes nos estágios iniciais da demência já podem apresentar alterações no desempenho das atividades de vida diária (AVDs), este também é um aspecto importante a ser avaliado. O desempenho dos idosos nas AVDs pode ser avaliado pelos instrumentos Índice de Katz (IK), de Lawton-Brody (ILB), Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (IP), Índice de Barthel e o ADCS-ADL (Activities

of Daily Living).

A avaliação das funções executivas se refere a uma classe de atividades que capacitam o indivíduo ao desempenho de ações voluntárias altamente sofisticadas. É o conjunto dos processos responsáveis por focalizar, direcionar, gerenciar e integrar as funções cognitivas, emoções e comportamentos, com o objetivo de realizar tarefas simples de rotina e de solução de problemas. As funções executivas são fundamentais para a adaptação e para a vida civilizada, permitem ao indivíduo refletir sobre si mesmo, suas habilidades, potencialidades e fraquezas, estabelecer uma sequência comportamental ligando objetivo a método e pensar a respeito do impacto das próprias ações. Dentre os testes de avaliação do funcionamento executivo, os mais investigados são os testes do desenho do relógio e de fluência verbal. É indicado também que sejam utilizados o Teste de Classificação de cartas (WCST), Teste de Stroop, Teste de Torres de Londres e o Teste das Trilhas. A entrevista clínica, a observação comportamental e as escalas de avaliação fornecem informações sobre o impacto de prejuízos no cotidiano do paciente.

Os distúrbios de sono mais encontrados são a insônia, a apneia obstrutiva do sono e a síndrome das pernas inquietas. De acordo com a literatura médica, a apnéia obstrutiva do sono caracteriza-se pela obstrução da via aérea no nível da garganta durante o sono, levando a uma parada da respiração, que dura em média 20 segundos. Após esta parada, a pessoa acorda, emitindo um ronco muito barulhento. A apnéia obstrutiva do sono pode ocorrer várias vezes durante a noite, havendo pessoas que apresentam uma a cada um ou dois minutos. Salienta-se que a avaliação neuropsicológica no caso de distúrbios do sono pode ser importante para verificar se o tratamento recebido pelo paciente através do médico está surtindo um efeito adequado em termos de cognição.

4 | DISCUSSÃO

Dois aspectos principais devem ser enfatizados no presente caso. Em primeiro lugar, o diagnóstico diferencial de DFT com transtornos psiquiátricos a partir da meia-idade; porque sabemos que essa forma de demência (prevalência de 5 a 15% entre todas as formas de demência) começa com alterações predominantemente comportamentais e de personalidade, que modificam o próprio eu do indivíduo e que esses sintomas podem não ser bem avaliados no contexto de uma avaliação com testes que avaliam cognição. Portanto, é importante incluir outros testes que avaliam funções executivas, atenção, habilidades visuais e construtivas (teste de Stroop, teste de pistas, Cerad, TDR, Wais-III, seleção de letras de Wisconsin, inventário neuropsiquiátrico etc.). Outro aspecto importante é a associação com a respiração perturbada do sono (AOS), que, em nossa opinião, deve ser melhor estudada em

estudos futuros, pois potencializa os sintomas, piorando ainda mais a qualidade de vida desses pacientes. Considera-se ainda o estresse de cuidadores e familiares com risco aumentado de complicações frequentemente fatais devido ao uso frequente de medicamentos com maior potencial de sedação nesses pacientes.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do relato deste caso que foi discutido em equipe multidisciplinar, salienta-se a importância da avaliação neuropsicológica como instrumento de auxílio ao diagnóstico, particularmente ao diagnóstico diferencial, bem como a importância de que os psicólogos estejam cientes em sua formação da importância que o conhecimento em neuropsicologia oferece para a prática dos psicólogos clínicos, tendo em vista que as manifestações de transtornos neurocognitivos podem ser facilmente confundidos com características de personalidade, devido ao fato de as alterações presentes em alguns transtornos serem predominantemente comportamentais, como no caso da demência frontotemporal.

O exame neuropsicológico oferece uma extensão e refinamento da observação clínica, articulando conhecimentos tanto da medicina quanto da psicologia, sendo uma ferramenta de grande valor para uma avaliação detalhada e minuciosa.

REFERÊNCIAS

- Malloy-Diniz, L. F., Fuentes, D., Mattos, P., & Abreu, N. (2009). Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre, RS: Artmed.
- Montiel, J. M., Cecato, J. F., Bartholomeu, D., & Martinelli, J. E. (2014). Testes do desenho do relógio e de fluência verbal: contribuição diagnóstica para o Alzheimer. *Psicologia: teoria e prática*, 16(1), 169-180.
- Nascimento, E. (2005). WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos-manual técnico. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo.
- Ramos, A. A., & Hamdan, A. C. (2016). O crescimento da avaliação neuropsicológica no Brasil: uma revisão sistemática. *Psicologia: Ciência e Profissão*, 36(2), 471-485.
- Teixeira-Jr, A. L., & Salgado, J. V. (2006). Demência fronto-temporal: aspectos clínicos e terapêuticos. *Revista de Psiquiatria RS*, 69-76.

EFFECTS OF ANTIPILEPTIC DRUGS ON SPREADING DEPRESSION IN THE CHICK RETINA: IMPLICATIONS FOR MIGRAINE PROPHYLAXIS

Data de aceite: 14/01/2020

João Baptista Mascarenhas de Moraes Neto

Lab. Neurobiologia do Desenvolvimento, IBCCF,
UFRJ

Lab. Fronteiras em Neurociências, ICB, UFRJ

Hiss Martins- Ferreira

Lab. Neurobiologia do Desenvolvimento, IBCCF,
UFRJ

Jean Cristopher Houzel

Lab. Fronteiras em Neurociências, ICB, UFRJ

Lenny Abreu Cavalcante

Lab. Neurobiologia do Desenvolvimento, IBCCF,
UFRJ

Gilmar da Silva Aleixo

Fac. Medicina. UFRJ / Macaé.

Arthur Ferrer Melo

Fac. Medicina. UFRJ / Macaé.

Eduardo Fonseca

Fac. Medicina. UFRJ / Macaé.

ABSTRACT: Background: The Spreading Depression (SD) is an answer of the nervous tissue to a different type of local stimulus. It was described initially in the cortex of anesthetized rabbit and characterizes by a depression of the spontaneous electric and provoked activity, which initiate in the stimulated point and propagates, at the rate of 3.0-5.0 mm.min⁻¹, for adjacent regions of the cerebral cortex. The eletrocorticographyc

period of activity depression belongs to 2-5 min and the re-establishment of the normal activity occurs in 15-20 min after the beginning of the reaction. The gear of this wave does not respect the limits of different vascular territories in the cortex and neither citoarchitectural differences nor functional differences. The knolled of this phenomenon is fundamental for the correct knowledge and treatment migraine (MG). Methods: In the present study, we analyze the effects of antiepileptic drugs (AED), also used in migraine (MG) prophylaxis, on the spreading depression (SD) in isolated retina of chick' (Gallus gallus domesicus). We studied five drugs with proven effect on the modulation of GABAergic transmission: Topiramate (TP), Valproate semisodium (VS), Gabapentin (GP), Lamotrigine (LT) and Levetiracetam (LV). Chicks' retinas were kept at 30-31°C in superfusion chamber, with a flow of 1,0 – 1,8 ml/min. of a Ringer's reference solution, and the reaction was evoked by mechanical and chemical stimulus, every 15 minutes. Using this model, we first measured the speed (mm/min.), the amplitude (mV), the deflagration threshold (after chemical stimulus with KCl-) and the absolute refractory period (sec.) of the SD, with and without the drugs used in the study. Subsequently, the speed and amplitude parameters, also with and without the drugs in study, were analyzed in an in vivo model. In

addition, the GABA-transaminase enzyme (GABA-T) activity was determined, with and without the drugs in study. Analysis of variance was used to determine the activity of GABA-transaminase (GABA-T). Results: We verified that all the drugs, particularly Topiramate (TP), reduce the speed and amplitude in a dose-dependent and reversed manner, in vitro as well as in vivo. All the drugs also increase, in a reversible form, the deflagration threshold for the SD, after chemical stimulus with KC-, in specific concentrations. It was also verified, that all the drugs increase, in a reversible form, the absolute refractory period. Topiramate (TP) was considered the most effective drug in the context of the proposed parameters. Levetiracetam (LV), in spite of its sui generis mechanism of action, was considered the less effective drug. The enzyme GABA-transaminase (GABA-T) displayed slight decrease activity, in the presence of Topiramate (TP), Valproate semisodium (VS) and Gabapentin (GP).

KEYWORDS: Migraine, Spreading Depression, Antiepileptic drugs, Neuropharmacology, Retina

CONCLUSIONS

These results reinforce the notion that SD is a subjacent and relevant factor for the pathophysiology of migraine (MG), the treatment of this pathology must emphasize the use of antiepileptic drugs (AED), in special Topiramate (TP).

Antiepileptic drugs, and more especially Topiramate, can significantly affect both the threshold and the propagation of SD in a dose-dependent manner. Our results reinforce the notion that SD may underlie the physiopathology of migraine and that, although further investigations on cortical SD are needed, our model may be a useful tool for the test of new prophylactic drugs.

Cortical spreading depression was first described in 1943 by the Brazilian neurophysiologist Aristides Leão, during his PhD fellowship in physiology at Harvard University. In 1944, Leão published a paper entitled "Spreading depression of activity in the cerebral cortex", subsequently known internationally as Leão's spreading depression (Leão, 1944a).

Several studies indicate that spreading depression (SD) is fundamentally related to seizures marches and to aura of classical migraine. Others more recent studies, moreover call attention to its possible relevance in clinical disturbance associated with brain ischemia, trauma and hypoglycemia (Avoli and cols., 1991; Strong and cols., 2002). However, studies concerning the effect of antiepileptic drugs (AED) on the reaction are scarce. The importance of such studies was first shown by Woodbury (Woodbury, D.M., 1978) who pointed out their interest not only in terms of developing a model for evaluation of antiepileptic drugs but also in terms of their heuristic value in SD.

SD is defined as a slowly moving depression of cortical activity, is characterized

by a transient, slowly propagating depression of electroencephalographic activity (EEG), a marked reduction of the sensory and other evoked potentials, a negative slow potential change, a rise in tissue electrical impedance and some translocations of ion and water between the intra and extracellular compartments. Typically propagated at 2-3 mm per minute and, if conditions are appropriate and uniform in surrounding cortex, it proceeds in all directions from the point of origin (Do Carmo, R.J. and Martins-Ferreira, H., 1984; Hansen, A.J. and Olsen, C.E., 1980; Mori, S., Miller, W.H. and Tomita, T., 1976 ; Nicholson, C., Bruggencate, G., Stockle, H. And Steinberg R., 1978; Marshall, 1959). The propagation of the Leão's wave does not respect the limits of different vascular territories in the cortex, neither different citoarchitectural nor functional variances of the cortex (Somjen, 2001; Gorji, 2001).

The fact that a lot of animal species are susceptible to SD may have a significance explained by the phylogenetic conservation of the phenomenon (Bûres, 1974). This considerations, in addition to the other characteristics of the phenomenon; allow us to considerate the SD as a property inherent of the nervous system.

The main characteristics of spreading depression (SD) are a decrease of spontaneous electrical activity, slow negative potential changes, trans membrane ion translocations and an increase in tissue lactate (Leão, 1947; Martins-Ferreira, H. 1994).

The velocity of propagation has been measured and some physical and chemical factors underlying the spread of the electrophysiological depression have been identified however, some experimental studies have shown outstanding local reversible features of SD: 1. Decrease of "spontaneous" and evoked electrical cortical responses; 2. Extracellular negative slow-voltage variations (SVV); 3. Overflow of K⁺ into the extracellular space concomitant with depletion of Ca²⁺ and 4. Increase of intracellular Na⁺, Cl⁻ and water (Kaig & Nicholson, 1978; Lauritzen, 1978; Leão, 1987; Van Harreveld, 1959; Vysckocil e cols. 1972).

The first hypothesis of the mechanism of propagation of SD was made by B. Grafstein in 1956 who postulate that the liberation of K⁺ from cortical neurons as a result of intense activity or some other humoral or traumatic stimuli caused an increase of these ions in the extracellular space sufficient to depolarize adjacent neurons which, being thus stimulated to activity liberated a further quantity of potassium (Grafstein, 1963). In 1959, Van Harreveld suggests the glutamaergic hypothesis of propagation of SD. When applied for a short time, L-glutamate may trigger light scattering areas but there is no limit between excitatory and toxic effects (Van Harreveld and Fifková, 1970). This fact have been recently re-examined by Scheller e cols. in 1993 (Scheller and cols., 1993) using a microdialysis technique to measure amino acids release during cortical SD in anesthetized rats. Based on their observations and on literature on NMDA receptors, they concluded that glutamate release has indeed occurred in

the site where KCl- elicited the SD but, on the other regions of the cortex, it has indeed occurred but could not be detected by the technique employed (Scheller and cols.,1993).

Retinal spreading depression is a very useful model for this phenomenon, has been extensively studied in terms of its optical, electrical and mechanical components. Ionic changes in the extracellular microenvironment have also been assessed and chemical substances liberated from tissue have been detected (Gouras, P, 1958; Martins-Ferreira, H.1962).

Two conspicuous characteristics make the avian retina in vitro a preparation of choice for experimental studies of the basic aspects of SD: 1. the anatomical localization of its cellular elements permits the isolation of a slice of neural tissue with less damage than if using any other from the Central Nervous System (CNS), 2. Due to the “inverted” position of its receptor cells, the pars nervosa has to be relatively transparent to visible light. These properties, in special the transparency, are a simple and useful method for judging the health of the retina preparation and studying the SD. Mechanical and chemical (KCl- solution) stimulus in the fragment of retina are easily detected. With the appropriate Ringer solution using in the preservation of the retina in healthy conditions, the SD could be seen with the unaided eye or under a low-power microscope as an enlarging milk circle with its center at the site of stimulation. This milky wave is due to changes of intensity of the light scattered in the invaded tissue. These properties allow us to study the Leão’s wave with this retinal preparation (Oliveira-Castro & Martins-Ferreira, 1977).

Under defined physical and chemical conditions, an experimental baseline “state” of the retina was chosen as reference, in which the velocity of propagation of SD, after a mechanical or chemical stimuli, was shown to be 3.7 ± 0.2 mm/min, at 300. Near this value, the velocity of propagation is a function of appropriately balance between physical and chemical factors in such a way that the spreading rate can be controlled by well-poised interplay of the components of the standard solution (Ringer), temperature, chemical factors and some drugs like the AEDs used in this work.

For the propagation study in his “in vitro” isolated retina, Martins-Ferreira and cols., (1974) developed a preparation in which SD keeps up circulating, arrested in a retina ring, since some variables like temperature and the superfusion flow are controlled. The phenomenon also keeps walking inside the circular track with uniform speed, during several hours. Where in the chemical composition of the Ringer basic solution used up for the superfusion had been established, with the method of “attempt and mistake”, for the exclusive purpose of obtaining the reaction in isolated retinas, at the work cited, the authors make a systematic study of the influence of each one of the solution components, in the propagation speed of the circulating wave of Leão,

study this that can be used, as well, for the non-circulation SD. Varying at a time the concentration of one of the components, inside a band that included the one used in the basic solution, we can evaluate the individual influence of each one of these components. We can see consequently, that is very clear the antagonistic action among ions potassium and magnesium, as well as an antagonistic relation among ions chloride and the propagation speed, inside the bands of explored concentration. It becomes clear, as well, the effect of the increase in the temperature, however there is a maximum (about 35°C) above of which the speed of the reaction starts to decrease. Martins-Ferreira and cols. (1970) opted, in this work, by the following composition for a Ringer standard (mM): NaCl 100, KCl- 6, CaCl² 1, MgSO₄ 1, NaH₂PO₄ 1 and glucose 30. Finally was related the solution osmolarity influence, whose variation is inversely related to propagation speed of the SD. Using the Ringer's Solution standard to 270 mosmol and keeping itself the temperature around 30°C, the propagation speed of the SD belonged to 3,71+/- 0,21 mm/min. Keeping up these experimental terms, this speed is obtained routinely. We ask for the attention to the fact that this standard Ringer, experimentally developed, owns its peculiar electrochemistry balance that keeps up the isolated retina viable for many hours. Fig 1.

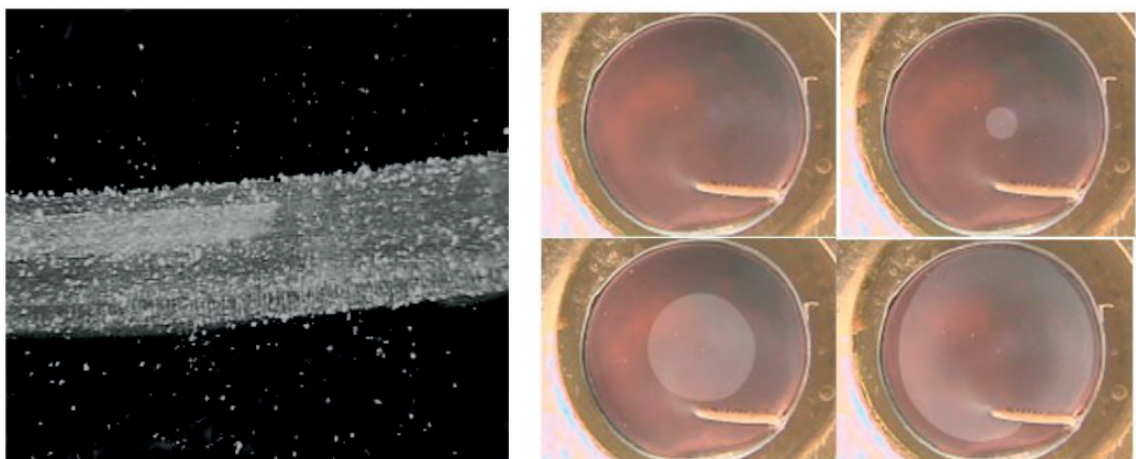


Fig 1: We can see the light scattered (spreading depression) after a mechanical stimulus in the chick' retina and the propagation of the Leão's wave in a sagittal cut of retina also after a mechanical stimulus.

1 | PHYSIOPATHOLOGY OF MIGRAINE

The vascular and neuronal theories could, therefore, be associated, if we consider the fact that the initial SD of the cortex, responsible for the focal neurological signals at the beginning of migraine crisis could depolarize some trigeminal sensitive fibers related to the pain sensation around of the pia-arachnoid blood vessels, on the level of the ganglion of Grasser and the ventral surface of the brain (Hardebo, 1991). This activation of the trigeminovascular system (TVS) would induce neurogenic inflammation, with increase of the vascular permeability, promoting vasodilatation and

swelling of the vascular wall (Moskowitz, 1984). At the same time, some inflammatory substances could be released from the sensitive fibers, for example: calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), and others cytokines as the alpha tumor necrosis factor (ATNF), leucotriens and some interferon's. Moreover, some local mastocytes would be activated. Other vasoactive neurotransmitters, like intestinal vasoactive peptide (IVP) and neuropeptide Y (NPY) could be released reflexively by some sympatic and parasympatic fibers, respectively. The orthodromic conduction of trigeminal pulses would carry on the pain perception. Some vasoactive peptides like neurokin A (NKA), somatostatin, IVP and dinorfin were already identified in afferent primary neurons. SP, CGRP and NKA were confirmed as neurotransmitters of the trigeminovascular system (Limmroty and cols. 1996). It was demonstrated that the cortical SD provokes the protoncogen expression "c-fos" in the cortex (Herrera, and cols., 1993) and in the trigeminal nucleus (Moskowitz and cols., 1993), suggesting a connection between Lion's wave and the activation of the TVS. This "protoncogen", a nonspecific marker of the neural activity, is well characterized as marker of cellular activation after harmful stimulus and expresses him at the level of the cytoarquitectural blade I and II, which wisely contains primary nonmielinized terminations (Limmroth and cols., 1996). Finally, it is considered that this cascade of events', specifically TVS's activation comes to provoke an arterial extracranial vasodilatation and an intracranial modification of the arteriolar vascularization, mostly in the pia-arachinoid circulation level, that could explain the vascular alterations observed during migraine attacks (Moskowitz and cols., 1993; Moskowitz, 1993).

SD in humans and the Lion's phenomenon relation with the migraine aura.

About 20% of the patients with migraine present visual manifestations that precede the pain crises (Ropper, 2005), the visual manifestations are characterized by scintillations that are propagated slowly by the patient's visual field (fortification spectrums) that are followed by a scotoma. Lashley (1941) analyzed the progression of its own visual aura, that consisted of a scotoma with a scintillate edge, that propagated slowly by his visual field. He proposed that scotoma resulted from a region with depressed neuronal activity in the cerebral cortex, and the scintillations were the resultant of a region with intense neuronal activity in the periphery of this depressed region. This phenomenon would be propagated in the cerebral cortex, according to their calculations, in a speed of 3 mm.min⁻¹ (Lashley, 1941). Lashley's hypothesis obtained an "experimental" support in 1956, when Grafstein demonstrated in the cerebral cortex of rabbits, that the wave front of the SD, was marked by a discharge of high frequency potentials, while in the cortical region affected by the SD, the neuronal activity were decreased (Grafstein, 1956).

The visual aura is the most frequent type of aura, and it has its origin in the

primary visual cortex (area 17), who is the cortex region with the biggest neurons density. Leão and Morrison (1945) were the first to suggest that the SD might explain the scintillate scotomas of migraine aura. Milner (1959) observed the likeness between the propagation speed of the SD in the rabbit cortex (3 mm.min⁻¹) and the velocity of progression of the scintillate scotomas described by Lashley (1940) in their migraine own crises.

Migraine crises are accompanied by a marked reduction of the cerebral blood flow (CBF) initially in the occipital polar region, with propagation for the previous regions of the brain in a speed of 3 mm/min. These CBF's Alterations were already measured in patients with a migraine crisis, using a positron emission tomography (Woods and cols, 1994). The maxim reduction of the CBF is about 30-40%, very smaller than the CBF reduction necessary to carry on an ischaemia of the cerebral cortex (Pietrobon & Striessnig, 2003). This fact suggests that the visual manifestations of the aura are secondary of a cerebral cortical ischaemia of the cerebral cortex.

AEDs utilized in migraine prophylaxis.

Migraine is one of the commoner forms of headache. Between 6 to 8% of men and 12 to 14 % and of women suffer from migraine (Lipton and cols., 2002; Rasmussen and cols., 1991; Sher and cols., 1998; Silberstein, 1996). The prevalence during life in women and men is greater than 25%; before the puberty this is between 4 and 5 %. The peak of incidence of migraine attacks occurs between 35 and 45 years of life. In this phase the women are affected three times more than the men (Olsen 2004). As a fact, the frequent attacks of migraine carries an important alteration in the patients quality of life. As a consequence of this fact the World Health Organization (WHO) defined migraine as one of the 20 life limitation larger causes (disability) in the world (Maytal and cols., 1997). Migraine prophylaxis main goal is the reduction of its frequency, severity, duration of the "attacks" and the prevention concerning the use of high doses of abortive drugs. Migraine prophylaxis is considered effective in case of reduction in at last 50% of the frequency of the "attacks" (Diener, 2007).

A recent study with the use of mice as an experimental model suggests that the cortical SD is a therapeutic target for migraine prophylaxis with the use of AEDs (Ayata and cols., 2006). In this study mice were cared for some weeks (on an average of three), with AEDs (Topiramate, Divalproate semisodium and Gabapentin). The treatment impact is measured through the events frequency of SVV provoked with the use of chemical stimulus (KCl-) or mechanical stimulus. The continuous use of AEDs suppressed SDs' frequency provoked in 40 to 80 %.

Divalproate of Sodium (DV) is made up of Valproate of Sodium and Acid Valproic acid in a molar reason of 1:1. The ion Valproate is the acid circulation form Valproic acid in the blood. DV has several action mechanisms in the Central Nervous System (CNS), who include the acid synthesis increase δ -amino butyric acid (GABA) and

the reduction of the degradation of GABA, because it inhibits the enzyme GABA transaminase (GABA-T) that degrades the GABA. Beyond of these effects, the drug also blocks voltage dependent Na⁺ channels and increases the conductance of channels of K⁺ / Ca²⁺ dependent (Cutrer and cols., 1997). Their main side effects are weight gain, mostly at the beginning of the treatment besides hiperamonmia and moderated alterations of the tests of renal function. (Victor & Ropper, 2005)

Gabapentin (GP) (Acid 1-amino-metilciclohexanoacético) is a new aminoacid created from the addition of a radical ciclohexano to the structure of the GABA. Gabapentin in concentrations of 100 μM interacts with the α₂β subunit of the Ca²⁺ channels type T, reducing the current for these channels (Rogawski & Löscher, 2004). Gabapentin also increases the concentration of GABA in the brain (Yacubian, 1998). Can be associate to leucopenia and anemia (Victor & Ropper, 2005).

Topiramate is a derivate sulfanate-substituted of the natural monosaccharide D-fructose. It owns multiple mechanisms of action, that include blockade of Na⁺ channels, voltage-dependents, potencialization of the GABA_A current mediated by an action in a different location from benzodiazepinc action site, block of glutamaergic receptors AMPA and blockade of Ca²⁺ channels type L (White, 1997; White and cols., 1997). Is associate to the glaucoma and hypercholesterolemia. (Victor & Ropper, 2005).

Lamotrigine (LT) besides inhibiting voltage-dependent Na⁺ channels stabilizes the neuronal membranes and acts as a pre-synaptic modulator for the release of excitatory aminoacids (glutamate) and inhibitory (GABA) (Wang and cols., 1996; Steiner and cols., 1997). The main limitation for the clinical use of this drug is a cutaneous rash in about 1% of the patients; rare cases of reversible chorea have been reported (Victor & Ropper, 2005).

Levetiracetan (LV), besides the partial inhibition of the Ca²⁺ type N channels, acts in the opposition activity of some negative GABAergic modulators. It seems that the site of ligation of the drug is the synaptic protein SV2A. Through of this connection the drug modulates the release of some excitatory neurotransmitters and promote a facilitation of the GABAergic effect (Lynch and cols., 2004). It is associate to sleepiness and vertigos (Victor & Ropper, 2005).

2 | OBJECTIVES

1. Verify the effect of these drugs at tissue “in vivo”;
2. Based on clinical observation that the five drugs in study are effective in migraine treatment with and without aura and, as well, in the epilepsy, verify the GABAergic transmission involvement in the SD. Like a parameter of GABAergic activity, it will be measured the GABA-t activity “in vitro”, in isolated retinas of

chick (Gallus gallus) submitted by a mechanical stimulus to the Lion's phenomenon (SD), isolated and in the presence of the main drugs in study;

3. Determine the minimum, maximum and average dose of the drugs in study, without producing irreversible lesions, also enabling relative power verification of these drugs at tissue in this experimental model;

4. Verify the effects of Gabapentin, Valproate semisodium, Topiramate, Lamotrigine and Levetiracetan in the following parameters:

- Speed propagation;
- SVV's amplitude;
- Deflagration threshold;
- Absolute refractory period.

3 | MATERIALS & METHODS

3.1 Animals

In this work were used chicks' Gallus gallus domesticus (White Leghorn) females and males, with age between 10 to 20 days, age considered ideal for the study of their retinas.

3.2 Prepare of the retina fragments and solutions

The animals, with age of 10-20 day and weight of 50-90 g. were sacrificed by beheading, enucleated and the eyeball sectioned in its equatorial region to remove the vitreous humor. Soon after, the posterior hubcap was sectioned in rectangular fragments of 0,5 x 3,0 cm, and the retina is separated of the others ocular layers with a dissection tweezers.

Each animal was used to a unique experience.

The retina was put in Petri's Plate contend Ringer's reference solution (Rref), with the following composition (in mM): NaCl 100; KCl- 3; MgSO₄ 1; NaHCO₃ 30; NaH₂PO₄ 1; CaCl₂ 1; Glucose 15. In this work, this Ringer's Composition was defined as ideal after several pilots' experiments (about 30) done with and without some drugs in study, whose goal went to the obtainment of a Ringer composition effective for the study in other words, with a susceptibility average for elicitation of the phenomenon. The tissue was put on a paper of percolate black and carried to a chamber of acrylic, with close volume of 0,2 ml, in one circuit with total volume of 4.0 ml, which was superfunded with Rref to a flow of 1,0-1,8 ml.min⁻¹ using a Harvard peristaltic bomb. The temperature was kept in 30-31°C, and the Rref saturated, along all the experience, with carbogenic (95% O₂- 5% CO₂), the pH kept in 7.4-7.6.

The model was used not only for visual inspection of the variations of spread

light (light-scattering), as for the voltage slow variation record, deflagration absolute refractory period and deflagration threshold. The superfusion chamber was made starting from a block of acrylic, having in the superior compartment a hemispheric or rectangular receptacle, to accommodate respectively a fragment of retina or the posterior hubcap of the eyeball in study. That compartment was bathed by Ringer's Solution standard (Rs), led through a polystyrene tube and impelled by means of an infusion bomb (Harvard Apparatus CO.), by a constant flow of 1.2 ml/min.

That polystyrene tube, when entering in the chamber, is coiled about himself and accommodated in a compartment at the bottom, before of being addressed to the retina location in study. That inferior compartment was endowed of a flow of heated water, supplied by a thermostatic bath (Form Scientific Inc.), what came to enable the solution heating of Ringer standard during his course by the reeled of the polystyrene tube, before reach the retina compartment, where the temperature was kept to 30°C, in bath adjustment function. The solution conductive polystyrene tube of Ringer standard was intercepted, between infusion bomb and the chamber, for a system of valves through which was possible to introduce the solution test (drugs in study) in Ringer's Chain. In the superfusion solution exit were positioned the electrodes of record.

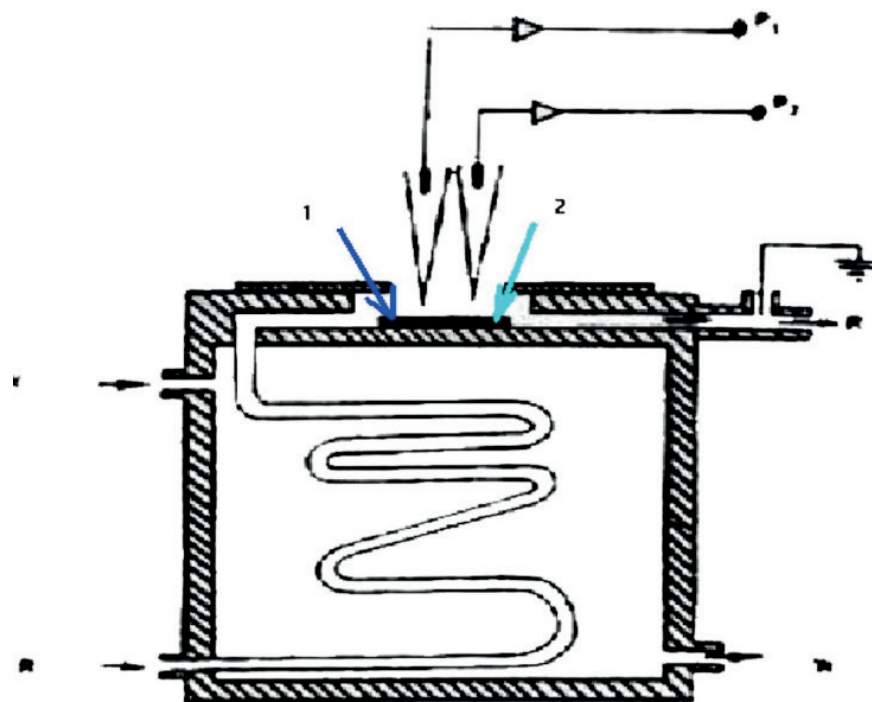


Fig 2) Superfusion chamber outline where will be kept the retina fragment. The numbers 1 and 2 represent both local used to stimulate the tissue. W- bath water; R- solution of Ringer; P1 and P2- Electrodes of record put about the "retina confetti".

3.3 Microelectrodes

They will be used microelectrodes of glass (capillary with filament, 1,5 x 0,86 mm, Systems, Inc.) with external diameter of tip between 1 and 3 mm, stretched in puller

NARISHIGE (MOD. PE-2) and filled out by a solution of NaCl's 150 mM. The tip of the microelectrode will be observed by the dissection microscope until touch the vitreous surface of the retina. The glass tubes were filled out through its non-capillary extremity, with the help of a sharp glass tube, with tip diameter around $70\mu\text{m}$, connected to a syringe. Finally, both microelectrode tubes received each one of them, an Ag+/AgCl thread. These threads were linked to the entrance of an electrometer of two channels (Electromiter model FD 223 World Precision Instruments), whose exit was connected to a differential amplifier. The quality of amplification of the system was tried through pulses of electric chain, generated by a battery put in the circuit, in series. The checked values were registered in a polygraph Grass, model 5D (Grass Instrument CO., It uses).

With the help of a micromanipulator (Narishige Scientific Instrument Lab. Japan) the microelectrode tip was put in the internal plexiform layer of the retina, in other words, in the location where were verified the biggest manifestation of the Lion phenomenon. Thus was possible to check the voltage variation during the reaction.

The experimental montage was provided by a reference electrode, landed, with Ag+/AgCl₂, whose metallic thread was inserted in the light of a glass tube performed with Agar, in solution of NaNO₃ 1 M. The inferior extremity of this tube was obstructed by a small disk of porous pottery, propitiating contact with the superfusion solution, in the point in which she was being drained of the chamber. (Fig.2)

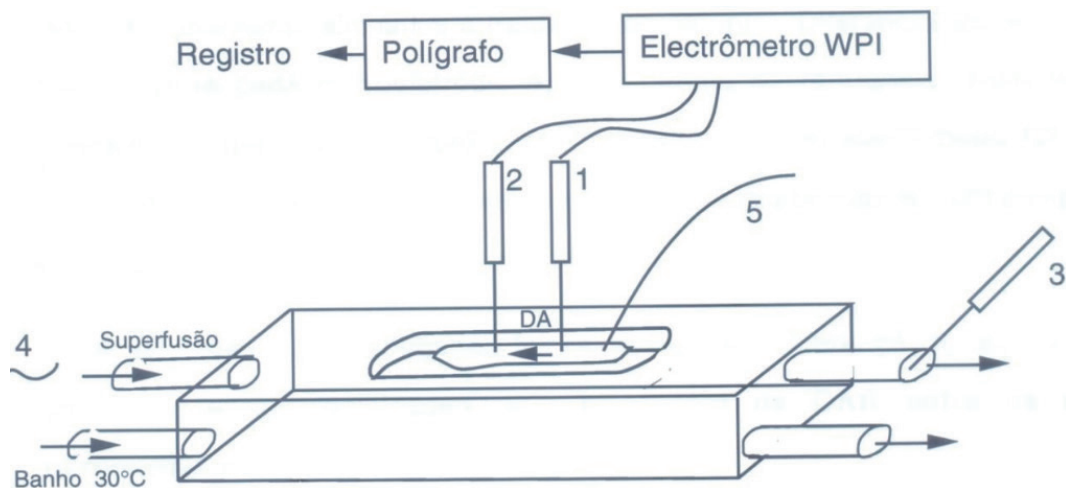


Fig.3) Preparation outline of isolated retina: Plexiglas chamber. 1 and 2: record electrodes. 3: indifferent electrode. 4: Superfusion bomb. 5: Tungsten probe.

3.4 Drugs in study

At present work were used the next AEDs: DV, GP, TP, LV and LT. The Semisodium Divalproate used were the one of presentation in capsules of 125mg. The content of the same will be dissolved in Rs. and the resultant solution percolated in a "Millipore filter". Was used concentrations between 0, 07 and 7 mM, having as reference to concentration of 0, 7 mM, which is the therapeutic concentration of

the drug in human beings serum (Yasui-Furukori and cols, 2007; Nikitina and cols, 2006; Pucci and cols, 2003). Gabapentin is commercialized in capsules of 300 mg, whose content was dissolved in Rs. and afterwards filtrate. Was used concentrations situated between 6 and 600 μM , once the therapeutic concentration of this drug in the human plasma it situates around 60 μM . (Joetta and cols, 2003; Belal and cols, 2002; Ratnaraj and cols, 1998). Topiramate was used in the form of 25 mg capsules. The capsules was macerated and solubilized in Rs., and the percolated resultant solution was used in a concentrations situated between 3 and 300 μM , once Topiramate therapeutic concentration in the human plasma it situates next of 30 μM . (Bahrami & Mahammadi, 2007; Johannessen & Tomson, 2006). Lamotrigine was, as well, used in the form of 25 mg capsules; it was macerated and solubilized in Rs. for posterior filtration. Was used concentrations situated between 1 and 500 μM , once Lamotrigine therapeutic concentration in the human plasma it situates near to 20 μM (Lampl and cols., 2005). Finally, Levetiracetan was used in the form of capsules of 500mg that were macerated and solubilize in Rs. For posterior filtration it was used concentrations situated between 10 and 500 μM , since the therapeutic concentration of the drug in the human plasma it situates near to 100 μM (Coupez and cols., 2003; Patsalos and cols, 2000). We opt by the use of the available medication in the pharmaceutical market, with the goal of approach the real terms available to the users in day by day. It was done, however, an effective research among laboratories that make the available drugs for the survey.

3.5 Lion wave deflagrations

It denominates spontaneous SD (SDexp.) to that which arises without the retina being submitted to any stimulus. In all experiences, except in cases where is accomplished the deflagration threshold measure of the SD (chemical stimulus), the reaction was elicited by means of “mechanical stimulation” of the retina using a tungsten thread with the tip affiliated in about 100 mM. The stimulated location presents, frequently, a puncture lesion, observed to the dissection microscope. The tissue lesion in the stimulated location checks to the type of stimulus a character more structural than mechanic, characterizing him as an over threshold, fact that enables the measure of the absolute refractory period.

3.6 Voltage slow variation Records of the voltage slow variation (SVV) of the SD

It was used microelectrodes of glass (capillary with filament, 1,5 x 0,86 mm, Systems, Inc.) with external diameter of tip between 1 and 3 mm, stretched in puller NARISHIGE (MOD. PE-2) and performed with a solution of NaCl- 150 mM, as previous description. Microelectrode tip was observed to the dissection microscope

until touch the vitreous surface of the retina. Microelectrode tip position is given by the amplitude comparison between the amplitude and the form of SVV obtained with previous records (Martins-Ferreira and Do Carmo, 1987) where was made histological demarcation, serving of criteria for the tip location in the internal plexiform. The reading in the scale of a personal computer NARISHIGE manipulator, as the microelectrode tip penetrates inside the woven, serves of additional criterion for the tip location, situating itself between 70 and 120 mm from the point in which electrode touched the vitreous surface of the retina. Electrodes were linked to a WPI (FD 223) electrometer with entrance high impedance (1013 Ohm) and SVV registered in a polygraph Grass (mod.79) with two channels. After the positioning of the electrodes in the internal plexiform layer, the retina remained in the chamber for a period of 15 min. without being submitted for mechanical stimulus, before start SVV's Measures, speed of the SD, absolute refractory period and threshold.(Fig.3)

3.7 Measurement of the propagation speed of the SD

In the experiences, the reaction was evoked in a retina region near the exit location proximities of the Ringer superfusion chamber. The reaction speed was calculated measuring time expense for the SD to running through the distance (4-5 mm) between two microelectrodes of glass (1-5 micromeres), positioned in the internal plexiform layer of the retina and aligned orthogonally ahead of wave front. Each microelectrode was connected to an electrometer (WPI). It denominates SD propagated (SDprop.) To the SD that, evoked by mechanical stimulus, running through all the distance between both microelectrodes, being detected by each one of the two microelectrodes in sequence (illustration). The speed was measure in retinas superfunded for Rref (control) and in retinas superfunded for 15 min. with Ringer's Solution contend different physiologic concentrations of each one of the five drugs: DV, GP, TP, LV and LT. The mechanical stimulus (prick) was done with the use of a Tungsten filament (100 tip diameter micrometers) in the period of time of 15 minutes.

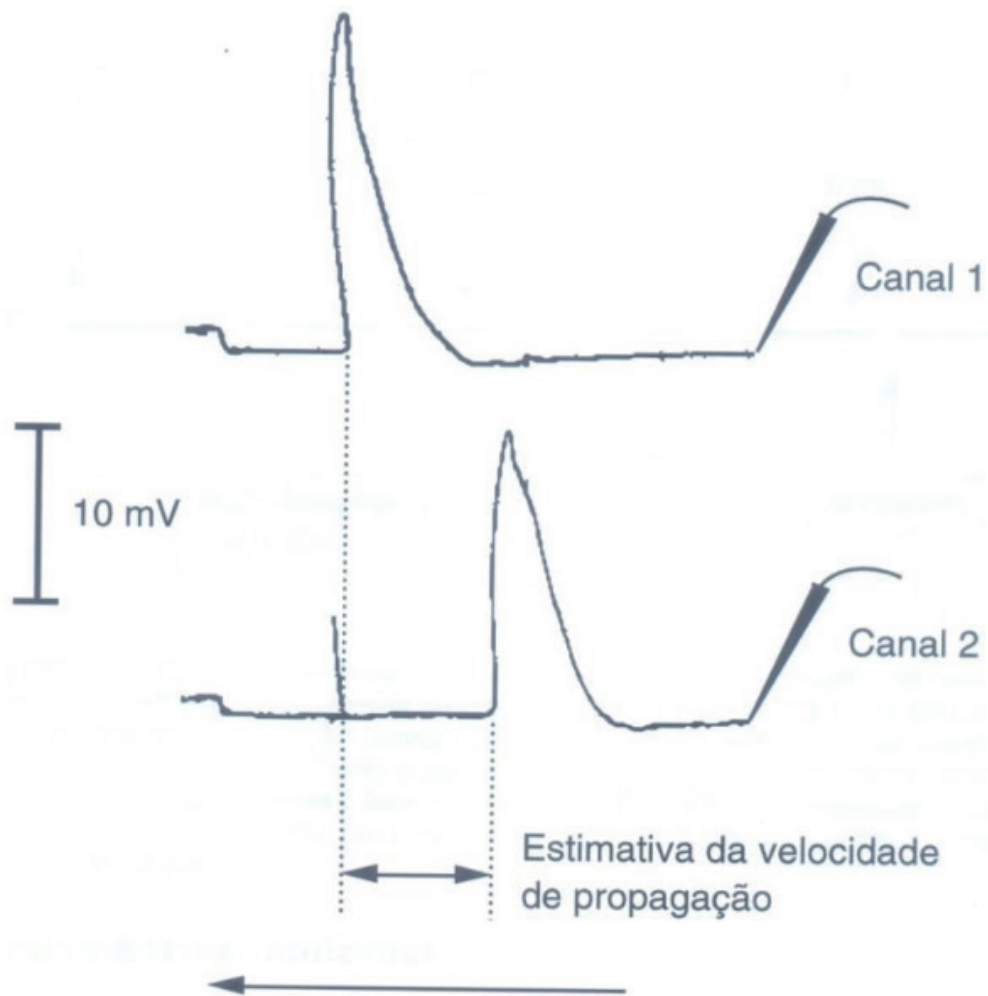


Fig.4) Voltage slow variation representative tracing (SVV) registered by two successive electrodes. The propagation speed of the SD is estimate from the distance among records in the two channels, knowing the paper displacement speed that is constant during the whole experiment. Speed calculation of the SD (propagation): Space running through the paper by the SD under drugs action divided by 25 mm/min (paper speed); after, the value of the average distance between both electrodes is divided by the value found after the first operation. One retina "confetti" (biconvex cut of retina) is used.

In each retina preparation was verified the effect of a certain drug concentration in study. After a short period of balance in the Ringer's Solution, it was elicited SD with mechanical stimulus and, to follow, introduced into the superfusion circuit, a determined substance concentration of one drug in study. From three to four SD was, so, elicited with interval between these of 15 minutes and its corresponding speeds and amplitudes was registered. Next to the final, the retina is superfused with a Ringer's Solution without the drug (Rbi), one SD of control was obtained (DAref.).

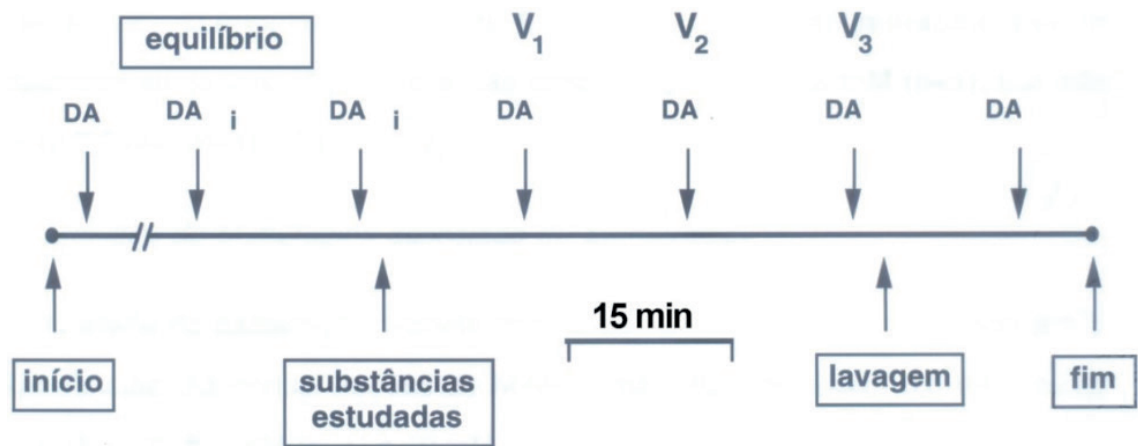


Fig.5) Methodology for the evaluation of the reduction propagation speed effect of the SD in isolated retinas of chick. After the obtainment of two successive SDs with speeds of propagation constant (SDi.). The substance, in the concentration to be studied, is added. Three successive SDs are afterwards obtained. The corresponding speeds are registered (V1, V2 and V3, respectively). After wash with the solution standard (RBi.), one SD to be a final control is obtained. Mechanical stimulation is made by the use of a tungsten thread with tip sharpened to the about 100 micromeres, every 15 minutes.

Measured of the absolute refractory period (Γ_r).

Starting from a first mechanical stimulus that results in one SD propagated (effective stimulus), several stimulus were applied in sequence, with time's intervals of 30 seg. between each stimulus, until a new SD propagated was obtained. With this procedure, it is measured the minor interval of time possible between a pair of SDs propagated (Γ_r) evoked by the mechanical stimulus. Time was measured with a chronometer, that was activated when is applied the first stimulus that results in one SD propagated in the retina. Besides the Γ_r , also were measured the speed of the first and the speed of the second SD (V1 and V2, respectively) and the voltage slow variation amplitude of the first and of the second SD (SVV1 and SVV2, respectively). In the experiences in which it was used this protocol, the mechanical stimulus was applied in a region of the retina near to Ringer's entrance in the chamber, the SD is propagated in the direction of the Ringer's Flow.

3.8 Measured of the deflagration threshold of the SD

The deflagration threshold of the SD was measured using a protocol in which Ringer's solutions contend different concentrations of K⁺ (starting from 8 mM) will be applied in the retina surface using a micropipette connected to an eject bomb. The location where was applied Ringer's solution with K⁺ situates near the superfusion chamber exit. The ejection flow was situated in the interval between 20-200 $\mu\text{l}/\text{min}$. and it was considered effective to the concentration of K⁺ in the ejected solution that deflagrated the SD in up to 60 seconds (Martins-Ferreira and cols., 1993). The effect of DV, GP, TP, LT and LV on the deflagration threshold of the SD, for some solutions contend several concentrations of K⁺, was quantified by the use of different

concentrations of K⁺ applied in retinas previously treated for 15 min with these AEDs.

Experiences with the administration of drugs “in vivo”.

The propagation speed of Lion's wave (SD), as well as the referred amplitude (SVV), was checked with the techniques used early (described early). In properly prepared retinas as described early. Five animals groups (Chicks' Gallus) with four elements in each was prepared; the animals age and weight was the same described before; three animals of each group were treated with ideal pharmacological dose for the species, equivalent to the physiologic average dose obtained in experiments made before. According to the group, the animals were treated with TP, GP, DV, LT and LV, for 15 consecutive days, using intraperitoneal applications. The forty of each group of animal, was considered as control and, consequently, was not treated. After 15 days the animals were sacrificed and their retinas prepared for the study of the SD parameters, as indicated previously.

3.9 Activity dosage of the GABA-T in control retinas and after multiple waves with and without the drugs in study

Nowadays it is estimate that about 20 to 50% of the synapses of SNC, especially the located in the retina, use the GABA as your neurotransmitter, depending on the studied region (Young and Chu, 1990). The GABA is degraded by the GABA-T; enzyme that catalyzes the grouping amino transfer of the GABA for the acid α -cetoglutaric, coming to supply intermediary metabolites for the cycle of acid tricarboxilic (Krebs) aiming the oxidative metabolism (shunt of the GABA). The GABA-T removes the GABA, converting it in the succinic-semi aldehyde through a transamination with α -cetoglutarate, rebuilding glutamate molecule. Succinic semi-aldehyde is oxidized by NAD and by semi-aldehyde succinc dehydrogenase in NADH⁺ and succinate that, then, comes in again to the Krebs' Cycle (Illustration). The GABA liberated in the synaptic rifts is entailed to the pre-synaptic stimulation of GABAergic neurons; its action about receivers target in the post-synaptic surface is finished with the reuptake of this by the nervous pre-synaptic terminals and by glia. This transportation that is mediated by the plasmalemma transportation system, besides being bi-directional is dependent to the temperature and to the extracellular ions Na⁺ and Cl⁻. In ideal situations, the reason between GABA intracellular and extracellular is of about 200 times; in this way, the responsible force for this reuptake process is supplied by the movement of the Na⁺ against your gradient (Martin & Olsen, 2000; Chen and cols., 2004). The reuptake GABA by the nervous terminations is then, reused or enters into the called “GABA shunt”, already described (Cooper and cols., 1991; Jung, 1978). The increased activity of the GABA-T in CNS, decreases the concentration of GABA carrying convulsive crisis, coma and death in mammals (Kang and cols., 2001; There be and cols., 1996); inversely, is expected that antiepileptic and /or antimigraine

drugs (AEDs) , come to increase the concentration of GABA. This fact might be the case of the drugs in study (TP, DV, LT GP and LV); their pharmacological actions may come to interfere and, maybe, decrease the activity of the GABA-T or come to block directly this enzyme, as the mechanism of action of Vigabatrine (Metacalf, 1979; Sherif & Orelan, 1995). To test the AEDs effectiveness in study , we check the activity of the GABA-T with a method based on kinetic analysis of the activity of the GABA-T with the use of spectrophotometry. (Nascimento and cols., 2007).

Chicks' with about 14 days of life, with close weight of 200 grams and free access the food and water, were separated in an specific place with temperature close of 25° C, and with normal light\dark regime. There was separated about 50 animals for this experimental phase.

The drugs and the equipment used in this phase were the next: I-Acid n-Gamma-Amino-Butyric-GABA (A-2129); II-Tetrazolium Nitro Blue "NBT" (N-6876); III-Nicotinamide Dinucleotide-NAD (N-0632); IV-Dimethyl Sulfoxide (D-8418),V-Acetic Acid (A-4508); VI-Tris (hydroxymethyl) amino-methane (T-1378) and VII- α -Cetoglutaric Acid (4210); obtained from the Sigma (St. Louis, MO, USA). Sulfuric Acid (Vitek) was given way by the laboratory of Neurobiology of IBCCF/UFRJ. It also was used an ultrasonic homogenized (HD2070, Bandelin, Berlim,); a refrigerated centrifuge (3K 30, Sigma, St. Louis, MO, USA), and a spectrophotometer (SPEKOL 1100, ZEISS).

The enzyme preparation was made with the own recipient used for the standard preparation used for the experiments described previously. Before the specific preparation, these retinas were submitted to the deflagration of a SD with mechanical stimulus, as already described protocol, without and with previous treatment for 15 minutes with three drugs in study (TP, GP and DV), in average dose already used in the previous phases also described, according to the animals group selected for control and for each drug. After this phase, the retina was "washed" with Ringer and the pigmented part of this retreat manually of the remaining. The retinas were then triturated with the use of an ultrasonic homogenater. The homogenate was centrifuged with a tampon solution of 4ml of Tris-HCl's to 50 mM (pH close of 8,4) for 1000g for 10 minutes to 4°C. The precipitated was then discarded and the overlie recentrifugated to 14000g for 20 minutes to 4°C. The "pellet" was treated again 4 ml of tampon (as already described) and used directly for the activity determination of the GABA-T.

The protein determination (protein dosage) of homogenate was determined according to Bradford's method (Bradford,1976).

The activity of the GABA-T is determined by the average incubation of 0,05 ml of 50mM of Tris-HCl (pH 8,4), 0.05 ml of substratum (contend it GABA, acid α -cetoglutaric, NAD and NBT) and 0,1 ml of homogenate (0,1mg of protein). The

enzymatic reaction occurs for 20 minutes to 37°C. After this period the reaction is interrupted with 1,7 ml of sulfuric acid to 100mM. The reaction product is checked with the use of a spectrophotometer to 540nm.

Finally, we determine the curve that demonstrates the concentration effect of GABA and of the acid α -cetoglutaric on the activity of the GABA-T, in function of the substratum. The reason between GABA and the acid α -cetoglutaric was always kept in 1/0,7. The concentrations used of GABA went of 1mM, 10mM, 24mM and 97mM, respectively. Coordinated of the curves in: X-(S)mM (concentration of GABA) and Y-H/PTN.-Mg/U(activity of the GABA-T). The concentration effect curve of protein in function of the activity of the GABA-T also was made, following the protein concentrations of 50, 100, 150 and 200 μ g. Coordinated of the curve in: X - μ g PTN and Y - H/U.

The used enzymatic unit is arbitrary. "When we have the purified enzyme becomes easy to define itself as the enzymatic unit; when we have a tissue, the unit is defined as arbitrary unit. Therefore we have to dose the protein and normalize her for 1 hour, since the reaction occurs for 20 minutes." (Nascimento and cols,2007.).

The curve that demonstrates the concentration effect of the GABA and of the acid α -cetoglutaric on the activity of the GABA-T in function of the substratum was made according to the following methodology: Average reaction contend 50mM of Tris-HCl (pH 8,4); 2,9 NAD's mM; 1,2mM of NBT diluted in 20 μ l of Dimethyl Sulfoxide (DMSO) and different concentrations of GABA and acid α -cetoglutaric, namely - GABA (1, 10, 24 and 97 mM), acid α -cetoglutaric (0,7, 7, 17 and 68mM). As already exposed, the reason between GABA and the acid α -cetoglutaric was always kept in 1/0,7 in other words: For 1mM of GABA \rightarrow 0,7 mM of acid α -cetoglutaric was used. In the reactions in which the average doses were tried, the drugs in study, these drugs, in average effective doses, as already described previously, were added to the substratum.

The resultant curves were analyzed with the use of the program "GRAPHPAD PRISM" version 5.0. The statistical analysis was made, as well, with the help of GRAPHPAD PRISM version 5.0. It was used Kruskal-Wallis' Tests - one-way ANOVA - followed by the Dunn's Test's for multiple comparisons "versus" group control and the Friedman's Test, considering the controls values, in each experiment group, equal to 100% with the goal of the avoidance of variations of non-identifiable causes in the results bands of the different experiments.

4 | RESULTS

Determination of the speed and amplitude of the SD in mM/min and mV:

The results obtained can be analyzed with an objective form with the help of the

table below (table 1), where are represented the obtained data, in percentages, after analysis of all the experiments of this phase.

Table 1:

Drogas:	V(mm/min)	VLV (Mv)	Concentração Máxima
Levetiracetam	21,6%	11,6%	10 mM
Lamotrigina	41,2%	11,3%	1 mM
Divalproato	47,1%	23,7%	6 mM
Gabapentina	35,6%	28,4%	1.12 mM
Topiramato	67,9%	21,1%	600 mM

Table 1: Percentage of speed reduction in mm/min. and of the amplitude in mV of the slow variation of voltage, regarding the SDs initials. All of these concentrations variations are significant regarding the first stimulus (initials SDs).

The propagation speed variations of the SD, as well as of the amplitude of SVV, regarding the drugs used in the study can be visualized, with clearness, in the graphics below. During this phase of work phase were done, for parameter, four mechanical stimuli, with tungsten probe and with time's interval of 15 minute between these, initiating by the control, solution of Ringer "basic" (RB) and progressing, most of the time, for six phases, with the drugs concentration increasing progressively, according to the pharmacological concentrations of the drugs, already described previously. At the end of each sequence, the retina is "washed" with RB, obtaining a Ringer's Solution after wash (Rbi.), During this process, another four mechanical stimulus are done (Fig.); during this experiments phase, the speed and amplitude go inexorably up, but do not reach the standard observed initial before the drugs introduction. It is possible that, if the experiences could be prolonged by a period greater than 6 hours (average of time's used for each experiment) until, at least, 24 hours the parameters evaluated by drug can come to come back to the normality; This procedure showed, however, improper in function of the time's availability lack to the same and, as well, in function of the fact that the retinas kept in the preparation at issue tend to die after 12 utilization hours.

The doses used in the experiments were based on pharmacological doses used to the prophylactic treatment of migraine treatment.

Determination of the deflagration Threshold:

In this phase were checked, for every drug in study, the deflagration threshold measures regarding a chemical stimulus done with KCl-, in different concentrations, starting from 8 mM. The characteristics and concentrations of each drug, as well as the physical characteristics of the environment in study, are described before each experiments sequence. For each substance ten experiments were done. The deflagration threshold was checked, for drug; regarding the concentration of KCl- (mM) minimum that was effective in generate SD, for each drug in study. A

comparative graph was done to the final of this phase. The drugs concentration in study was obtained by the median of the pharmacological concentrations used in the phase II (determination of the speed and amplitude) with 50% of this concentration more than the average concentration. Ejection flow of KCl-: 100 μ l/min.

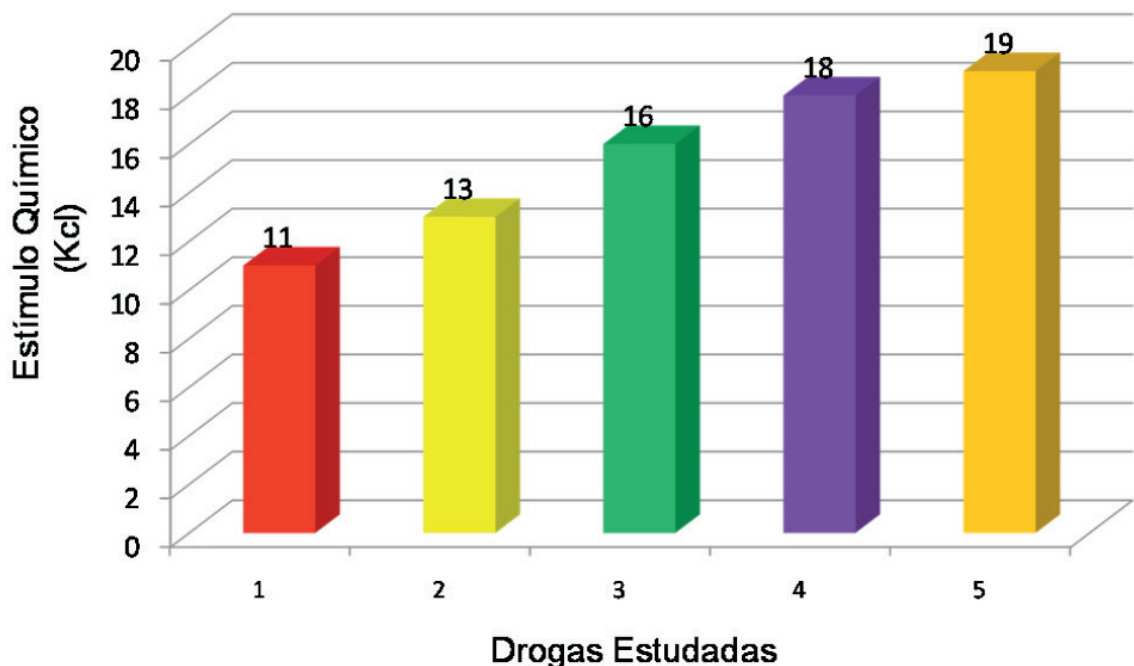
The analysis of the obtained data in this work phase, we can easily verify that Topiramate was the drug that determined a largest deflagration threshold for the phenomenon. It was necessary a chemical stimulus of 19mM of Kcl- for deflagrating the SD with the use of this drug. This data reinforces the fact described in before in this work.

Table 2: Comparison of the effects five drugs regarding the deflagration threshold for a chemical stimulus (Kcl-).

1- Levetiracetan	2,3 mM	11 mM/K ⁺
2 - Lamotrigine	320 μ M	13 mM/K ⁺
3 - Divalproate	3,5 mM	16 mM/K ⁺
4 - Gabapentin	365 μ M	18 mM/K ⁺
5 - Topiramate	350 μ M	19 mM/K ⁺

Table 2: We verify that Topiramate was the drug in which the deflagration threshold of the SD was larger (larger concentration of K⁺). Levetiracetan was the drug in which the deflagration threshold of the SD was smaller (smaller concentration of K⁺)

Histogram revealing an effects comparison of the five drugs regarding the deflagration threshold for chemical stimulus (Kcl-).



Graphic 1: Histogram revealing the results described in the table 7.

Determination of the absolute refractory period (Γ).

In this phase were checked, for every drug in study, the measures of the absolute refractory period (in units of time's) regarding a mechanical stimulus, done without any drug, after the use of each drug in study, in effective average concentration, already determined by the simple average of the concentrations of each drug determined in the Phase II of the study, after "wash" with Rbi. The characteristics and concentrations of each drug in study, as well as the physical characteristics of the environment in study, are described before each sequence of experiences sequence. For each drug five experiments were done; after each one of these experiments, it was calculated the simple average regarding the data of each experiment. These comparative data, for drug, were used as standard for comparison. A comparative graphic was done in the final of this phase.

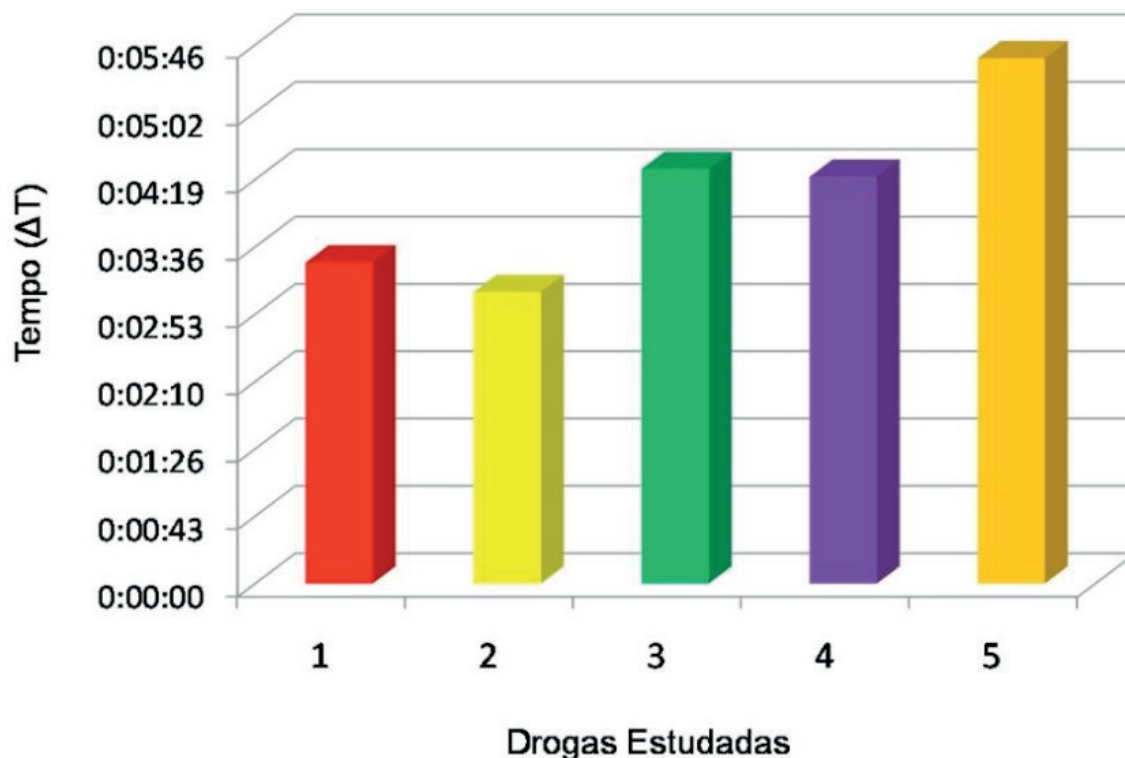
By the analysis of the data obtained work phase, we can easily also verify that Topiramate was to the drug that determined the largest absolute refractory period for the phenomenon. It was verified an absolute refractory period of five minutes and thirty-seven seconds for the deflagration of SD with the use of this drug. This data reinforces the observations of the phase II and III of this work.

Table 3: Comparison between the effects five drugs regarding the absolute refractory period for a mechanical stimulus.

1 - Levetiracetan	0:03:26
2 - Lamotrigine	0:03:07
3 - Divalproate	0:04:26
4 - Gabapentin	0:04:21
5 - Topiramate	0:05:37

Table 3: Comparative - Absolute refractory period, we verify that Topiramate was the drug in which the absolute refractory period was larger (0:05:37) and Lamotrigine was the drug in which absolute refractory period was smaller (0:03:07).

Graphic 2: Histogram revealing the comparison of the effects of the five drugs regarding the absolute refractory period for mechanical stimulus.



Graphic 2: Histogram showing the results described in the table13.

Experiences “in vivo”.

In this phase were checked, for each drug in study, the speed measures (mm/min) and of the slow variation of voltage (mV) in chick´ retinas, with average age of 15 days treated “in vivo”, for fifteen days with TP, GP, DV, LT or LV in effective average concentration and average dose adequate to the middleweight of each animal, with the use of intraperitoneal injections use daily. The animals remained in environment closed under heating for lamps of 60 watts, After 15 days the animals were sacrificed by beheading and the retina fragments superfunded with Rbref.. Mechanical stimulus were done every 15 minutes, For each drug were studied 4 animals, and 1 between these was considered control, not receiving, consequently the “treatment” with the drugs in study, After all the experiments, was calculated the simple average regarding the speed (mm/min.) and the voltage of the SVV amplitude (mV), These comparative data, for drug, were used as standard for comparison, two comparative graphs were done, in the final of this phase.

Of the analysis of the obtained data in this work phase, we can verify that all the studied drugs, in pharmacological concentrations corrected for weight and corporal mass of the animals treaties, did not provoke side effects and/or relevant toxicity that has carried to the death of some animal. All the drugs indeed crossed the hamate-retina barrier and probably also the barrier hamate-encephalic barrier. Topiramate was considered as well, in this work phase, the most effective drug and Levetiracetan the least effective regarding the studied drugs. This data reinforces the observations of the phase II, III and IV of this work.

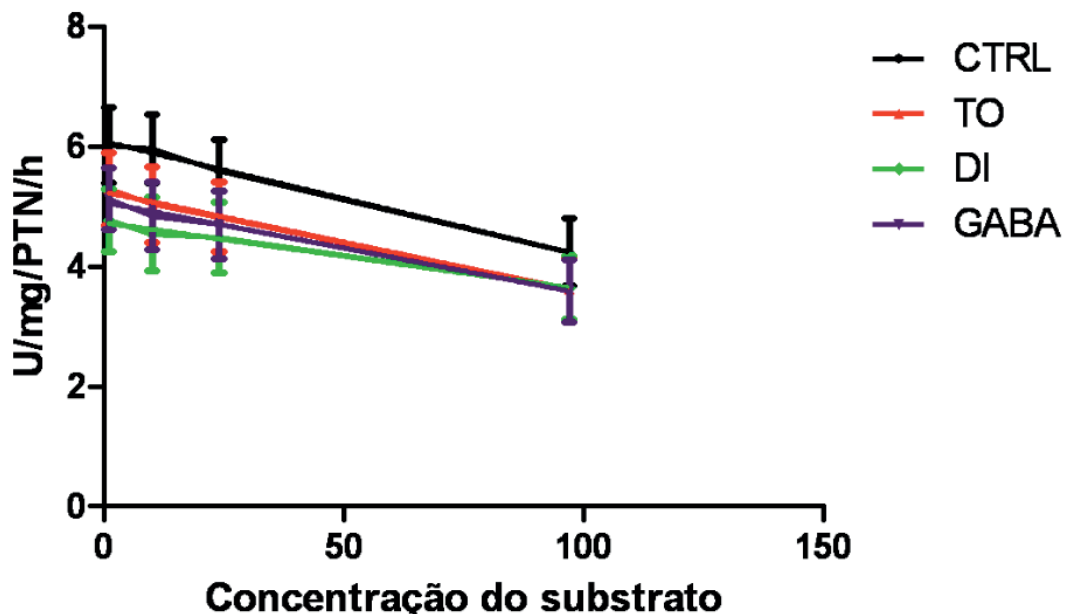
Table 4: Effects comparison of the 5 drugs regarding propagation speed in mm/min and the amplitude in mV. “in vivo”.

	V(mm/min)	VLV (mV)
1 - Levetiracetan (2,3 mM,)	4,7	19,4
2 - Lamotrigine (320 μ M)	4,3	18,6
3 - Divalproate (3,5 mM,)	4,1	18,0
4 - Gabapentin (365 μ M)	4,6	17,4
5 - Topiramate (350 μ M)	3,0	18,1

Table 4: We verify that Topiramate was the drug in which speed was smaller (larger effect about this variable), Gabapentin was the drug in which the amplitude was smaller and Levetiracetan was the drug in which not only the speed but also the amplitude were larger (smaller effect about these variable). These important results are similar to obtained in the Phase II of this work.

Dosage of the GABA-T activity

With the use of three drugs in study: Topiramate, Gabapentin and Divalproate, besides control without the drug use, the band of used protein was, rigorously, inside the linearity. Six experiments in this phase were done. The doses of the used drugs in this phase corresponded rigorously to the effective average dose observed before in this work, in other words, 350 μ M of Topiramate, 365 μ M of Gabapentin and 3,5 mM of Divalproate. We could note that, after the data analysis obtained in the six experiments done with the drugs used, there is a clear tendency for the enzyme activity decrease. This fact suggests that, somehow these drugs act or directly or indirectly about the activity of this enzyme. This fact was proved, in this study, by the made statistical analysis of this work phase, where they were obtained statistically important results with the use of the proposed statistical tests (Kruskal-Wallis - one-way ANOVA - followed by the Dunn's Test for multiple comparisons “versus” group control and Friedman's Test).



Atividade da GABA- T (Curvas Comparativos)

	Controle		Topiramato		Divalproato		Gabapentina	
	Média	DP +/-	Média	DP +/-	Média	DP +/-	Média	DP +/-
1	6,02	0,63	5,29	0,6	4,77	0,52	5,13	0,52
10	5,97	0,57	5,03	0,63	4,54	0,61	4,84	0,56
24	5,6	0,52	4,82	0,58	4,49	0,59	4,7	0,56
97	4,24	0,56	3,63	0,54	3,65	0,53	3,6	0,52

Graphic 3: Dosage of GABA-T with three drugs in study (Topiramate , Divalproate and Gabapentin). Comparative curves.

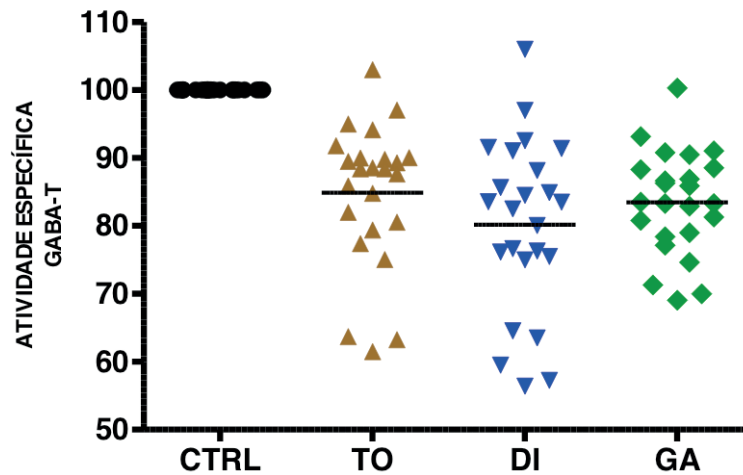
Activity statistical data analysis of GABA-T:

Were used Kruskal-Wallis' Tests - one-way ANOVA - followed by the Dunn's Test for multiple comparisons "versus" group control and Friedman's Test. Due to cause variations not identified in the results bands in some experiments was made a transformation considering the values controls for each data sequence, inside the same concentration of GABA, used to the obtainment of the specific activity of the GABA-T, in each experiment group, equal to 100%.

Data analysis for all concentrations of GABA (1 , 10 , 24 and 97 mM.) :

- able with data in perceptual, 100% - control.

Gráfico de Distribuição



Graph 4: Dosage of the activity of GABA-T with three drugs in study (Topiramate, Divalproate and Gabapentin). Distribution graph for all studied concentrations of GABA.

Kruskal-Wallis' Test:

$P < 0,0001$, gaussian approach. ($P < 0,05$).

Multiple comparative test of Dunn's:

CTRL X TO: 38,75 ($P < 0,05$).

CTRL X DV: 48,58 ($P < 0,05$).

CTRL X GP: 44,67 ($P < 0,05$).

Friedman's Test:

$P < 0,0001$, gaussian approach. ($P < 0,05$).

CTRL X TO: 37,00 ($P < 0,05$).

CTRL X DV: 50,00 ($P < 0,05$).

CTRL X GP: 45,00 ($P < 0,05$).

5 | DISCUSSION

This work suggests that basically, in this model and clinically effective concentrations, antiepileptic drugs preferably with a modulator of GABAergic mechanism of action phenomena (MGF) (Wiedemann et al, 1996; Calabresi et al, 2007), which have been used for the chronic treatment of migraine, may interfere with the Lion phenomenon, concentration-dependent manner. This interference can lead to a decrease not only the speed of propagation of AD (in mm / min) but also its amplitude (in mV), triggering threshold and absolute refractory period.

Migraine is a multifactorial inherited disorder in the brain involves a dysfunction of subcortical structures that modulate the afferent sensory stimulation. Currently, migraine is explained not only by a vascular mechanism but also by a heterogenic channelopathy related to some ions, resulting in the phenomenon of spreading

depression. The development of drugs that may provide a reduction in cortical hypersensitivity states (action on ion channels) seems like a good way for the prophylactic treatment and for acute migraine. Based on this point of view, the use of GABAergic drugs has been approved for the prophylactic treatment of migraine from 2003. (Puppe & Limmroth, 2007).

The mechanism of action of drugs that act in the prevention of migraine are many, but it is postulated that these will converge on two targets: inhibition of cortical excitation and control of nociceptive demodulation. It seems that the lack of proper modulation of GABAergic inhibition system in some areas of the brain have to have a key role in the pathogenesis of the disease (Calabresi et al, 2007). Antiepileptic drugs FGM, mainly topiramate, divalproex, gabapentin, levetiracetam and lamotrigine, which act as a Lion Wave inhibitors, are clear examples of drugs that reduce the cortical hyperexcitabilidade. Furthermore, modulators of the cholinergic and serotonergic appear to have also a role for the prevention of migraine since it can restore the nociceptive descending inhibition (Ramadan, 2007).

A number of experimental works by using in vivo models show the effectiveness of FGM drugs for inhibition of spreading depression and migraine prophylaxis consequent (Sanchez-Del-Rio et al, 2006, Akerman & Goadsby 2005). According to Ayata et al. (2006), chronic daily administration of these drugs, dose-dependent decreases the frequency of cortical of 40 to 80%, and increase the stimulation threshold for obtaining them. This work demonstrates, above all, that the model developed by Martins-Ferreira et al, FGM blocking drugs can come concentration-dependent way, even an avascular structure.

By virtue of the connection between a putative DA and migraine (Lion, 1944). Previous studies used the model of isolated retinal paint under the effect of a classic anti epileptic drug - diphenylhydantoin (DFH) - Chebabo & Do Carmo, 1991 on spreading depression induced by mechanical stimulation and / or químico. Observou up, in the study, the DFH not only increases the KCL concentration threshold for the outbreak of the phenomenon as also decreases the speed of propagation of AD. It was not done, however, a "link" between the observed and the prophylaxis of migraine, perhaps by the fact that, to date, we do not know the correct the DFH mechanism of action. In fact, the literature makes no reference to the prophylactic use of DAP in migraine, although several drugs used in this prophylaxis are anti epileptics.

Martins-Ferreira and Ribeiro effected preliminary experiments topical application in the cerebral cortex of rabbits (1 mM) and injection (6 mM) of Sumatriptan, a drug used clinically as "abortion" in acute migraine phase. With this method did neither blocking nor reducing the speed of VLV. However, blockade of DA was obtained Sumatriptan, serotonin and / or Ergotamine in the range of 0.5 - 5.0 mM, isolated chick retina (Maranhao-Son, 1997). Moreover, Wiedemann et al, 1996, obtained

similar results with Sumatriptan, but not with Ergotamine.

In 1993, Martins-Ferreira et al, and check the action of various channel blockers, compared the speed reduction caused by serotonin and by Sumatriptan. It was concluded that serotonin in 3 mM concentration caused a dramatic reduction in propagation speed of AD, followed by complete blockage of current DA, Sumatriptan while, at the same concentration, was more effective in blocking the DA 2 -5 min.

In 2005, Akerman and Goadsby, studied the effect of topiramate on the cortex in the cat and mouse and found that the drug, at a dose of 30 mg / kg, can inhibit DA 90% of the animals. Margineanu and Klitgaard, 2009, also studying rat cortex models, significant results obtained with regard to the inhibition of the use of Brivaracetam (UCB-34714), experimental drugs with high binding affinity for synaptic protein SV2A and close relative, but more powerful, of levetiracetam. This paper presents more complete results than those described above because, in that dosages were used "clinics" of FGM drugs used for the prophylactic treatment of migraine. In this event, the model used in the work (chick retinas) seems to be more reproducible than those seen studies that used the chick retina structure is avascular, been allowing the occurrence of a "neural effect - on neurons and / or glia - "drug under study.

Furthermore, all of our results with the drugs tested both in vitro models as in vivo models were effective; independent of this case leaving to consider the passage of the drug through the blood-brain barrier.

We observed initially, after completion of the Phase II study all drugs that interact in some way with the phenomenon described within the context of the proposed experimental (isolated chick retina). There is a decrease in different proportions from both the propagation velocity in mm / min. as the amplitude of AD mV after mechanical stimulus in all the preparations according to the proposed drug effect. This reinforces the concept of the GABAergic transmission, and is an important phenomenon for Spreading Depression (both generation and propagation) is central to the pathophysiology of migraine.

Initial experimental results appear to be in agreement with the reviewed medical literature (migraine prophylaxis). The drug, which according to experiments done in this work, presents the best result in the context of decreased DA velocity is topiramate (decrease of 67.9% in the rate of spread). This fact, in addition to being relevant, is in line with most of the work described in the medical literature.

Recently, topiramate was considered by the European Neurological Society the drug of choice, within the group of antiepileptic drugs for the prophylactic treatment of migraine. The second drug with better performance in this study is the Divalproex (decrease of 47.1% in the rate of spread), a fact that is also in line with the main studies reviewed. Today Divalproex is the second most used drug in Europe, within the group of antiepileptic drugs for the prophylaxis of migraine and the first option,

within this group, USA. Gabapentin was reduced by 35.6% in the rate of spread of DA; this fact reveals only a partial reasonable result for the drug in question. The literature review for Gabapentin reveals that this drug was considered at the end of the last decade, very promising for the prophylaxis of migraine. However, the main clinical studies at the time did not present encouraging results, a fact which, added to various side effects of the drug, was of relevance to the placement of this drug in the background, in the prevention of migraine with drug use antiepileptic.

In this experimental study, lamotrigine decreased by 41.2% in the rate of spread of AD. This fact, in addition to being consistent with the medical literature, is quite encouraging, given that we are dealing with a new drug. The Lamotrigine has been the focus of important clinical studies in the past five years, all with encouraging results. Several therapeutic approaches have emerged for the use of this drug in migraine prevention protocols in Europe; however, because it is a relatively new drug, new studies should be developed. In this experimental work, Levetiracetam fell by 21.6% in the speed of AD, a fact considered very encouraging and consistent with little medical literature. The Levetiracetam, drug walking newer than Lamotrigine, has been the target of some clinical studies isolated for migraine prophylaxis, due to its innovative mechanism of action, and its positive results in the context of control of complex epileptic frames. The results of these tests have been very encouraging, however, still make up needed more clinical studies (more significance level) for a complete evaluation of the potential of this drug for the prophylaxis of migraine. We draw attention, however, to the fact that the Brivaracetam (ucb-34714), more powerful experimental analogue that Levetiracetam, seems to have the best effect on the AD than the latter. (Margineanu and Klitgaard, 2009).

All drugs studied had, in varying proportions, a decrease in the amplitude of the DC. The drug with the highest percentage reduction in this variable mV was Gabapentin (28.4%). Topiramate. Despite having the largest percentage decrease in speed of propagation, showed only a reduction of 22.1% in the amplitude of DC. We believe it is important in the experimental context, verificarmos a decrease in the amplitude of DC when studying drugs that modulate the Lion phenomenon. However, further studies are needed in this area because they have not mastered in full, the biochemical and physiological phenomena involved in "phases" of the call Lion Wave.

Finally, we would like to emphasize that all results obtained in this phase of the study were reversible with time. In all experiments done after we get the maximum proposed dose for each drug, an increase in speed and amplitude of the DC when the retina (cutting) was again washed only with Ringer, after the removal of each drug in Bath study .

In phase III of this work, the firing threshold of in relation to a chemical stimulus done at high KCl concentrations, in mM, was measured based on the model proposed

by Martins-Ferreira (Ferreira-Martins et al., 1993). From the concentration of 8 mM, chemical stimulus was increased gradually until the measurement of the concentration limit for the firing of DA, for each drug in estudo. A analysis of the results obtained in this phase shows that the threshold of outbreak obtained with higher concentrations of KCl occurred with topiramate, with a concentration of 19 mM KCl. This fact is consistent with the results obtained so far and also to the journal literature. We can, directly, stating that among the five drugs under study, topiramate was shown to be the most potent in blocking or decrease the DA.

Gabapentin presented an outbreak threshold in 18 mM KCl, a fact that can also be considered effective seen that the drug in question has shown results in many experiments, however, has been in the background in relation to Topiramate and Divalproex. The Divalproex presented, in turn, one outbreak in 16 mM threshold, threshold that puts you at an intermediate position in relation to the drugs under study. The drug showed lower firing threshold was Levetiracetam, this drug has not shown encouraging results among the antiepileptic drugs for the prophylaxis of migraine. May be of relevance to the study of his most potent analog, Brivaracetam (ucb-34714).

We can only draw attention to the fact that, in this work phase, the concentrations of the drugs under study, used in the experiments represented the median of pharmacological concentrations studied in phase II as well, a concentration greater than 1.5 this median.

In phase IV study was measured absolute refractory period of study drug, in units of time, for an effective mechanical stimulus for triggering AD. At this stage, too, topiramate was found to be more potent compared to other drugs being studied. The absolute refractory period for Topiramate was 5 minutes and thirty seven seconds followed by obtained for Divalproex in 4 minutes and twenty-six seconds. The lower refractory period was measured Levetiracetam, in 3 minutes and twenty-six seconds. These results are in agreement with the literature reviewed and the findings of the phase II and III of this work.

In vivo experiments in which pharmacological concentrations of the drugs under study were used, ie the median of concentrations used in the experiments of Phase I was found that in all study drugs, changes, even if minimum, speed, and amplitude of the obtained retina of animals after the same treatment for 15 days and sacrifice by decapitation. Again, at this stage the drug showed that topiramate was most effective (measured speed of 3.0 mm / min and amplitude of VLV, measured to be 18.1 mV) followed by Divalproex (measured speed of 4.1mm / min and amplitude of VLV, measured 18 mV). The drug is the least effective was, again, the Levetiracetam (speed measured at 4.7 mm / min and amplitude of VLV, measured in 19.4mV). These findings are in strict accordance with literature findings and phases I, II and III of the

work in question. It is important to note that all drugs, at physiological concentrations, crossed the blood-brain barrier and have provided some effect on the DA, in animal studies; this fact is also seen according to the literature, all drugs studied seem, MGF by mechanisms and possibly other more or less effective in the prophylaxis of migraine. This fact does not seem to happen for Sumatriptan seen that, in an experiment similar to this work, Maranhão-Filho (1997) found that the required dose of this drug in effective concentration, so that it had some effect on the Lion Wave, should be in the order of 100 g / kg dose this extremely high and toxic for use in vivo.

In VI phase of this work we chose the dosage of GABA-T activity, following the birth protocol et al (2007), for measuring the activity of this enzyme. In this study, we used the chick retina without the use of these drugs and without mechanical stimulus to the elicitation of AD and chick retinas with three drugs studied (topiramate, gabapentin and Divalproex) and without the drugs under study (control), with DA elicitation by mechanical stimulation (tungsten pin). The point of this phase was to verify that GABA-T activity, protein concentrations within the linear range of the standard curve of protein in all six experiments, with the use of three drugs under study came to decrease, U / mg STP / h compared to control, significant $P < 0.05$ - Kruskal-Wallis and Friedman -. However, in all experiments, the decline of the GABA-T activity was very small relative to that observed with the use of vigabatrin - anticonvulsant drug that works by blocking the GABA-T - (Graeme, 2003; Nascimento et al, 2007) . This suggests that inhibition of GABA-T, there seems to be neither the only nor the main mechanism through which the electro-physiological effects are manifested. Antiepileptic drug / antimigranosas that have been studied seem not act exclusively on the inhibition of GABA-T activity. Another aspect that we can only focus is the fact that the GABA-T seems to have a different mechanism of inactivation in the retina compared to that observed in the brain; This fact provides a "limited" increased GABA concentration in the retina compared to that observed in the brain (Rando et al, 1982).

In the cerebellum, the values of the enzymatic reaction of GABA transaminase in units are around 200 U / mgPTN / H (Nascimento et al, 2007). In the retina the values found in this study are about 5 to 6 U / mgPTN / M, or 30 to 40 times lower than that found in that organ. This difference could be related to retinal features, ie: if the expression is neuronal or glial, moves with the development, it is affected by the environment, especially by light, is affected by hormones and / or extracellular factors and is modulated by GABA itself.

The release of GABA and acetylcholine in AD is reproducible, as the voltage changes, potassium, chloride and water movement (Martins Oliveira-Ferreira and Castro, 1966; Nicholson and Kraig, 1981; Martins- Ferreira and Do Carmo, 1984). The reduction to 0.5 mM calcium and magnesium to increase 2.0-4.0 mM in

the extracellular medium decreases both the phenomenon of "light-scattering" as increasing the concentration of potassium and acetylcholine and GABA release during AD. This phenomenon suggests that at least in part, the mechanism of release of GABA and acetylcholine in AD, either from synaptic mechanisms. Despite this fact, it is not possible to be established whether the release of GABA and ACh are essential for the occurrence of the phenomenon or if it occurs concurrently with this (Rodrigues et al, 1988). It is known, however, that much GABA and anti-physiologic high concentrations (about 3.0 mM) can come to lock the retina in a short period of time (Rodrigues et al, 1988). In 1987, Roberts et al demonstrated that the use of eserine (cholinergic agonist) is able to decrease GABA release during AD. This suggests that the DA in different CNS regions, at least in part, there is a direct influence conjugates mechanisms between at least two neurotransmitters, particularly the retina (Rodrigues et al, 1987).

Finally, we draw attention to the fact that the main focus of this work was to study the spreading depression and the effect of GABAergic drugs used in migraine prophylaxis rises this, not the study of the effect of these compounds on the GABA-T kinetics . It is suggested for future experiments assessing the effect of these compounds vigabatrin more brivaracetam and, depending on the kinetics of this enzyme. On this occasion should be made "bows" over "spots" and with higher concentrations of the compounds, a fact that would be desirable in order to obtain a more reliable analysis of the kinetics of GABA-T. We believe that in the context of this paper, to obtain a correlation between the effect of compounds on enzyme kinetics, even if a trend is rich.

6 | CONCLUSIONS

1. antiepileptic drugs and / or antimigranosas with modulatory action on GABAergic transmission mechanism, that is, GABAergic drugs such as topiramate, gabapentin, divalproex, and lamotrigine Levetiracetam reversibly reduce the rate of AD in mm / min, and the amplitude of AD in mV in isolated chick retinas, subjected to mechanical stimulation, concentration-dependent manner.

2. topiramate, gabapentin, Divalproex, Lamotrigine and Levetiracetam increase reversibly both the ignition threshold for AD as the refractory period of AD, in units of time, in isolated retinas subjected chicks, respectively, to chemical stimuli with KCl in specific concentrations and mechanical stimuli, such concentration-dependent.

3. Topiramate is most effective drugs of which were studied, with regard to the reduction of velocity, amplitude increase in the absolute refractory period and triggering threshold of isolated chick retinas, reversibly and so the concentration-dependent.

4. Levetiracetam is less effective drug, of which were studied, with regard to the reduction of velocity, amplitude increase in the absolute refractory period and triggering threshold of isolated chick retinas, reversibly and so the concentration-dependent.

5. All the drugs studied (topiramate, gabapentin, Divalproex, Lamotrigine and Levetiracetam) appear in vivo cross the blood-brain barrier.

6. Topiramate is most effective in vivo drug of which have been studied in regard to deceleration.

7. Levetiracetam is less effective in vivo drug of which have been studied in regard to reducing the speed and amplitude of AD.

8. Both gabapentin and topiramate as divalproex decrease GABA-T enzyme activity in the experimental model under study, and possibly some modest important in functional terms, suggesting that inhibition of GABA-T is neither the one, or the main mechanism through which electro-physiological effects of the drugs studied were manifested.

9. The present study suggests that antiepileptic drugs that act on the GABAergic transmission, especially topiramate, may prevent migraine and interfere with the generation and propagation of spreading depression.

REFERENCES

1. Akerman, S., Goadsby, P.J. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *Neuroreport*. 16(12):1383-7, (22) 2005..
2. Avoli, M., Drapeau, C., Louvel, J., Pumain, R., Olivier, A., Villemure, J.G. Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. *Ann. Neurol*. 30(4):589-596, 1991.
3. Ayata, C., Jin, H., Kudo, C., Dalkara, T. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann. Neurol*. 59(4):652-661, 2006.
4. Bahami, G., Mohammadi, B. A novel high sensitivity HPLC assay for topiramate, using 4-chloro-7-nitrobenzofurazan as pre-column fluorescence derivatizing agent. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Sci.* 850 (1-2):400-4, 2007.
5. Belal, F., Abdine, H., Al-Majed, A., Khalil, N.Y. Spectrofluorimetric determination of Vigabatrin and Gabapentin in urine and dosage forms through derivation with fluorescamine. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 27 (1-2):253-60, 2002.
6. Bradford, M.M., A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing a principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*. 72:248-254, 1976.
7. Bures, J., Buresová, O. Weiss, T. Functional consequences of hippocampal spreading depression. *Physiol. Bohemoslov.* 9:219-227, 1960.
8. Bures, J., Krivanek, J. Ionic movements in the brain as studied with the AID of

washing the cortical surface with an epidural cannula. *PHysiol. Bohemoslov.*9:488-493, 1960.

9. Calabresi, P., Galletti, F., Rossi, C., Sarchielli, P., Cupini, L.M. Antiepileptic drugs in migraine; from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends. PHarmacol. Scienc.*28(4): 12-25, 2007.
10. Chebabo SR, Do Carmo RJ. Phenytoin and retinal spreading depression. *Brain Res.*1991 Jun 14; 551 (1-2):16-9.
11. Chen, N.H., Reich, M.E.A., Quick, M.W. Synaptic uptake and beyond: the sodium and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6. *Pflugers Arch. Eur.J.PHysiol.*447:519-531, 2004.
12. Cooper, J.R., Blom, F.E., Roth, R.H. Amino acid transmitters. **In: The Biochemical Basis of Neuropharmacology.** Oxford University Press, New York.133-89,1991,
13. Coupez, R., Staetemaus, R., Sehgal, G., Stocks, A., Zhihong, L. Levetiracetam; relative bioavailability and bioequivalence of 10% oral solution (750 mg) and 750 mg tablets. *J.clin. PHarmacol.* 43(12): 1370-6, 2003.
14. Cutrer, F.M., Limmroth, V., Mosckowitz, M.A. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia.*17 (2):93-100, 1997.
15. Diener, H. Long – term effectiveness of Topiramate for migraine prevention: analyses of open-label extension-phase data from two pivotal studies, EFNS Congress, Athens. Poster P 2138, 2005.
16. Diener, H. Topiramate in Migraine Prevention. Seventeenth Meeting of the European Neurological Society – Rhodes/Greece – June 16-20, 2007. Pre-congress course.
17. Diener, H.C., Bussone, G., Van Oene, J.C., Lahaye, M., Schwalen, S., Goadsby, P.J. TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group, Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.*27(7):814-23, 2007.
18. Do Carmo, R.J., Martins-Ferreira, H. Spreading depression of Leão probed with ion-selective microelectrodes in isolated chick retina. *An. Acad.Bras.Ci.* 56:402-421, 1984.
19. Gorji, A. Spreading Depression: a review of the clinical relevance. *Brain. Res. Rev.* 38: 31-60, 2001.
20. Gouras, P. Spreading depression of activity in amphibian retina. *Am.J.PHysiol.* 195:28-32, 1958.
21. Graeme, J.S., Butler, E., Forrest, G., Ratnaraj, N., Patsalos, P.N., Brodie, M.J. Vigabatrin, but not Gabapentin or Topiramate, produces concentration-related effects on enzymes and intermediates of the GABA shunt in rat brain and retina. *Epilepsia*, 44 (7):886-896, 2003.
22. Grafstein, B. Mechanism of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol.*19:154-171, 1956.
23. Hardebo, J.E. Migraine – Why and how a cortical excitatory wave may initiate the aura and headache. *Headache* .31:213-221, 1991.

24. Hava, G., Adolfo, T.E., Drorit, S., Yoram, G. GABA metabolism controls inhibition efficacy in the mammalian CNS. *Neuroscience Letters*. 217:25-28,1996.
25. Joetta, M.J., Paul, I.B., Gwendolyn, A., Francis, M.U. Procedure for Monitoring of Gabapentin with 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid derivatization followed by HPLC with ultraviolet detection. *Clinical Chemistry*.49:1198-1201, 2003.
26. Johannessen, S.I., Tomson, T. PHarmacokinetic Variability of newer antiepileptic drugs: When is monitoring needed? *Clin.PHarmacokinet*.45 (11):1061-75, 2006.
27. Jung ,M.J. In-vivo biochemistry of GABA transaminase inhibition. **In: Seiler N., Jung M.J., Kock-Wester J. (eds.) Enzyme-activated irreversible inhibitors.** Elsevier/North-Holland Biomedical Pres, New York. 135-48,1978.
28. Kang, T.C., Park, S.K., Bahn, J.H., Jeon, S.G., Jo, S.M., Choi, S.Y., Won, M.H. The alteration of gamma-aminobutyric acid-transaminase expression in the gerbil hippocampus induced by seizure. *Neurochem.Int*. 38:609-14, 2001.
29. Kraig, R.P., Nicholson,C. Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience* 3:1045-1059, 1978.
30. Lampl, C. Z., Katsarava H., Diener, C., Limmroth, V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 76:1730-1732,2005.
31. Lauritzen, M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression.*Acta. Neurol. Scand*.76:1-40, 1987.
32. Lauritzen, M. Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism.*Trend. Neurosci*.10:447-467, 1987.
33. Leão, A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex *J.Neurophysiol*. 7:359-390,1944a.
34. Leão, A.A.P. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J.Neurophysiol*. 7:391-396, 1944b.
35. Leão, A.A.P. Further observations on the spreading depression of activity. *EEG. Clin. Neurophysiol*. 3:315-321, 1947.
36. Leão, A.A.P. On the inferred relationship of migraine and spreading depression. **In: Advances in headache research, (eds.) F. Clifford Rose. John Libbey&Co Ltd.** 19-24, 1987.
37. Leão, A.A.P., Morrison, R.W. Propagation of spreading cortical depression. *J.Neurophysiol*. 8:33-45, 1945.
38. Libet, B., Gerard, R.W. Control of the potential rhythm of the isolated frog brain. *J.Neurophysiol*. 2:158-169, 1939.
39. Limmroth, V., Cutrer, F. M., Moskowitz, M.A. Neurotransmitters and neuropeptides in headache. *Curr. Opin. Neurol*. 9:206-210, 1996.
40. Lipton,R., Scher, A., Kolodner, K. Migraine in the United States: epidemiology and

patterns of health care use. *Neurology*. 58(6): 885-894, 2002.

41. Lipton, R.B, Stewart W.F., Simon, D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache*. 38(2):87-96, 1998.
42. Lynch, B.A., Lamberg, N., Noika, K., Kensel-Hammes, P., Bassalieh, S.M., Mategne, A., Fuks, B. The Synaptic Vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Natl. Acad. Sci. -USA* – 101(26):9861-6, 2004.
43. Maranhão, F.P.A. Sumatriptan na Depressão Alastrante Retiniana. **Thesis**. 1997.
44. Margineanu, D.G., Klitgaard, H. Brivaracetam inhibit spreading depression in rat neocortical slices in vitro. *Seizure*. 2009, Feb 9. (Epub.)
45. Martins-Ferreira, H. Propagation of spreading depression in isolated retina. **In: Lehmenkühler, A; Grotemeyer, K.H. e Tegtmeier, F. (Eds.). Migraine: Basic Mechanisms and Treatment.** Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore: 533-546, 1993.
46. Martins-Ferreira, H. Spreading depression: a neurohumoral reaction. *Braz.J.Med.Biol. Res.* 27:851-863, 1994.
47. Martins-Ferreira, H. Depressão alastrante na retina. *An. Acad.Bras.Ci.* 34: XLIV, 1962.
48. Martins-Ferreira, H., Do Carmo, R.J. Retinal spreading depression and the extracellular milieu. *Can.J.PHysiol.PHarmacol.* 65:1092-1098, 1987.
49. Martins-Ferreira, H., Oliveira-Castro, G., Struchiner, C.J., Rodrigues, P.S. circling spreading depression in isolated chick retina. *J.Neurophysiol.* 37:773-784, 1974.
50. Martins-Ferreira, H., Nedergaard, M., Nicholson, C. Perspectives on spreading depression. *Brain Res. Rev.* 32:215-234, 2000.
51. Martins-Ferreira, H., Ribeiro, L.J.C., Do Carmo, R.J. Threshold determination of spreading depression evoking substances in the retina in vitro. *Braz.J.Med.Biol.Res.* 26:875-877, 1993.
52. Martins-Ferreira, H., Oliveira-Castro, G. Light scattering changes accompanying spreading depression in isolated retina. *J.Neurophysiol.* 29:715-726, 1966.
53. Martin, D.L., Olsen, R.W. **In GABA in the Nervous System: The view at 50 years.** Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000.
54. Maytal, J., Young, M., Shechter, A. Pediatric migraine and International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology*. 48:602-607, 1977.
55. Metcalf, B.W. Inhibitors of GABA metabolism. *Biochem PHarmacol.* 28:1705-12, 1979.
56. Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leão. *Eletroencephalog Cil Neurophysiol*, 1958 Nov; 10 (4): 705. Abstract.

57. Mori, S., Miller, W.H., Tomita T. Microeletrode study of spreading depression (SD) in frog retina - General observations of field potential associated with SD. *Jap.J.PHysiol.*26:203-217,1976a
58. Mori, S., Miller, W.H., Tomita T. Microeletrode study of spreading depression (SD) in frog retina – Müller Cell Activity and K⁺ during SD. *Jap.J.PHysiol.*26:203-217,1976b.
59. Moskowitz, M.A. The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.* 16:157-168, 1984.
60. Moskowitz, M.A. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology.*43 (3):S16-S20, 1993.
61. Moskowitz, M.A., Nozak, K., Kraig, R.P. Neocortical spreading depression provokes the expression of C-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis through trigeminovascular mechanisms. *J.Neurosc.*13:1167-1177, 1993.
62. Nascimento, J.L.M. A simple and rapid method to measure aminobutyric acid-transaminase (GABA-transaminase) in the Central Nervous System. Cellular and Molecular Neurochemistry Laboratory, Department of Physiology, University Federal of Pará, Belém City, Pará, Brazil,2008.
63. Nicholson, C., Kraig R.P. The behavior of extracellular ions during spreading depression. The Application of ion-selective microelectrodes. **In Zeuthen T. (eds.)Elsevier.** North Holland: 217-238, 1981.
64. Nicholson, C. Preface II. **In: Migraine: Basic Mechanisms and treatment. Eds. LehmenKühler Alfred; Grotemeyer, Karl-Heinz.; Tegmeier, Frank.** Germany, München: Urban&Schwarzenberg, 602, 1993.
65. Nikitina, T.G., Adamson, V.G., Dyskin, D.E., Prokudin, M.V. Determination of Serum Valproic Acid Drugs by Capillary electrophoresis. *Klin. Lab. Diagn.* 11: 15-8, 2006.
66. Olesen, J., Boussier, M.G., Diener, H. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia.*24 (1):1-160, 2004.
67. Oliveira-Castro, G., Martins-Ferreira, H. Deformations and thickness variations accompanying spread depression in the retina. *J. Neurophysiol.* 33, (6):891-900, 1970.
68. Olsen, R.W. GABA. **In K.L. Davis D., Charney J.T.C. and C. Nemeroff (eds.), Neuropsychopharmacology: Fifth Generation of Progress.American College of Neuropsychopharmacology.** Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.159-168, 2001.
69. Patsalos, P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol. Ther.* 85:77-85,2000.
70. Pietrobon, D., Striessnig, J. Neurobiology of Migraine. *Nature Rev.* 4: 386-398, 2003.
71. Pucci, V., Mandrioli, R., Raggi, M.A. Determination of Valproic Acid and Divalproex in human plasma by capillary electrophoresis with indirect UV detection. *Electrophoresis.* 24 (12-13): 2076-83, 2003.
72. Puppe, A., Limmroth, V. GABAergic drugs for the treatment of migraine. *CNS Neurolol Disord Drug Targets.* 6(4):247-50, 2007.

73. Ramadan, N.M. Current trends in migraine prophylaxis. *Headache*.47 (1): S 2-7, 2007.
74. Rando, R.R., Coburn, J., Parkinson, D. The differential effects of GABA-transaminase inactivation in the chick retina and brain. *J. Neurochem.* Oct, 39(4):1147-51, 1982.
75. Rasmussen, B.K. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 15(1):45-68, 1995.
76. Ratnaraj, N., Patsalos, P.N. A high-performance liquid chromatography micromethod for the simultaneous determination of vigabatrin and gabapentin in serum. *The Drug Monit.* 20(4):430-4, 1998.
77. Rodrigues, P.S., Guimarães, A.P.O., Azeredo, F.A.M., Martins-Ferreira, H. Involvement of GABA and ach. in retinal spreading depression: Effects of "low calcium-high magnesium" solutions. *Exp. Brain Res.* 73:659-664, 1988.
78. Rodrigues, P.S., Thomaz, T.G., Pinheiro, W.M., Silva, M.C.P. A atividade colinérgica diminui a liberação de ácido gamma-aminobutírico (GABA) durante a depressão alastrante retiniana? Resumos II reunião An.Fed.Socs.Biol.Exp, pp139, 1987.
79. Rogawski, M.A., **Löscher, W.** The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Neurosci.* 5: 553 -564, 2004a.
80. Rogawski, A., Löscher, W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nature Medicine* 10(7): 685-692, 2004b.
81. Röther, J. Spreading depression and peri-infarct depolarizations. Relevant pathological events in migrânea and stroke? *Nervenarzt.* 71 (2):84-90, 2000.
82. Sanchez-Del-Rio, M., Reuter, U., Moskowitz, M.A. New insights into migraine pathophysiology. *Curr. Opin. Neurol.* 19 (3):294-8, 2006.
83. Scheller, D., Heister, U., Kolb, J., Tegtmeier, F. On the role of excitatory amino acids during generation and propagation of spreading depressions. **In: Lehmenkühler A., Grotemeyer K.H. e Tegtmeier F. (Eds.). Migraine: Basic Mechanisms and Treatment.** Urban & Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore: 355-366, 1993.
84. Silberstein, S.D., Collins, S.D. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. Long-term safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group, *Headache.* 39 (9): 633-643, 1999.
85. Silberstein, S.D., Feliu, A.L., Rupnow, M.F., Blount, A.C., Boccuzzi, S.J. Topiramate in migraine prophylaxis: long-term impact on resource utilization and cost. *Headache.* 47 (4):500-10, 2007a.
86. Silberstein, S.D., Hulihan, J., Karim, M.R., Wu, S.C., Jordan D., Karvois D., Kamin M. Efficacy and tolerability of topiramate 200mg/ml in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized , placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin. Ther.* 28 (9):1482, 2006.
87. Silberstein, S.D., Lipton, R.B. Chronic daily headache. **In: Goadsby P.J., Silberstein s.D. (eds.) Blue Books of Practical Neurology: Headache.** Boston, MA: Butterworth-Heinemann. 201-25, 1997.

88. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., Freitag, F.G., Ramadan, N., Mathew N., Brandes, J.L., Bigal, M., Saper, J., Ascher, S., Jordan, D.M., Greenberg, S.J., Hulihan, J. Topiramate Chronic Migraine Study Group. *Headache*. 47(2): 170-80, 2007b.
89. Silberstein, S.D., Lipton, R.B. Chronic daily headache. In: **Goadsby P.J., Silberstein S.D., eds. Blue Books of Practical Neurology: Headache**. Boston, MA: Butterworth-Heinemann. 201-25, 1997.
90. Silberstein, S.D., Neto, W., Schmitt J. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial, *Arch. Neurol.* 61: 490-495, 2004.
91. Somjen, G.G. Mechanisms of Spreading Depression and Hypoxic Spreading Depression-Like depolarization. *Physiol. Rev.* 81(3): 1065-1093, 2001.
92. Steiner, T.J. Ethical aspects of headache treatment trials. In: **Olesen J, Tfelt-Hansen P, eds. Headache Treatment: Trial Methodology and New Treatment**. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven: 71-8, 1997.
93. Steiner, T.J., Findley, L.J., Yuen, A.W. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 17(2):109-112, 1997.
94. Strong, A.J., Fabricius, M., Boutelle, M. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 33: 2738-2743, 2002.
95. Van Harreveld, A. Compounds in brain extracts causing spreading depression of cerebral cortex activity and contraction of crustacean muscle. *J. Neurochem.* 3:300-315, 1959.
96. Van Harreveld, A., Fifková, E. Glutamate release from the retina during spreading depression. *J. Neurobiol.* 2:13-29, 1970.
97. Victor, M., Ropper, A.H. Epilepsy and other seizures disorders. In: **Principles of Neurology**. McGraw-Hill, 2005. pp 271 – 301.
98. Vyskocil, F., Kriz, N., Bures, J. Potassium-selective microelectrodes used for measuring the extracellular brain potassium during spreading depression and anoxic depolarization in rats. *Brain Res.* 39:255-259, 1972.
99. Wang, S.J., Huang, C.C., Hsu, K.S. Presynaptic inhibition of excitatory neurotransmission by lamotrigine in the rat amygdala neurons. *Synapse*. 3: 248-55, 1996.
100. White, H.S., Brown, S.D., Woodhead, J.H., Skeen, G.A. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res.* 28:167-169, 1997.
101. Wiedemann, M., Lima, V.M., Hanke, W. Effects of antimigraine drugs on retinal spreading depression. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 353(5):552-6, 1996.
102. Woods, R.P., Iacobini, M., Mazziotta, J.C. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N. Engl. J. Med.* 331:1689-1692, 1994.
103. Yacubian, E.M.T. Tratamento Medicamentoso das Epilepsias. Editorial Lemos, São Paulo, 1999.
104. Yasui-Furukori, N., Saito, M., Nakagami, T., Niioka, T., Sato, Y., Fuji, A., Kaneko, S.

Different Serum Concentration of steady-state Valproic Acid and Divalproex in two sustained-release formulations. *Psychiatry.Clin.Neurosci.*61 (3):308-12, 2007.

105. Young, A.B., Chu, D. Distribution of GABA receptors in Mammalian brain: potential targets for drug development. *Drug Dev.Res.* 21:161-67,1990.

ENCEFALITE AUTOIMUNE ANTI-NMDAR EM ADOLESCENTE: RELATO DE CASO

Data de aceite: 14/01/2020

Caroline Moraes Tapajós Bolzani

Departamento do Neurologia Clínica, PUC-Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/5408155703731997>

Mariana de Almeida Vidal

Departamento do Neurologia Clínica, PUC-Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/8974148220289170>

Renato Buarque Pereira

Departamento do Neurologia Clínica, PUC-Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/5756987361128130>

Maycon Melo Lopes

Departamento do Neurologia Clínica, PUC-Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/5727179935116706>

Iure Belli de Melo

Departamento do Neurologia Clínica, PUC-Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/6818851156844139>

Carla Nakao Nonato

Departamento de Psiquiatria, PUC-Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/5892326484723388>

Paulo Vitor Castro Perin

Departamento do Neurologia Clínica, PUC-Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/1989811836237004>

Helen Maia Tavares de Andrade

Departamento do Neurologia Clínica, PUC-

Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/5387434564767047>

Marília Mamprim de Moraes Perin

Departamento do Neurologia Clínica, PUC-Campinas -São Paulo <http://lattes.cnpq.br/3356253977308694>

RESUMO: A Encefalite por Anticorpos Anti-Receptor N-Methyl-D-Aspartato (NMDA) é um tipo de encefalite autoimune que acomete predominantemente crianças e mulheres jovens. Como o receptor NMDA está envolvido em processos de aprendizado e memória, a doença se apresenta com uma ampla gama de sintomas o que a torna de difícil diagnóstico. Isso ocorre porque em grande maioria os sintomas iniciais são alterações comportamentais e os pacientes são considerados com doenças psiquiátricas. Esse atraso no diagnóstico retarda também o tratamento imunológico, já que se trata de uma doença imunomediada, e sua progressão pode denotar agravamento dos sintomas e piora no prognóstico podendo levar a morte. Como é uma doença passível de tratamento e com evidência de melhora importante dos sintomas após o mesmo, deve sempre ser considerada nos diagnósticos diferenciais das encefalites e cuidadosamente investigada.

ABSTRACT: The Anti-receptor N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Encephalitis is a type of autoimmune encephalitis that predominantly appears in children and young women. Because the NMDA receptor is involved in learning and memory pathways, the disease presents with a wide range of symptoms which can make it a difficult disease to diagnose. This is because most of the initial symptoms are behavior changes and patients are considered to have psychiatric disease. Diagnosis delay also retards treatment; its progression might worsen the symptoms and prognosis, leading the patient to death. This disease is treatable, with evidence of significant improvement after immunotherapy. Therefore it should always be considered in differential diagnoses and carefully investigated.

KEYWORDS: encephalitis, autoimmune, movement disorder, psychiatric disease

INTRODUÇÃO

A Encefalite por anticorpos Anti-N-Metil-D-Aspartato (NMDA) é um tipo de encefalite autoimune. O receptor NMDA é formado por subunidades difundidas em todo sistema nervoso central e ativada pelo neurotransmissor glutamato. Cada subunidade corresponde a uma área do sistema nervoso e conota diferentes funções o que ajuda na detecção e localização em caso de doença. Ele está amplamente envolvido em funções neurais como aprendizado e memória, o que relaciona as manifestações da doença após ação do anticorpo contra o receptor, gerando disfunção do mesmo.

Esta doença apresenta uma ampla gama de sintomas que foram definidos: alteração de comportamento e de cognição, prejuízo da memória, alteração de fala, convulsões, distúrbio do movimento (tais como discinesia, ataxia, hemibalismo, coreia), perda de consciência, disfunção autonômica e hipoventilação central. Essas manifestações na fase inicial diferem nas faixas etárias; abaixo de 12 anos ocorrem manifestações neurológicas (convulsão e distúrbios do movimento). No adulto são mais comuns alterações comportamentais (ou sintomas psiquiátricos); em adolescentes houve uma mistura de ambos sintomas. Com a progressão da doença, após quatro semanas grande parte dos pacientes desenvolvem mais sintomas, independente da faixa etária e apenas uma pequena minoria permanece oligossintomático.

Dessa forma a síndrome clássica da doença é de uma ampla gama de sintomas comportamentais ou de consciência que podem evoluir com distúrbios de movimento e de fala, disfunção autonômica e hipovetilação, o que denota gravidade da doença e leva o indivíduo ao risco de óbito. Essa evolução menos favorável assim como necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) são marcadores de pior prognóstico.

Diante da suspeição clínica, inicia-se uma investigação que conta com a detecção de Anticorpos Anti- Receptor NMDA para confirmação diagnóstica. Esse teste é realizado com amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) e de sangue, sendo o primeiro mais sensível. Além deste conta-se com a realização de Ressonância Nuclear Magnética (RM) de encéfalo. O achado padrão é um hipersinal em T2/FLAIR, mais frequentemente no hipocampo e tronco cerebral. O Eletroencefalograma (EEG) apresenta um padrão típico chamado *extreme delta brush*, porém pouco sensível; este padrão está relacionado a casos de pior prognóstico. O que se observa na maioria dos pacientes é uma desaceleração difusa da atividade elétrica cerebral.

É de grande importância realizar uma pesquisa para doenças neoplásicas, em especial os teratomas, devido a alta associação entre as doenças (Encefalite Paraneoplásica). Isso é importante, pois o tratamento neoplásico, quando cabível, foi definido como um fator de bom prognóstico e menor incidência de recorrência dos sintomas.

O tratamento de primeira linha nas encefalites autoimunes consiste em imunomodulação com esteroides e/ou Imunoglobulina Humana intravenosa, além da plasmaférese. A escolha do tratamento depende do arsenal disponível em cada serviço, sem evidência clara de alguma terapêutica mais efetiva entre as três. A maioria dos pacientes apresenta melhora significativa dos sintomas dentro de quatro semanas do tratamento. Nos casos de piora ou manutenção dos sintomas nas duas semanas subsequentes ao tratamento há relato de boa resposta ao uso de imunoterapia de segunda linha com Rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20) e/ou Ciclofosfamida. O tratamento específico ainda não foi elucidado, mas as evidências de melhora com as terapias citadas e o envolvimento imunológico suportam essa estratégia terapêutica. Outra importante vertente terapêutica é a exérese de tumor nos casos em que houver evidência de neoplasia.

Essa revisão norteia o seguimento de casos como o que se segue e define a importância de pensar na Encefalite por anticorpos anti-NMDA assim como iniciar precocemente a imunoterapia. O screening para neoplasia, faz parte da estratégia diagnóstica e de seguimento desses pacientes. Em especial por se tratar em sua maioria de pacientes jovens e que apresentam bom prognóstico.

CASO

Paciente do sexo masculino, com 13 anos de idade, previamente hígido, procedente de Boa Vista, Roraima- RR. Foi internado na enfermaria de Neurologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro, Campinas- SP devido a um surto psicótico durante vôo comercial que fez escala no aeroporto de Viracopos (Campinas).

Segundo relato de familiares, o adolescente iniciou 2 meses antes da internação

crises de alteração da consciência abrupta de poucos segundos com retomada do estado inicial imediatamente após. Essas crises eram intercaladas por crises focais disperceptivas com movimentos oculares e mastigatórios com lateralização cefálica à direita e posteriormente passou manifestar crises generalizadas tônico-clônicas; relatava que antes das crises ouvia músicas.

Nesse momento também iniciou alterações comportamentais com piora progressiva; episódios de agitação, agressividade, alucinações visuais (bichos e descrevia um jardim) e auditivas (vozes), riso imotivado intercalados com momentos de mutismo. Segundo relatório médico do primeiro atendimento no hospital de origem (Roraima/RR) em regime de internação o paciente apresentou dois picos febris (39,1° C) e taquicardia, agravados por obnubilação e hipoventilação, necessitando de oxigênio suplementar sem, contudo, infecção evidenciada em investigação.

Passou a fazer uso de Ácido Valpróico 1500mg/dia, Fenitoína 100mg de 12/12h e Clonazepam 2mg de 12/12h.

O paciente não apresentava antecedente pessoal de convulsões ou doenças psiquiátricas; não há evidência de conflitos emocionais nem uso de substâncias psicoativas.

Como antecedente familiar, possuía dois primos maternos com epilepsia e outros três primos jovens com neoplasias em sítios diversos (renal, ovário e tireoide) e outro primo com Síndrome de Down e câncer possivelmente metastático (reto; pulmão; não sabem relatar o foco inicial), todos com diagnóstico firmado e em tratamento.

Durante a internação no nosso serviço, dois meses após início dos sintomas, em vista do quadro prévio relatado e da progressão das alterações neurológicas e psiquiátricas, foi reiniciada investigação.

No exame físico geral não apresentava alterações; sinais vitais da admissão: PA 132x91 mmHg, FC 104bpm, FR 20mpm, Temperatura de 36,7° C, sem dor e sem febre.

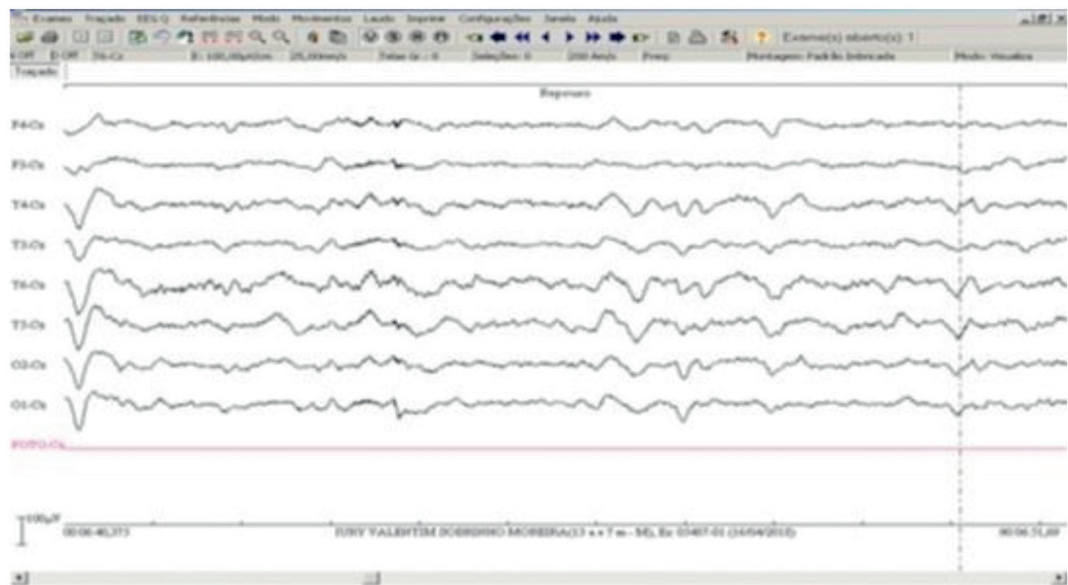
Sem sinais neurológicos focais, pupilas isofotorreativas, movimentação ocular extrínseca sem alterações, sem nistagmo visível, sem movimentos involuntários. Mantinha-se agitado, desorientado em tempo e em espaço, por vezes respondia perguntas com frases sem nexos, hipersexualizado, por vezes agressivo com necessidade de contenção física no leito.

As medicações usadas previamente Fenitoína e Clonazepam foram suspensas e dosado Ácido Valpróico sérico, com ajuste de dose para 250mg cedo, 250mg à tarde e 500mg à noite. Chegou a usar Imipramina e Fluoxetina, sem efeito, com retirada subsequente. Administrada também Risperidona por um breve período, como contenção química além da mecânica instituída.

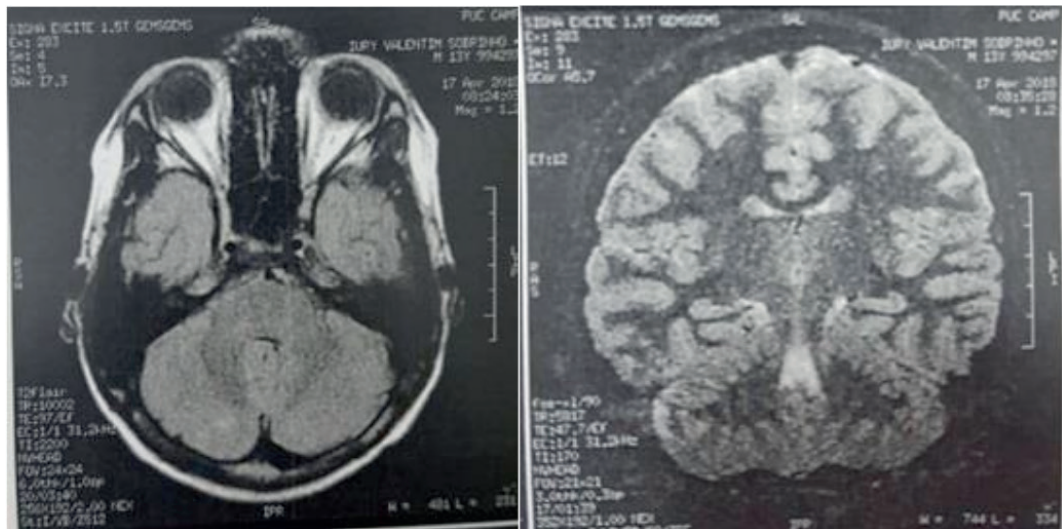
Os exames laboratoriais gerais evidenciaram discreta leucocitose sem

desvio, PCR e VHS baixos; íons normais; funções tireoidianas, hepáticas e renais mantinham-se dentro da faixa de normalidade. As sorologias de HIV, VDRL, hepatite B e C foram negativas. A primeira punção lombar foi realizada cinco dias após a admissão e apresentou líquido cefalorraquidiano (LCR) sem alterações: límpido / incolor / leucócitos 0,93 / hemácias 75 (100% íntegras) / proteínas 16,3 / glicose 65 (sérica 99). Mas um novo LCR foi coletado após três dias e apresentou aumento moderado de proteína (51,7).

O paciente havia realizado o primeiro EEG na admissão e o mesmo se apresentava dentro dos limites da normalidade, durante vigília. Durante o segundo exame, cerca de 10 dias após admissão, evidenciou-se desorganização difusa da atividade elétrica cerebral, associada a normalidade paroxística acentuada por grupos de ondas lentas e algumas ondas agudas na região frontotemporal do hemisfério cerebral direito. Em um terceiro exame, após duas semanas da admissão, mantinha anormalidade acentuada, quase contínua, por grupos de ondas lentas de potencial elevado e ondas agudas na região frontotemporal do hemisfério cerebral direito, com um episódio prolongado com início e final bem definidos de crise eletrográfica.



A ressonância magnética do encéfalo revelou em T2/FLAIR duas hiperintensidades focais no hemisfério cerebelar direito.



RNM de cérebro hiperintensidade FLAIR focais no hemisfério cerebelar direito.

Após o segundo EEG foi optado por introdução de Clobazam 20mg à noite, associado ao Ácido Valpróico 1000mg/dia. Aventou-se a hipótese de encefalite viral ou bacteriana como diagnóstico diferencial, iniciando-se empiricamente Ceftriaxona 2g 12/12h e Aciclovir 10mg/kg IV 8/8h por 10 dias, sem melhora sintomática.

Duas semanas após a admissão, devido ao EEG e RM alterados, além de manutenção do quadro clínico sem melhora com antimicrobianos, foram colhidas amostras para estudo de autoanticorpos séricos e líquóricos de encefalite autoimune sendo estas encaminhado para um serviço externo parceiro.

Optou-se enfim por iniciar pulsoterapia com Metilprednisolona intravenosa um grama/ dia por cinco dias. A infusão seguiu sem intercorrências, com melhora sintomática importante. Após o término do tratamento, o paciente evoluiu com remissão clínica completa.

O diagnóstico de Encefalite por anticorpos N-metil-D-aspartato (anti-NMDAr) foi confirmado a posteriori, após a alta do paciente para seguimento ambulatorial. No retorno foi solicitada triagem para Neoplasia com estudo tomográfico torácico e abdominal total, Ultrassom de testículos, dosagem de marcadores neoplásicos e metabólicos. Contudo, até o momento, não há evidência de doença neoplásica. O paciente segue bem, sem recidiva dos sintomas, passado um ano de seguimento.

CONCLUSÃO

A Encefalite por anticorpos anti-receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) é um tipo de encefalite autoimune que acomete predominantemente crianças e mulheres jovens, o caso relatado foi de paciente no intermédio das idades, portanto compatível com a faixa etária acometida encontrada na literatura.

A doença se apresenta com uma ampla gama de sintomas que em grande

maioria são inicialmente alterações comportamentais e por isso os pacientes são considerados com doenças psiquiátricas, o que torna um desafio o diagnóstico.

Esse atraso no diagnóstico pode ocasionar na progressão dos sintomas, como visto no caso com início de alteração comportamental, associado a sintomas autonômicos e a crises convulsiva.

Esse atraso no diagnóstico retardou o tratamento imunológico e poderia levar a um pior prognóstico do paciente o que felizmente não aconteceu nesse caso. É importante também ressaltar que a estratégia diagnóstica deve contar com o screening neoplásico devido grande associação com teratomas. No caso apresentado não houve evidência de neoplasia, mas devido antecedente familiar muito relevante o acompanhamento e exames seriados foram continuados no acompanhamento ambulatorial.

No caso relatado então, é possível acompanhar o desafio diagnóstico e a progressão dos sintomas, assim como a melhora inegável após a imunoterapia. A Encefalite por anti-NMDA é uma doença de pacientes jovens e é uma doença tratável com evidência de melhora importante dos sintomas após tratamento. Por isso deve sempre ser considerada nos diagnósticos diferenciais e cuidadosamente investigada.

REFERÊNCIAS

Barry et al. **Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis** BJPsych Bulletin (2015)

Miya K et al. **Anti-NMDAR autoimmune encephalitis**. *Brain Dev* (2013)

Titulaer et al. **Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study** *Lancet Neurol*. 2013

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IN A PATIENT WITH HIV TYPE I. CASE REPORT

Data de aceite: 14/01/2020

Raquel Libanesa Rosario Beltré

Neuromuscular Disease Outpatient at Gaffré e Guinle Academic Hospital, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Karina Lebeis Pires

Neuromuscular Disease Outpatient at Gaffré e Guinle Academic Hospital, Neurology Professor at Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Débora Coelho de Souza de Oliveira

Master student at Neurology Post Graduation programme, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro

Caroline Bittar Braune

Neuromuscular Disease Outpatient at Gaffré e Guinle Academic Hospital, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

ABSTRACT: Amyotrophic lateral sclerosis is a degenerative disease that affects first and second degree motor-neurons gradually, leading to the development of strength loss, wasting muscle and other physical manifestations dependent on the affected muscle segments. The aetiology is still unknown, but there are hypotheses about the appearance after the presence of some infectious diseases. This case report presents a 47-year-old female patient with a 12-year history of treated type I HIV who

developed motor-neuron disease in 2014 with bulbar signs predominance, spasticity, and hyperreflexia, as well as decreased strength for left foot dorsiflexion, thus configuring the clinical criteria for the closure of her diagnosis. Based on this data, a new antiretroviral therapy was started to rule out the possibility of an ALS-like syndrome, in addition to other recommended therapeutic conducts.

KEYWORDS: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Type I HIV, ALS-Like syndrome, antiretroviral therapy.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM PACIENTE COM VIH TIPO I. RELATO DE CASO

RESUMO: A esclerose lateral amiotrófica é uma doença degenerativa que afeta os neurônios motores do primeiro e segundo grau gradativamente, levando ao desenvolvimento de perda de força, atrofia e outras manifestações físicas dependente dos segmentos musculares afetados. A etiologia ainda é desconhecida, mais há hipóteses sobre o aparecimento após a presença de algumas enfermidades de origem infecciosa. Este relato de caso apresenta uma paciente de 47 anos com história de VIH tipo I de 12 anos de evolução, tratada, quem desenvolveu um quadro de doença do neurônio motor em 2014 com predomínio do segmento

bulbar, espasticidade e hiperreflexia, além de diminuição da força para dorsiflexão do pé esquerdo. Estes achados preencheram os critérios clínicos para o fechamento do seu diagnóstico. Baseado nesses dados foi iniciada uma nova terapia antirretroviral para descartar a possibilidade de que fosse uma síndrome ELA-Like, além de outras medidas terapêuticas preconizadas.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose lateral amiotrófica, VIH tipo I, síndrome ELA-like, terapia antirretroviral.

1 | INTRODUCTION

Lateral amyotrophic sclerosis (ALS) is a disease which pathophysiology is based on the loss of motor-neuron functionality due neuronal death (Owens B, 2017; Ralli et al. 2019). ALS has a prevalence of 4.1 and 8.4 per 100,000 persons, a male-to-female ratio of 2:1, age at onset of 51-66 yo, a diagnostic delay of 9-12 months and 10% of the ALS patients with a slow form of the disease with a survival of 10 year or longer (Longinetti E & Fang F, 2019). The etiology has been described as genetic or sporadic, having a high contribution for its pathogenic course. In the last decades, there were some cases of sporadic ALS in patients with infectious disease such like HIV-1 (Galassi et al. 1998, Sinha et al. 2004, Lorenzoni et al. 2018), which help configuring a hypothesis of an infectious aetiology in this cases, with an ALS-like syndrome with predilection for the spinal cord anterior horn cells (Levin SN & Lyons JI, 2018) and, when treated with an specific antiretroviral, has a complete remission (Sinha et al. 2004). In 2016 Owens and colleagues identified the activation of HERV-k, an endogenous retrovirus, in this type of patients, with an increase plasma level that received antiretroviral therapy with a good penetrance in the central nervous system and had reversal of symptoms within 6 months of onset of neurologic symptoms.

In the other hand, is very important in this cases the approach taken for the diagnosis and treatment. The new neuroimaging technical can tailor little abnormalities and help us make a fast and better intervention (Kassubek & Pagani, 2019; Winhammar et al. 2005).

2 | CASE REPORT

A 47-year-old female patient, native of Sergipe and living in Rio de Janeiro, Brazil, diagnosed with HIV since 2007 in regular use of Zidovudine (AZT), Lamivudine (3TC) and Nevirapine (NVP) and accompanied clinically by the immunology service. After presenting in 2014 with progressive dysphonia, dysarthria, dysphagia, mild shortness of breath and paresis of the left lower limb were referred to the general neurology service in February 2016. At the time no sensory and sphincter symptoms

were present. The family history has a deceased mother with a history of uterine cancer; and a father with epilepsy history, already deceased by complications after burn accident. A previous pathological history of systemic arterial hypertension treated with losartan 50mg/ day and hydrochlorothiazide 25mg/day. Type I HIV infection treated until 2017 with the AZT + 3TC + NVP regimen. The social history presents a mild use of alcohol and is an ex-smoker since 2010 .

3 | NEUROLOGICAL EXAM

In the examination performed by the neurologist was evidenced: dysphonia, dysarthria, slurred speech and spastic gait. In the examination of deep tendon reflexes, she presented global hyperreflexia, with Hoffman signal in her left hand, indifferent plantar reflex in the left foot and extension in the right foot (Babinski's sign). No changes in superficial or deep sensitivity. No pronounced change in strength, only being scored -4/ 5 grade for left foot dorsiflexion.

4 | COMPLEMENTARY EXAMS

- Four limbs and paravertebral musculature electrophysiology and muscular exam made in 2016 evidenced a possible proximal neurogenic lesion of the bulbar segment and in the thoracic and lumbar segments. With presence of damage activity in the lumbar segment.

- Brain and spinal cord Magnetic resonance imaging made in 2016 within normal range.

- Spirometry: difficulty in performing forced expiratory maneuvers whose conclusion was a mild restriction pattern.

- Routine laboratory exams without abnormalities.

5 | THERAPEUTIC CONDUCT

Was started Riluzole 100mg/day, Vitamin E 1000mg/day, and was suggested that the antiretroviral regimen of Zidovudine, Darunavir and Raltegravir, that was initiated in May 2017. Was requested the evaluation and physiotherapy with Speech Therapy professional.

After the change in treatment regimen for HIV, the patient returned to the routine review appointment after 3 months with no worsening of the symptoms, reporting disease stability; the therapeutic were maintained and was adding Vitamin C 500mg twice a day. After 18 months of follow-up the patient keep an insidious and slowly worsening of the respiratory and bulbar signs.

6 | DISCUSSION

This case report presents a course of motor-neuron disease in a patient with type I HIV as well as other cases in the literature (Casado et al. 1997, Galassi et al. 1998, Sinha et al. 2004, Lorenzoni et al. 2018). Due to the time of evolution and the no improvement of the symptoms with the new antiretroviral treatment we face a case of Amyotrophic Lateral Sclerosis with a very slow progression (Casado et al. 1997). Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a disease characterized by progressive degeneration of motor-neurons, upper (first) and lower (second), the aetiology is not yet well understood (Hardiman et al. 2017, Ralli et al. 2019). Lower motor-neuron involvement is related to muscle wasting, weakness, and fasciculations. Clinical findings of hyperreflexia, Hoffman's signal, Babinski's sign and clonus are related to upper motor-neuron involvement (Winhammar et al. 2005). Patients who develop a compromised musculature with bulbar innervation have a low incidence, with an even more reserved prognosis and often a worse outcome (Bowen et al. 2016). The case described has as a possible aetiology a highly prevalent infectious disease in the world, HIV, in addition to the therapy conduct used. These data are represented in a series of cases already described in the 1990s of 38 young patients with type I HIV (Verna & Berge, 2006) who had motor impairment and with the change in the medication regimen they had the improvement of the symptoms integrally denominating as ALS-Like syndrome. A multidisciplinary management care for this patient is the right way for prolongation of the life expectancy (Paipa et al. 2019).

7 | FINAL COMMENTS

Amyotrophic Lateral Sclerosis has to be considered in type I HIV patients who have motor symptoms. HIV-associated ALS-Like syndrome has a good prognosis since its early diagnosis and the use of antiretroviral with good penetration in the Central Nervous System.

REFERENCES

Bowen LN, Tyagi R, Li W, Alfahad T, Smith B, Wright M, Singer JE, Nath A; **HIV-associated motor neuron disease**. *Neurology* Oct 2016, 87 (17) 1756-1762; DOI: 10.1212/WNL.0000000000003258.

Bowen LN, Tyagi R, Li W, Alfahad T, Smith B, Wright M, Singer JE, Nath A. **HIV-associated motor neuron disease: HERV-K activation and response to antiretroviral therapy**. *Neurology*, 2016 Sept 24; doi:10.1212/WNL.0000000000003258.

Casado I, Gómez M, Carmona C, García-Castañón I, Martín C, Sánchez JF. **Motor neuron disease and HIV**, *Rev Neurol*. 1997 Apr;25(140):552-4.

Galassi G, Gentilini M, Ferrari S, Ficarra G, Zonari P, Mongiardo N, Tommelleri G, Di Rienzo B.

Motor neuron disease and HIV-1 infection in a 30-year-old HIV-positive heroin abuser: a causal relationship?, Clin Neuropathol. 1998 May-Jun;17(3):131-5.

Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, Shaw PJ, Simmons Z & Van den Berg LH. **Amyotrophic lateral sclerosis**, Nature Reviews Disease Primers volume 3, Article number: 17071 (2017).

Kassubek J, Pagani M. **Imaging in amyotrophic lateral sclerosis: MRI and PET.**Curr Opin Neurol. 2019 Oct;32(5):740-746. doi: 10.1097/WCO.0000000000000728.

Levin SN & Lyons JI; **HIV and spinal cord disease**; Handbook of Clinical Neurology, Vol. 152 (3rd series) The Neurology of HIV Infection B.J. Brew 2018, Editor <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00017-7>.

Longinetti E, Fang F; **Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature.** Curr Opin Neurol 2019, 32:771-776.

Lorenzoni PJ, Ducci RD, Dalladone GO, Kay CSK, Werneck LC, Scola RH; **Motor neuron disease in patients with HIV infection.** Neurology Apr 2017, 88 (16 Supplement) P2.305.

Lorenzoni PJ, Ducci RD, Dalledone GO, Kay CSK, de Almeida SM, Werneck LC, Scola RH. **Motor neuron disease in patients with HIV infection: Report of two cases and brief review of the literature.** Clin Neurol Neurosurg. 2018 Aug;171:139-142. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.06.006. Epub 2018 Jun 10.

Owens B; **Amyotrophic lateral sclerosis**; Nature 19 October 2017 / Vol 550 / Issue No 7676.

Paipa AJ, Povedano M, Barcelo A, Domínguez R, Saez M, Turon J, Prats E, Farrero E, Virgili N, Martínez JA, Corbella X; **Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation.** J Multidiscip Healthc. 2019 Jun 19;12:465-470. doi: 10.2147/JMDH.S205313. eCollection 2019.

Ralli M, Lambiase A, Artico M, Vincentiis M & Greco; **A Amyotrophic Lateral Sclerosis: Autoimmune Pathogenic Mechanisms, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives.** IMAJ 2019; 21: 438–443.

Sinha S, Mathews T, Arunodaya GR, Siddappa NB, Ranga U, Desai A, Ravi V, Taly AB. **HIV-1 clade-C-associated "ALS"-like disorder: first report from India.** J Neurol Sci. 2004 Sep 15;224(1-2):97-100.

Verma A & Berger JR; **ALS syndrome in patients with HIV-1 infection** ;Journal of the Neurological Sciences 240 (2006) 59 – 64.

Winhammar JMC, RoweBD, Henderson RD, Kiernan CM; **Assessment of disease progression in motor neuron disease**; Lancet Neurol 2005; 4: 229–38.

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO ACERCA DA MORBIMORTALIDADE DA DOENÇA DE PARKINSON EM ALAGOAS E NO NORDESTE BRASILEIRO

Data de aceite: 14/01/2020

Maceió – AL

Carlos Henrique Silva de Melo

Centro Universitário CESMAC

Maceió-AL

João Pedro Matos de Santana

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

Maceió – AL

Arsênio Jorge Ricarte Linhares

Centro Universitário Tiradentes-AI (UNIT/AL)

Maceió-AL

Camila Farias Mota

Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Maceió-AL

Gabriel Marcelo Rego de Paula

Centro Universitário CESMAC

Maceió-AL

Diego Armando Coimbra de Melo

Centro Universitário CESMAC

Maceió-AL

Érika Santos Machado

Centro Universitário CESMAC

Maceió-AL

Amanda Alves Leal da Cruz

Centro Universitário CESMAC

Maceió-AL

Matheus Santos Freitas

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

Rafaella Fernanda de Farias Lima

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

Maceió – AL

RESUMO: A doença de Parkinson (DP) é a segunda causa mais comum de desordem neurológica crônica em idosos. Clinicamente, manifesta-se através de sintomas motores e não motores, tais como: tremor, rigidez, instabilidade postural, bradicinesia e alterações cognitivas, que são uma importante causa de incapacidade funcional nesses pacientes. O estudo visa traçar o perfil epidemiológico dos pacientes hospitalizados e o número de óbitos por acidente vascular cerebral no estado de Alagoas (AL) e no nordeste brasileiro (NE) de janeiro de 2015 a março de 2018. Este é um estudo descritivo e retrospectivo. Os dados foram obtidos no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde e no Departamento de Tecnologia da Informação do SUS (DATASUS). As variáveis estudadas foram: número de internações e óbitos, faixa etária e sexo. No período de 2015 a 2018, foram registradas 616 internações por DP na região Nordeste. Desse contingente, o estado de AL foi responsável por 0,1%. A prevalência em Alagoas foi de 65 a 69 anos, assim como na região Nordeste. Em relação ao número de

óbitos na região, foram registrados 28 casos, perdendo apenas para a região sudeste. O presente estudo é um instrumento de conhecimento dos profissionais de saúde e da população local sobre DP no NE, principalmente no estado de Alagoas, por mediar a adoção da promoção da saúde à morbidade, a fim de gerar efetividade e direcionamento à população em risco para o estabelecimento de uma melhor qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Parkinson; Epidemiologia; Indicadores de Morbimortalidade.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE ABOUT MORBIMORTALITY OF PARKINSON DISEASE IN ALAGOAS AND NORTHEAST BRAZIL

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD) is the second most common cause of chronic neurological disorder in the elderly. Clinically, it manifests itself through motor and non-motor symptoms such as: tremor, stiffness, postural instability, bradykinesia, and cognitive alterations, which are an important cause of functional disability in these patients. The objective of the study is to outline the epidemiological profile of hospitalized patients and the number of deaths due to stroke in the State of Alagoas (AL) and the Brazilian Northeast (NE) from January 2015 to March 2018. This is a descriptive and retrospective study. Data were obtained from the National Epidemiological Surveillance System of the Ministry of Health and the Department of Information Technology of SUS (DATASUS). The variables studied were: number of hospitalizations and deaths, age group and sex. During the period from 2015-2018, a total of 616 hospitalizations for DP were registered in the Northeast region. Of this contingent, the State of AL was responsible for 0.1%. Prevalence in Alagoas was between 65-69 years old, as well as in the Northeast region. With regard to the number of deaths in the region, 28 cases were recorded, losing only to the southeast region. The present study is an instrument of knowledge to health professionals and the local population about DP in the NE, especially in the state of Alagoas as it mediates the adoption of health promotion to morbidity in order to generate effective and directed to the population at risk for the establishment of a better quality of life.

KEYWORDS: Parkinson; Epidemiology; Indicators of Morbidity and Mortality.

1 | INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são alvos de discussão em neurologia. Sua importância tem aumentado nas últimas décadas, nas quais o envelhecimento populacional tem atingido níveis elevados e contribuído como agravante dessas patologias.

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no idoso, atingindo cerca de 1-3% dessa população. Sua incidência aumenta com a idade e pode atingir valores de até mais de 14% em indivíduos com mais de 85 anos (FARIA et al., 2019).

A fisiopatologia da DP é complexa e ainda requer estudos para melhor compreensão. Basicamente discorre de uma degeneração de neurônios dopaminérgicos do sistema nervoso central e, por isso, alguns pacientes têm os sintomas da doença diminuídos ou abolidos durante o efeito de medicações que aumentam a concentração ou que diminuem a captação de dopamina na fenda sináptica (SCHNEIDER; IOURINETS; RICHARD, 2017).

Clinicamente, manifesta-se por meio de sintomas motores e não motores como: tremor, rigidez, instabilidade postural, bradicinesia, e alterações cognitivas, sendo as últimas uma importante causa de incapacidade funcional nesses pacientes, o que propicia isolamento social e redução da qualidade de vida, justificando-se, assim, a importância do reconhecimento dos fatores associados aos sintomas da DP para um planejamento adequado da terapêutica, assim como para a elaboração de futuros ensaios clínicos (MALAK et al., 2017).

Outro ponto importante da DP, amplamente discutido na atualidade, é a apresentação de um quadro de ansiedade também característico da patologia, cujos pacientes poderão desencadear modificações deletérias na qualidade de vida, independente da sobreposição de sinais e sintomas motores (MALAK et al., 2017).

Dentre os sintomas não motores, inclui-se também a alteração da função autonômica, com hipotensão ortostática, constipação e distúrbios urinários, variações do sono e até um espectro de sintomas neuropsiquiátricos (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016).

Um dos fatores agravantes na DP ocorre pela alteração postural e de equilíbrio decorrente do mecanismo fisiopatológico da enfermidade. Em razão disso, situações de queda podem ocorrer e ser bastante desastrosas no prognóstico de doentes com DP, os quais podem desenvolver outras patologias após o acidente. Infelizmente, dados estatísticos mostram que quedas podem afetar mais de 50% desses doentes (OPARA et al., 2017).

O diagnóstico da DP é basicamente clínico, na qual os sinais e sintomas avaliados vão orientar sobre os diagnósticos diferenciais, como distúrbios que cursam com Parkinsonismo. Além disso, exames de imagem, como tomografia computadorizada de crânio e ressonância nuclear magnética de crânio, entre outros, também podem ser utilizados para descartar diagnósticos diferenciais, como as Síndromes Parkissonianas Secundárias (Postuma et al., 2015; Berg et al., 2015).

A abordagem terapêutica medicamentosa dos sintomas motores são feitas por drogas de diversas classes, como Levedopa, Agonistas de dopamina, inibidores de monoamina oxidase tipo B (MAO B), agentes anticolinérgicos, inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT), por exemplo. A escolha do tratamento é baseada nos sintomas do paciente e na modificação da qualidade de vida. Medidas não farmacológicas também tem fundamental importância no tratamento da doença

(FOX et al., 2018).

2 | OBJETIVO

Delinear o perfil epidemiológico dos pacientes internados e o número de óbitos por Doença de Parkinson no Estado de Alagoas (AL) e no Nordeste (NE) brasileiro no período compreendido de janeiro de 2015 a março de 2018.

3 | MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo. Os dados foram obtidos na base de dados do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde e Departamento de Informática do SUS (DATASUS). As variáveis pesquisadas foram: número de internações e de óbitos, faixa etária e sexo.

4 | RESULTADOS

Durante o período de 2015 a 2018, foram catalogados 3.442 internações por Doença de Parkinson no Brasil, das quais 1.595 ocorreram no Sudeste, 922 no Sul, 617 no Nordeste, 201 no Centro-Oeste e 107 no Norte. Nessa esfera, a região nordeste contempla o 3º maior índice de hospitalizações a nível nacional, correspondente a 18% dos registros, conforme apresentado no gráfico 1.

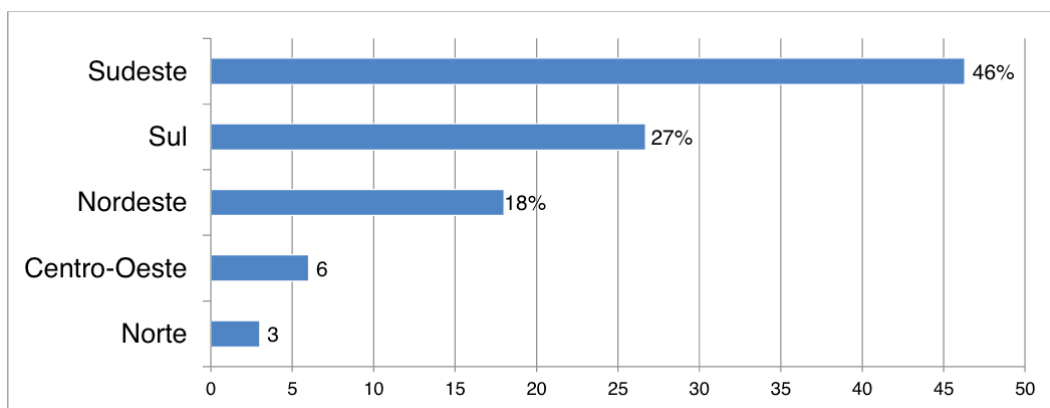


Gráfico 1 - Distribuição percentual das hospitalizações por Doença de Parkinson nas cinco regiões brasileiras entre janeiro de 2015 e março de 2018.

Fonte: SIH/DATASUS/MS.

Desse contingente, 85% dos casos se concentra nos estados da Bahia (193), Ceará (182) e Pernambuco (150), fato observado no gráfico 2. Nesse sentido, Alagoas foi responsável por 0,1%, correspondente a 1 internamento ocorrido na capital do estado, Maceió.

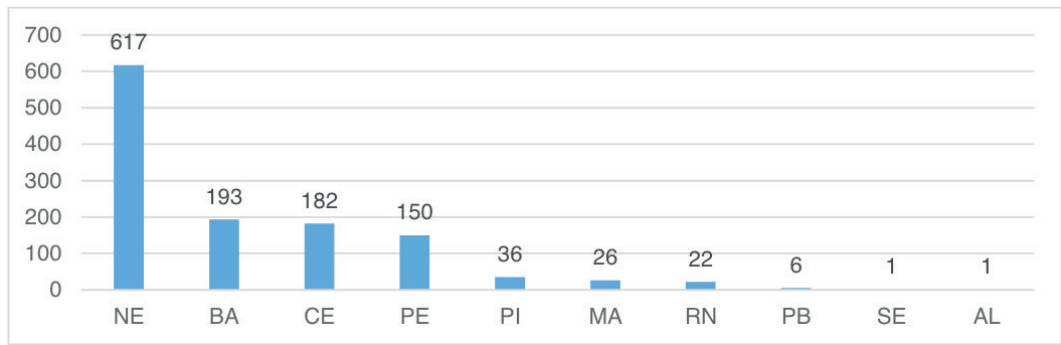


Gráfico 2 - Internações por Doença de Parkinson na região Nordeste entre janeiro de 2015 e março de 2018.

Fonte: SIH/DATASUS/MS.

No que tange ao sexo envolvido, os homens foram responsáveis por maior índice de hospitalizações, abrangendo 372 casos (60%) em toda a região nordeste. Tal tendência foi acompanhada pela maioria dos estados, como observado em Alagoas cuja notificação ocorreu nesse sexo, como elencado no gráfico 3.

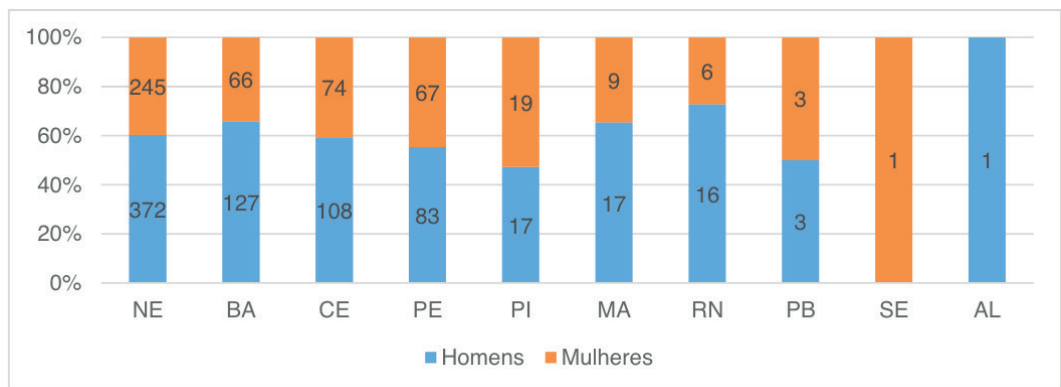


Gráfico 3 - Panorama comparativo das hospitalizações por Doença de Parkinson nos estados nordestinos entre 2015 e 2018 de acordo com o sexo.

Fonte: SIH/DATASUS/MS.

Em relação à faixa etária, o Nordeste e Alagoas demonstraram maior registro hospitalizações em idades mais avançadas, conforme legitimado na literatura médica. Além disso, notou-se maiores índices em Alagoas em pacientes com idade entre 70 e 79 anos, enquanto no Nordeste houve pico de prevalência entre 60 e 69 anos, de acordo com o representado no gráfico 4.

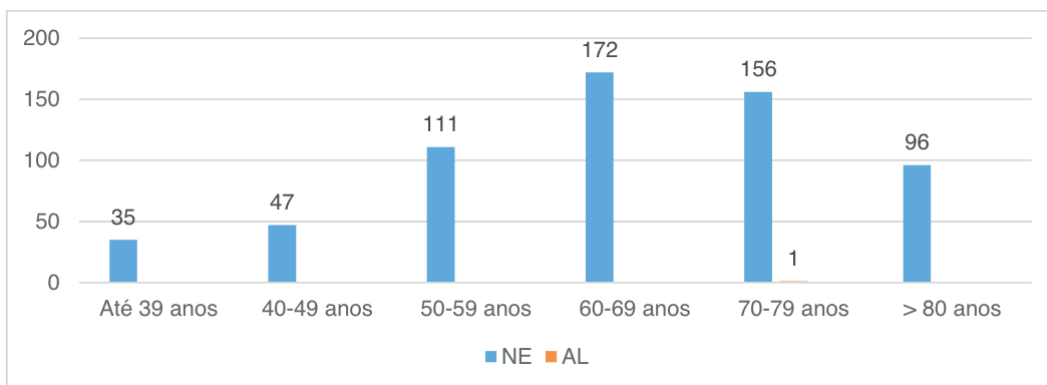


Gráfico 4 - Distribuição etária das hospitalizações na região Nordeste e no estado de Alagoas entre 2015 e 2018.

Fonte: SIH/DATASUS/MS.

No que diz respeito ao número de óbitos na região, foram registrados 26 casos, perdendo apenas para Sudeste (108 notificações) e Sul (35). Similarmente ao observado com as hospitalizações, houve maiores notificações no sexo masculino, referente a 18 casos fatais (69%). Por outro lado, Alagoas não demonstrou registro de óbitos no período abordado. A distribuição de óbitos a nível nacional assim como a comparação de casos entre os estados nordestinos encontram-se, respectivamente, nos gráficos 5 e 6.

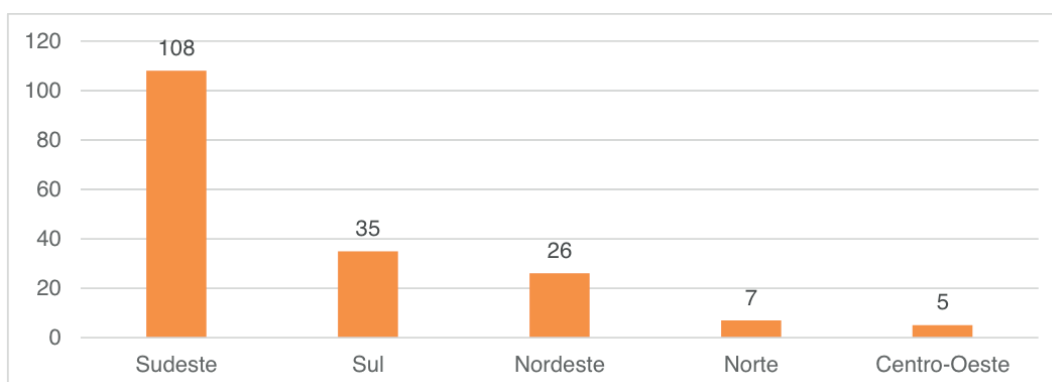
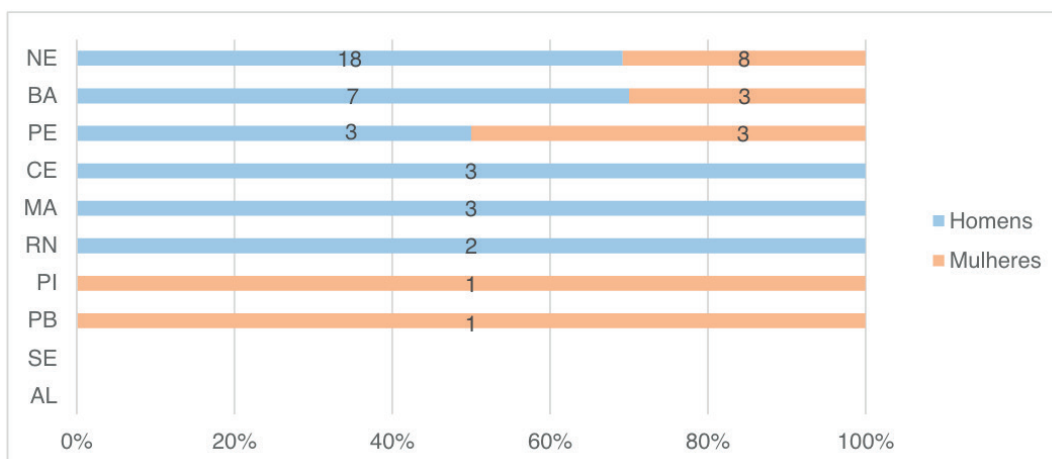


Gráfico 5: Óbitos por Doença de Parkinson nas cinco regiões brasileiras entre 2015 e 2018.

Fonte: SIH/DATASUS/MS.



5 | CONCLUSÃO

O presente estudo é um instrumento de conhecimento aos profissionais de saúde e à população local sobre a Doença de Parkinson no NE, em especial, no estado de AL à medida que vem mediar a adoção de promoção de saúde à morbidade a fim de gerar condutas efetivas e direcionadas à população em risco para o estabelecimento de uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALVES, G. et al. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of neurology**, v. 255, n. 5, p. 18-32, 2008.
- BERG, D. et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p.1600-1611, out. 2015.
- FARIA, S. et al . Impacto dos sintomas de ansiedade na qualidade de vida na doença de Parkinson: uma revisão sistemática. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 1, p. 48-55, mar. 2019 .
- FOX, S. H. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 33, n. 8, p.1248-1266, 23 mar. 2018.
- MALAK, A. L. S. B. et al . Symptoms of depression in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. **Dement. neuropsychol.**, São Paulo , v. 11, n. 2, p. 145-153, jun. 2017.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informações Hospitalares / Departamento de informática do SUS (SIH/DATASUS)**. 2019. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>. Acesso em 3 out 2019.
- OPARA, J. et al. Motor assessment in Parkinson's disease. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 24, n. 3, p. 411-415, 21 set. 2017.
- POSTUMA, R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p.1591-1601, out. 2015.
- SCHNEIDER, R. B.; IOURINETS, J.; RICHARD, I. H. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. **Neurodegenerative Disease Management**, v. 7, n. 6, p. 365-376, dez. 2017.
- SVEINBJORNSDOTTIR, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 139, p. 318-324, 11 jul. 2016.

EXPOSIÇÃO À ATIVIDADE DE RISCO E PRINCIPAL SINTOMA EM PACIENTES COM CRYPTOCCOSE EM UM HOSPITAL DE ENSINO EM MATO GROSSO DO SUL

Data de aceite: 14/01/2020

Isadora Mota Coelho Barbosa

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Médica pela Faculdade de Medicina (FAMED)
Campo Grande - MS

Rosianne Assis de Souza Tsujisaki

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Doutora pelo Departamento de Ciências Biológicas
Campo Grande - MS

Marilene Rodrigues Chang

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Doutora do Departamento de Ciências Biológicas
Campo Grande - MS

Amanda Borges Colman

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Discente do Departamento de Ciências Biológicas
Campo Grande - MS

RESUMO: A criptococose é uma micose sistêmica de distribuição global causada por leveduras do complexo *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*. Esta doença ocorre principalmente em pacientes com AIDS e indivíduos com comorbidades debilitantes do sistema imunológico. Este trabalho faz parte do Trabalho de Iniciação Científica realizado

em 2017, que teve como objetivo estudar as diferenças epidemiológicas na criptococose causada por *C. neoformans* e *C. gattii* em um hospital de ensino no Mato Grosso do Sul. Neste artigo apresentamos as atividades de risco relacionadas a criptococose e as principais manifestações clínicas durante o período de estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Criptococose, manifestações clínicas, atividade de risco

EXPOSURE TO RISK ACTIVITY AND MAIN SYMPTON IN PATIENTS WITH CRYPTOCOCCOSE IN A TEACHING HOSPITAL IN MATO GROSSO DO SUL

ABSTRACT: Cryptococcosis is a systemic mycosis of global distribution caused by yeasts of the complex *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*. This disease occurs mainly in AIDS patients and individuals with debilitating comorbidities of the immune system. This work is part of the Scientific Initiation Work carried out in 2017 that aimed to study the epidemiological differences in cryptococcosis caused by *C. neoformans* and *C. gattii* in a teaching hospital in Mato Grosso do Sul. In this article, we present risk activities related to cryptococcosis and the main clinical manifestations during the study period.

KEYWORDS: Criptococcosis, main symptons, risk activity

1 | INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose sistêmica de distribuição mundial causada por leveduras capsuladas do complexo *Cryptococcus neoformans* e complexo *C. gattii* (KWON-CHUNG; VARMA, 2006; KWON-CHUNG, 2017). Essa doença ocorre principalmente em pacientes com aids e indivíduos portadores de comorbidades debilitantes do sistema imunológico (LACAZ *et al.*, 2002; MORA *et al.*, 2012).

A infecção é adquirida principalmente pela inalação de esporos presentes em excrementos de aves dispersos no ar, causando infecção pulmonar primária e, apesar de apresentar tropismo pelo sistema nervoso central, esses agentes podem se disseminar via hematogênica causando infecção em outros sítios (CASADEVALL; PERFECT, 1998; MORETTI *et al.*, 2008).

Elevada letalidade tem saído observada relacionada as infecções fúngicas humanas, principalmente sob a forma de meningite em indivíduos imunocomprometidos (BICANIC; HARRISON, 2004; ROZENBAUM; GONÇALVES, 1994; ÚBEDA *et al.*, 2016) e também em imunocompetentes (LOMES *et al.*, 2016). Estima-se que um milhão de casos de meningite criptocócica ocorram anualmente em todo o mundo, com mortalidade maior que 60% dentro dos três primeiros meses de infecção (PARK *et al.*, 2009).

A criptococose é um importante problema de saúde pública na região sul mato-grossense, com dados epidemiológicos escassos. Estudos realizados em diferentes países têm mostrado diferenças epidemiológicas nas infecções causadas por *Cryptococcus* spp. (TSENG *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2015; FANG; FA; LIAO, 2015), contudo, essas informações podem não ser as mesmas da nossa região devido a variáveis como população, cultura e políticas públicas sanitárias.

Diante do exposto, foi objetivo desta pesquisa estudar as diferenças epidemiológicas entre criptococose causada por *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* em um hospital de ensino de Mato Grosso do Sul com o intuito de gerar fonte de dados básicos para subsidiar programas de vigilância em saúde e contribuir para o estabelecimento de políticas públicas em saúde direcionadas para medidas de prevenção e controle da criptococose. Além disso, identificar a faixa etária mais acometida por criptococose assim como descrever aspectos sócio-ambientais e atividades de risco de pacientes com criptococose.

2 | METODOLOGIA

Realizou-se um estudo do tipo descritivo de corte transversal incluindo 71

pacientes com diagnóstico laboratorial de criptococose atendidos no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian e no Hospital Dia Professora Esterina Corsini da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HUMAP/UFMS) em Campo Grande-MS, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2016.

A partir do resultado de cultura positiva para leveduras do complexo *Cryptococcus neoformans* e Complexo *C. gattii* foram feitas consultas aos prontuários e em “Formulários de Criptococose” (FormSUS®) de uso restrito das unidades de referência para diagnóstico e tratamento da criptococose participantes da Rede Criptococose Brasil (RCB).

Foi considerado caso de criptococose aquele com isolamento em cultura de *Cryptococcus neoformans* ou *Cryptococcus gattii*.

Para formatação dos dados, foi feita tabulação em planilha do Excel e a para análise de dados foi utilizado o programa Epi Info™ 7 versão 7.1.5 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

RESULTADOS

Manifestações clínicas	Número de casos (N/%)	<i>C. neoformans</i> (N/%)	<i>C. gattii</i> (N/%)
Febre	44	38(86,4)	6(13,6)
Calafrios	10	9(90)	1(10)
Tremores	8	6(75)	2(25)
Perda de peso	43	38(88,4)	5(11,6)
Cefaleia	48	40(83,3)	8(16,7)
Fotofobia	13	12(92,3)	1(7,7)
Náuseas/Vômitos	39	34(87,2)	5(12,8)
Zumbido	3	2(66,6)	1(33,3)
Tontura/Vertigem	24	21(87,5)	3(12,5)
Déficit Motor	9	6(66,7)	3(33,3)
Alteração Visual	23	19(82,6)	4(17,4)
Rigidez de Nuca	21	19(90,5)	2(9,5)
Alteração respiratória	71	10(14,08)	31(43,66)
Tosse	25	22(88,0)	3(12,0)
Dor torácica	3	3(100)	0(0,0)
Expectoração	12	10(83,3)	2(16,7)
Escarro hemoptoico	3	2(66,7)	1(33,3)
Desconforto Respiratório Agudo	4	4(100)	0(0,0)

Tabela 1- Manifestações clínicas por espécie em pacientes do HUMAP de 2013-2016

De acordo com dados da literatura, *Cryptococcus* tem tropismo pelo SNC, sendo o isolamento no líquido céfalo-espinhal frequente (QUIAN, J. et al., 2012; MONACO, L. S. et al., 2008), o que também justifica as manifestações clínicas neurológicas observadas na presente pesquisa. Tanto na queixa principal, quanto na sintomatologia clínica, a queixa sobre alterações no sistema nervoso foi frequente, acompanhado por vezes de outros sintomas menos específicos como perda de peso, febre, calafrios, esse quadro é comum e acompanha resultados em outros trabalhos (DIAZ et al, 2005).

Chama atenção também as alterações no sistema respiratório (tosse, dor torácica, expectoração, escarro hemoptoico, desconforto respiratório agudo) que pode estar associada criptococose pulmonar, segundo lugar no ranking das manifestações clínicas mais comuns (CHAYAKULKEEREE e PERFECT, 2006).

Trinta e três pacientes apresentavam $CD4 < 200$ e destes 17(51,5%) receberam alta e 16(48,5%) foram a óbito. É válido lembrar que a imunossupressão é condição de morbidade, aumentando a chance de infecções oportunistas como a própria criptococose e elevando a mortalidade nos pacientes HIV positivo (MICOL *et al.*, 2010; JARVIS *et al.*, 2013).

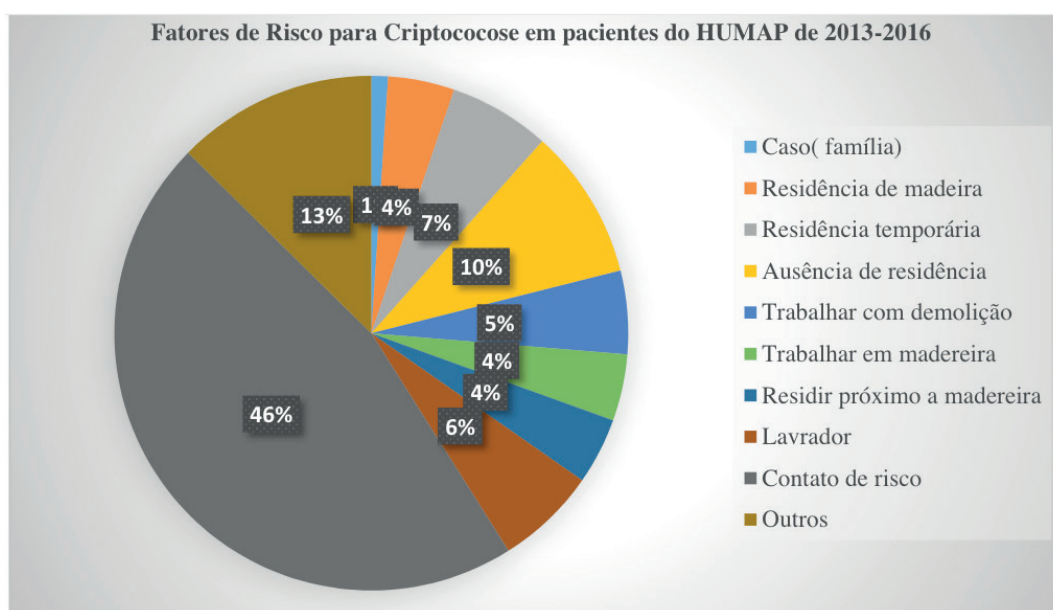


Figura 1- Fatores de risco para Criptococose em pacientes do HUMAP de 2013-2016

Conforme ilustrado na Figura 1, houveram certos fatores de risco que podem ser citados: 46% dos pacientes tiveram algum tipo de contato de risco (3 com cavernas e grutas, 3 com toca de tatu, 6 com excretas de morcegos, 19 com excretas de aves, 13 com galinheiro). Um paciente teve contato com caso de criptococose na família. Quatro pacientes residiam em casa de madeira, 6 possuíam residência temporária e 9 não tinham residência permanente. Cinco pacientes trabalhavam com demolição, 4 em madeira, 6 como lavrador. Os outros fatores de risco foram :

1 paciente trabalhava em área agrícola, manipulando fezes de porco , 1 tinha como profissão ser catadora de lixo, residindo próximo ao lixão ,1 cozinhou em fogão a lenha por vários anos ,1 tinha o hábito de frequentar local que era de madeira sem pintura e com habitação pombos, 1 era mecânico de trator, 2 trabalhavam em construções, 2 trabalhavam na zona rural, 1 trabalhava em carvoaria, 1 visitava presídios frequentemente, 1 realizou viagem a área endêmica há 2 anos (e estava trabalhando em serralheria no momento do diagnóstico).

O contato de risco apresenta situações onde pode acontecer a contaminação direta, com o contágio do fungo através de excretas contaminadas ou alimentos que tenham sido contaminados pelo mesmo. É possível também a contaminação ao ingerir poeira, inalar basidiósporos do *Cryptococcus* ou propágulos provenientes do meio ambiente (ARAUJO, 2015).

3 | CONCLUSÃO

O criptococo apresenta tropismo no sistema nervoso central, evidenciado na predominância de sintomas neurológicos na queixa principal. Os fatores de risco são suscetíveis à intervenção sócio-política. O controle dessa exposição e a insalubridade podem diminuir os casos de criptococose e alterar positivamente a epidemiologia da doença.

Este estudo assim abre margem para intervenção sócio-educativa populacional, alimentação de banco de dados, criação de políticas públicas visando promoção e prevenção da saúde através da diminuição dos fatores de risco para o contágio de criptococose e futuras pesquisas para fomentar a análise sobre a epidemiologia da criptococose.

REFERÊNCIAS

ARAUJO JUNIOR, E.C. et al. **Cryptococcus: isolamento ambiental e caracterização bioquímica**. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., Belo Horizonte , v. 67, n. 4, p. 1003-

AYRES, M.; AYRES JÚNIOR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. S. BioEstat@ **versão 5.3: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas**. Belém: ONG Mamirauá, 2007.

BICANIC, T.; HARRISON, T. S. **Cryptococcal meningitis**. British Medical Bulletin, v. 72, n. 1, p. 99-118, Apr. 2004.

CASADEVALL, A.; PERFECT, J. R. **Cryptococcus neoformans**. Washington, DC: ASM Press, 1998.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): Epi Info™ 7 versão 7.1.5. Atlanta: CDC, 2015. Disponível em: <https://wwwn.cdc.gov/epiinfo/7/index.htm>>. Acesso em: 17 abr. 2015.

CHAYAKULKEEREE, M.; PERFECT, J. R. **Cryptococcosis**. Infect Dis Clin North Am, v. 20, n. 3, p. 507-44, v-vi, Sep 2006. ISSN 0891-5520.

- Chen, C. H.; Sy, H. N.; Lin, L. J.; Yen, H. C.; Wang, S. H.; Chen, W. L.; Chen, Y. M.; Chang, Y. J. **Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan.** Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, v, 21, n. 12, p. 1-11, May 2015.
- DIAZ, M.R.;BOEKHOUT,T.;KIESLING,T. & FELL,J.W. – **Comparative analysis of the intergenic spacer regions and population structure of the species complex of pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*.**FEMS Yeast Res., 5: 1129-1140,2005.
- FANG, W.; FA, Z.; LIAO, W. **Epidemiology of *Cryptococcus* and cryptococcosis in China.** Fungal Genetics and Biology, v. 78, p. 7-15, May 2015.
- GUEVARA-CAMPOS, J.; GONZÁLEZ-GUEVARA, L.; URBÁEZ-CANO, J.; FERMÍN, S. **Meningoencefalitis por *Criptococcus neoformans* en escolares inmunocompetentes.** Invest Clin, v. 50, p. 231-239, 2009.
- KWON-CHUNG, K. J.; VARMA, A. **Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*?** Fems Yeast Research, v. 6, n. 4, p. 574-587, June 2006.
- KWON-CHUNG & Kyung J. et al. **The Case for Adopting the “Species Complex” Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis,** mSphere, v. 2, n. 1, p. e00357-16, 2017.
- LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Criptococose.** In: LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica.** 9. ed. Sarvier: São Paulo, 2002. cap. 17, p. 416-440.
- Lomes, N. R.; Melhem, M. S.; Szeszs, M. W.; Martins, M. D.; Buccheri, R. **Cryptococcosis in non-HIV/non-transplant patients: A Brazilian case series.** Medical Mycology, Apr. 2016. [Epub ahead of print]
- MICOL, R, TAJAHMADY A, LORTORLARY O, BALKAN S, QUILLET C, et al. (2010) **Cost-Effectiveness of Primary Prophylaxis of AIDS Associated Cryptococcosis in Cambodia.** PLOS ONE 5: e13856.
- MORA, D. J.; COLOMBO, E. R. C.; FERREIRA-PAIM, K.; ANDRADE-SILVA, L. E.; NASCENTES, G. A. N.; SILVA-VERGARA, M. L. **Clinical, epidemiological and outcome features of patients with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil.** Mycopathologia, v. 173, n. 5-6, p. 321-327, June 2012.
- MORETTI, M. L.; RESENDE, M. R.; LAZÉRA, M. S.; COLOMBO, A. L.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. **Consenso em criptococose.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 41, n. 5, p. 524-544, set./out. 2008.
- PARK, B. J.; WANNEMUEHLER, K. A.; MARSTON, B. J.; GOVENDER, N.; PAPPAS, P. G.; CHILLER, T. M. **Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS.** Aids, v. 23, n. 4, p. 525-530, Feb. 2009.
- ROZENBAUM, R.; GONÇALVES, A. J. R. **Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis.** Clinical Infectious Diseases, v. 18, n. 3, p. 369-380, Mar. 1994.
- Tseng, H. K.; Liu, C. P.; Ho, M. W.; Lu, P. L.; Lo, H. J.; Lin, Y. H.; Cho, W. L.; Chen, Y. C. **Microbiological, Epidemiological, and Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Cryptococcosis in Taiwan, 1997–2010.** PLoS One, v. 8, n.4, p. e61921, Apr. 2013.
- Úbeda, A. C.; Alen, J. F.; Gadea, I.; Mahillo, I.; Górgolas, M.; Guerrero, M. L. F. **Meningoencefalitis criptocócica. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad en la era pre- y pos-TARGA.**

Medicina Clínica, v. 146, n. 9, p. 397-401, May 2016.

YEHA B. R., EBERLEIN, M.; SISSON, S.D.; HAGER, D.N. **Disseminated cryptococcosis with meningitis, peritonitis, and cryptococemia in a HIV-negative patient with cirrhosis: a case report.** Cases Journal. v.2:170, 2009.

QUIAN, Jorge et al . **Meningitis por Cryptococcus neoformans en niños y adolescentes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana.** Rev. chil. infectol., Santiago , v. 29, n. 5, p. 554-557, oct. 2012

ÍNDICE DE HOSPITALIZAÇÃO POR ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM UM HOSPITAL PÚBLICO NA AMAZÔNIA BRASILEIRA

Data de aceite: 14/01/2020

Data de submissão: 13/10/2019

Leandro Araújo Costa

Universidade Federal do Pará - UFPA
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/9478201815221912>

Leandro Ribeiro Barros Lima

Serviço de Atendimento Móvel de Urgência - SAMU
Tucuruí - Pará

<http://lattes.cnpq.br/3480172797532040>

Victor Paes Rodrigues

Instituição de Ensino, Faculdade ou Departamento
Cidade – Estado

<http://lattes.cnpq.br/2656477083641579>

Dicleidson Luiz da Silva Costa

Universidade Federal do Pará - UFPA
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/0764392059468285>

Rafael Nôvo Guerreiro

Universidade Federal do Pará - UFPA
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/4395005909796606>

Márcio Alex Reis Câmara

Universidade Federal do Pará - UFPA
Belém – Pará

Lianara de Souza Mindelo Autrn

Universidade Anhanguera - Uniderp
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/5230772629111477>

Juliana Henrique dos Reis

Centro Universitário Estácio do Ceará
Fortaleza – Ceará

Ana Claudia dos Santos Rodrigues

Universidade Anhanguera - UNIDERP
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/4661069959140727>

Ádria Cristhellen de Jesus Costa

Universidade do Estado do Pará
Belém-Pará

<http://lattes.cnpq.br/3158111042023647>

Silvio Henrique dos Reis Júnior

Universidade do Estado do Pará - UEPA
Tucuruí – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8059664351940112>

RESUMO: Objetivo: A presente pesquisa tem como objetivo descrever os casos de AVE na clínica médica do Hospital Regional de Tucuruí (HRT) no ano de 2015. **Metodologia:** A obtenção dos dados ocorreu por meio do Serviço Ambulatorial Médico Estatístico, referente aos casos de Acidente Vascular Encefálico (AVE) no ano de 2015. Foram incluídas na pesquisa todas as internações que tiveram como causa o AVE no ano de 2015. Foram excluídas as internação por outras causas que não sejam o AVE. Os dados coletados foram separados por faixa etária e sexo, e depois foram organizados em tabelas e gráficos no Microsoft Office Excel

2010. No programa BioEstat 5.3 fora feito a *Estatística Descritiva*, com os parâmetros *média e mediana*, e também foi feito o teste do *qui-quadrado* para verificação da variável *Sexo e Faixa etária*. **Resultados:** No ano de 2015 deram entrada na clínica médica do HRT 272 pacientes tendo como causa principal o AVE, sendo uma média de aproximadamente 23 casos por mês. Em relação à variável sexo, houve uma predominância do sexo masculino. Na análise da faixa etária e sexo, evidenciou-se que entre os casos abaixo de 50 anos houve uma prevalência do sexo feminino (56,2%), enquanto que acima dos 50 anos prevaleceu o gênero masculino (58,3%). Não houve casos de AVE em idades abaixo dos 20 anos, entretanto, houve casos na faixa etária entre os 20 e 30 anos, número esse que segundo a literatura vem crescendo a cada ano. Pode-se perceber uma prevalência na faixa acima dos 50 anos (88,2%), principalmente entre 70 a 79 anos (22,7%). **Conclusão:** Conclui-se que houve uma alta prevalência de AVE no HRT, o que exige uma boa capacitação dos profissionais da saúde do referido hospital tanto no diagnóstico, como no tratamento e cuidados dessa patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente Vascular Encefálico. Prevalência. Hospitalização.

INDEX OF HOSPITALIZATION BY ENCEPHALIC VASCULAR ACCIDENT IN A PUBLIC HOSPITAL IN THE BRAZILIAN AMAZON

ABSTRACT: Objective: This research aims to describe the cases of stroke in the medical clinic of the Tucuruí Regional Hospital (HRT) in 2015. **Methodology:** Data were obtained through the Ambulatory Medical Statistical Service, referring to stroke cases in 2015. All hospitalizations that had stroke as a cause in 2015 were included in the study. Hospitalizations for other causes were excluded. other than stroke. The data collected were separated by age and gender, and were then organized into tables and graphs in Microsoft Office Excel 2010. In the BioEstat 5.3 program, Descriptive Statistics was performed, with the mean and median parameters, and the chi-square test was also performed. -square for verification of the variable Sex and Age. **Results:** In 2015, 272 patients were admitted to the HRT medical clinic with the main cause of stroke, with an average of approximately 23 cases per month. Regarding the variable gender, there was a predominance of males. In the analysis of age and sex, it was evident that among the cases under 50 years old there was a prevalence of females (56.2%), while over 50 years prevailed males (58.3%). There were no cases of stroke at ages under 20 years, however, there were cases in the age group between 20 and 30 years, a number that according to the literature has been growing every year. It can be noticed a prevalence in the age group above 50 years (88.2%), especially between 70 to 79 years (22.7%). **Conclusion:** Thus, it was concluded that there was a high prevalence of stroke in the HRT, which requires a good training of the health professionals of the referred hospital in the diagnosis, treatment and care of this pathology.

KEYWORDS: Stroke. Prevalence. Hospitalization.

1 | INTRODUÇÃO

O acróstico AVE, acidente vascular encefálico (ou ainda AVC, de acidente vascular cerebral) é o equivalente do termo genérico inglês *stroke*, que descreve apenas o comprometimento funcional neurológico. (MAZZOLA, *et al.*, 2007)

O AVE é a doença neurológica que mais afeta o sistema nervoso, sendo a principal causa de incapacidades físicas e mentais. Segundo Kabuki (2007) ocorre devido à interrupção do fluxo sanguíneo para o cérebro, que pode ser por uma obstrução de uma artéria que o supre, caracterizando o AVE isquêmico ou por ruptura de um vaso, no caso de AVE hemorrágico. Aproximadamente, 80% dos casos de AVE é devido a oclusão, seja por ateroma na artéria ou êmbolos secundários (STOKES, 2000).

Essa patologia é considerada uma doença geradora de sequelas, perdas na qualidade de vida e apresenta altas taxas de prevalência e incidência, bem como altas taxas de recidivas. O que se torna preocupante em nosso meio e evidencia a necessidade de se estabelecer medidas. O combate às causas do AVC torna-se então a melhor opção para evitar a doença e suas repercussões (RODRIGUES *et al.*, 2013; LIMA, *et al.*, 2009; MARTINS, *et al.*, 1993).

A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco modificável para as Doenças Cardiovasculares (DCV), principalmente para o AVE. Aproximadamente 80% dos AVE's estão relacionados à HA, que pode causar todos os diferentes tipos de AVE, como infartos, hemorragia, lacunares e as demências vasculares. A detecção e o controle da pressão arterial é um ponto básico e fundamental de qualquer programa de prevenção de AVE, devendo ser esse o maior foco. (GAGLIARDI, 2009).

Podemos definir dois grupos de fatores de risco, sendo eles modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores não modificáveis o principal deles é a idade, havendo clara relação do envelhecimento com o risco de AVE. Entre os fatores de risco modificáveis, a hipertensão arterial é o principal deles, acarretando um aumento superior a três vezes na incidência de AVE. (CHAVES, 2000; MAZZOLA, *et al.*, 2007).

Dados levantados pelo SUS mostram que, no Brasil, os casos de AVE's (isquêmicos e hemorrágicos) representam a maior causa de morte com cerca de 90 mil casos/ano. Além da alta mortalidade, o AVE representa a maior causa de incapacitação em adultos, gerando um alto gasto para os sistemas de saúde (OTERO, 2009).

Distúrbios respiratórios são causa frequente de complicação no AVE, perdendo apenas para os distúrbios cardíacos entre as causas não-neurológicas de piora após um quadro vascular cerebral. Broncopneumonia, pneumonia lobar, embolia pulmonar e acúmulo de secreção traqueobrônquica são os eventos mais frequentes,

todos podendo levar a insuficiência respiratória (RADANOVIC, 2000).

Mesmo com a precariedade de tratamentos sofisticados e especializados, um cuidado integrado salva vidas e diminui a morbidade que resulta dessa enfermidade. Programas de reabilitação melhoram a capacidade funcional de pessoas com sequelas da doença, favorecendo o retorno ao convívio social em 80% dos casos e a prática regular de atividade física, inserida através de um programa orientado de reabilitação fisioterapêutica é capaz de colaborar na correção dos fatores associados à ocorrência do AVC (SILVA, *et al.*, 2007; ANDRÉ, 2006).

Sendo assim, o exposto juntamente com a ausência de pesquisa recente sobre esse assunto justifica a presente pesquisa, que tem como objetivo descrever os casos de AVE na clínica médica do Hospital Regional de Tucuruí (HRT) no ano de 2015.

2 | METODOLOGIA

Desenho de Estudo

Trata-se de um trabalho descritivo, retrospectivo, de método quantitativo.

Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada via Serviço de Ambulatório Médico Estatístico (SAME) do Hospital Regional de Tucuruí (HRT), visando à obtenção de dados de internação por AVE na clínica médica do referido hospital, em um período de 01 (um) ano.

Não tivemos acesso a prontuários, nem a nomes de pacientes, somente aos dados numéricos, separados por faixa etária e sexo, que posteriormente foram organizados em tabelas e gráficos no Microsoft Office Excel 2010.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas na pesquisa todas as internações que tiveram como causa o AVE no ano de 2015.

Foram excluídas as internações por outras causas que não sejam o AVE, e internações de outros anos fora de 2015.

Análise Estatística

No programa BioEstat 5.3 fora feito a *Estatística Descritiva*, com os parâmetros *média e mediana*, e também foi feito o teste do *qui-quadrado* para verificação da variável *Sexo e Faixa etária*.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

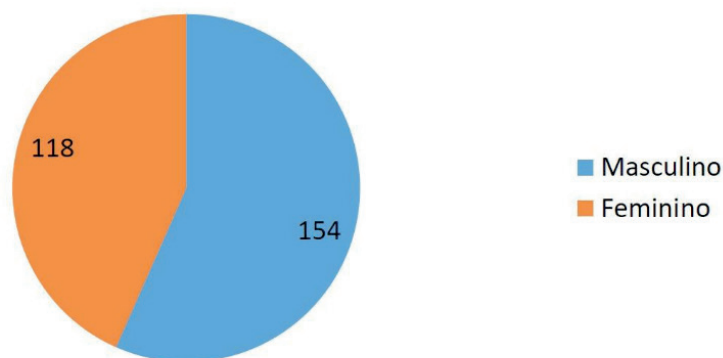
No ano de 2015 deram entrada na clínica médica do HRT 272 pacientes tendo

como causa principal o AVE, sendo uma média de aproximadamente 23 casos por mês. Em uma pesquisa feita por Sá (2014) em um hospital de médio porte no Rio Grande do Sul, a média de internação mensal por AVE era de aproximadamente de 3 casos, sendo assim, o HRT recebe quase 8 vezes mais casos que o referido hospital.

Mazzola *et al* (2007) relata 43 casos de AVE no período de 01 ano em uma Clínica de Passos Fundos-RS. Vale ressaltar que o HRT é um Hospital Aberto, o que significa que atende à todos os pacientes que chegam em seu Pronto-Socorro. Também se pode destacar que é um hospital “Regional”, assim atendendo a diversos municípios que se localizam próximo a região de Tucuruí.

Segundo Makiyama (2004), a prevalência de AVC é alta e, apesar de a taxa de sobrevivida ser elevada, atualmente 90% dos sobreviventes desenvolvem algum tipo de deficiência. O que o torna uma das principais causas de incapacidade em adultos.

Em relação à variável sexo, houve uma predominância do sexo masculino, uma diferença estatisticamente significativa (Qui-Quadrado = $p=0,0338$). Observe a figura 01.



Fonte: SAME/HRT, 2016
Qui-quadrado: $p=0,0338$

Figura 1 - Gráfico dos casos de Acidente Vascular Encefálico por Sexo no ano de 2015 na Clínica Médica Hospital Regional de Tucuruí.

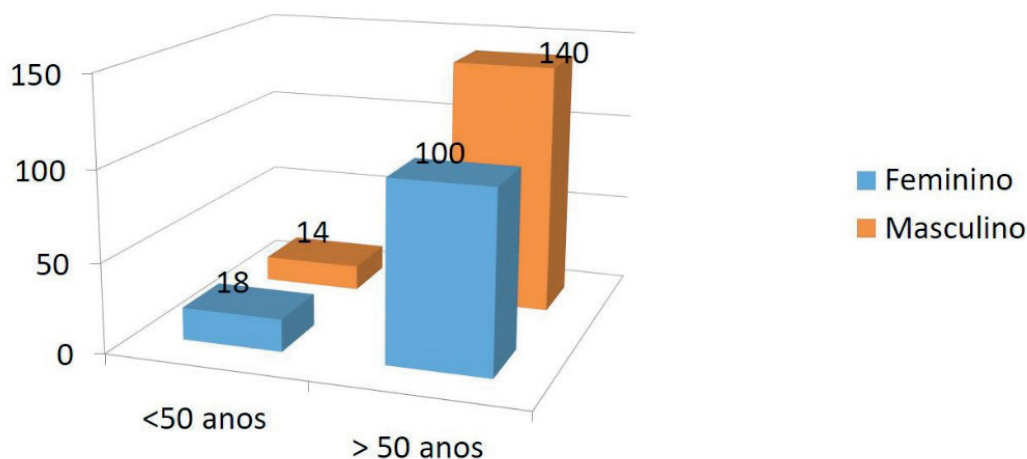
Fonte: SAME/HRT, 2016

Qui-quadrado: $p=0,0338$

Sendo assim este estudo está de acordo com o encontrado na literatura, onde predomina o sexo masculino (PITELLA & DUARTE, 2002; FALCÃO, *et al.*, 2004), entretanto em Mazzola (2007) a diferença entre homens e mulheres foi praticamente o dobro.

Na Análise da faixa etária e sexo, evidenciou-se que entre os casos abaixo de 50 anos houve uma prevalência do sexo feminino (56,2%), já acima dos 50 anos

prevaleceu o gênero masculino (58,3%), conforme mostra a figura 3.



Fonte: SAME/HRT, 2016
Qui-Quadrado: $p < 0,001$

Figura 2 - Gráfico de Acidentes Vascular Encefálico de Idade x faixa etária no Hospital Regional de Tucuruí, em 2015.

Fonte: SAME/HRT, 2016

Qui-Quadrado: $p < 0,001$

Em uma pesquisa norte-americana, nos grupos de idade 65-74 anos e 75-84 anos, as taxas de prevalência entre os homens excederam as taxas entre as mulheres e as taxas de prevalência entre as mulheres tenderam a ser maiores no grupo de idade superior a 85 anos (BARKER, 1997), contrariando o que foi encontrado no HRT.

Em relação à faixa etária, a figura 2 mostra que no HRT não houve casos de AVE em idades abaixo dos 20 anos, entretanto, houve casos na faixa etária entre os 20 e 30 anos, número esse que segundo a literatura vem crescendo a cada ano nessa faixa etária.

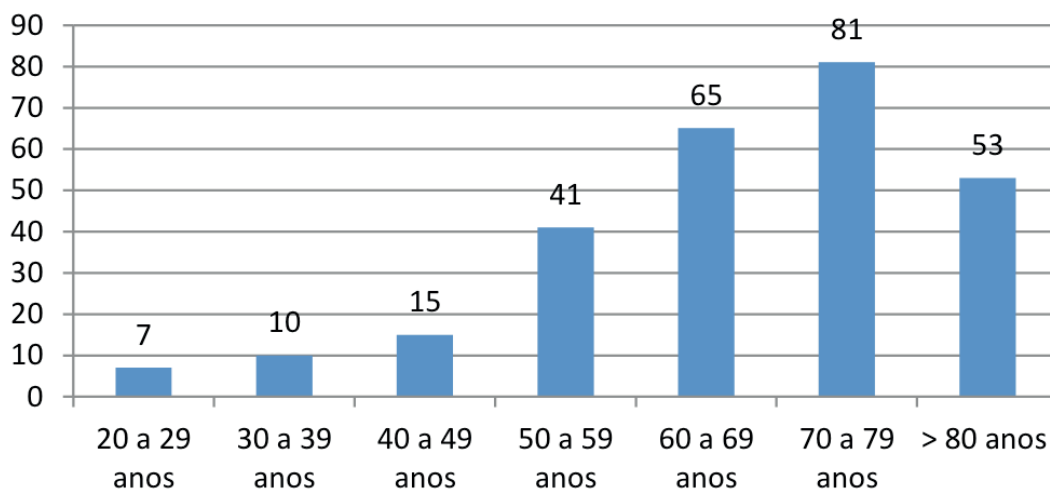


Figura 3 - Gráfico dos casos de Acidente Vascular Encefálico no Hospital Regional de Tucuruí em 2015 segundo a faixa etária.

Fonte: SAME/HRT, 2016

Pode-se perceber uma prevalência na faixa acima dos 50 anos (88,2%), principalmente entre 70 a 79 anos (22,7%), diferente do estudo de Mazzola *et al.* (2007), em que a faixa predominante foi entre 40 e 59 anos. A literatura de modo geral aponta em sua maioria para uma prevalência entre os 60 e 74 anos (PITELLA & DUARTE, 2002; FALCÃO, *et al.*, 2004).

Atualmente existe alta incidência de AVE, com prevalência aumentando substancialmente com a idade (ESCARCEL, 2010). Esse fato também é perceptível em Tucuruí, aonde o número de casos vai se elevando paralelamente à idade.

4 | CONCLUSÃO

Assim, conclui-se que houve uma alta prevalência de AVE no Hospital Regional de Tucuruí, principalmente homens, acima de 50 anos, o que exige uma boa capacitação dos profissionais da saúde do referido hospital no diagnóstico, tratamento e cuidados nessa patologia. Necessita-se também de medidas educativas para a população no que se refere à prevenção dos riscos de AVE.

REFERÊNCIAS

ANDRÉ, Charles. **Manual de AVC**. 2ªed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006, 250p.

BARKER, WH; MULLOOLY, JP. **Stroke in a defined elderly population, 1967-1985: a less lethal and disabling but no less common disease**. *Stroke* 1997; 28: 284-90.

CHAVES, MLF. **Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco**. *Rev Bras Hipertens* 4: 372-82, 2000.

ESCARCEL, Bianca Wetzel; MÜLLER, Marta Ribeiro; RABUSKE, Marilene. **Analysis of postural control in ischemic stroke patients about discharge**. *Rev Neurocienc* 2010;18(4):498-504

FALCÃO, IV; CARVALHO, EMF; BARRETO, KML; LESSA, FJD; LEITE VMM. **Acidente vascular cerebral precoce: implicações para adultos em idade produtiva atendidos pelo Sistema Único de Saúde**. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 2004; 4(1):95-101.

GAGLIARDI, RJ. **Hipertensão arterial e AVC**. *ComCiência* no.109 Campinas 2009.

KABUKI, Maryana Therumy; SÁ, Tatiana Sacchelli de. **Os efeitos da hidroterapia na hipertensão arterial e frequência cardíaca em pacientes com AVC**. *Rev Neurocienc*. v.15 n.2 p.131–134.2007.

LIMA, CPNC; COSTA, MML; SOARES, MJGO. **Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por acidentes vasculares cerebrais**. *J Nurs UFPE on line* [Internet]. 2009 Oct/Dec; 3(4):857-63. Available from: http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/94/pdf_949

MAKIYAMA, TY; BATTISTTELLA, LR; LITVOC, J; MARTINS, LC. **Estudo sobre a qualidade de vida de pacientes hemiplégicos por acidente vascular cerebral e de seus cuidadores**. *ACTA FISIATR*. 11(3), 2004, p. 106-109.

MARTINS, IS; COELHO, LT; MAZZILLI, RN; SINGER, J; SOUZA, CU; ANTONIETO JUNIO AE *et al.* **Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito em população da área metropolitana da região sudeste do Brasil: I - Metodologia da pesquisa.** Rev Saúde Pública [Internet]. 1993 Aug; 27(4):250-61. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v27n4/04.pdf>

MAZZOLA, D; POLESE, JC; SCHUSTER, RC; OLIVEIRA, SG. **Perfil dos pacientes acometidos por Acidente vascular encefálico assistidos na clínica de fisioterapia neurológica da Universidade de Passo Fundo.** Rbbs 2007; 20 (1) : 22-27

OTERO, RM; GIRALDI-GUIMARÃES, A; PIMENTEL-COELHO, PM; FREITAS, GR. **Terapia celular no acidente vascular cerebral.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(Supl. 1):99-103

PITTELLA, JEH; DUARTE JE. **Prevalência e padrão de distribuição das doenças cerebrovasculares em 242 idosos, procedentes de um hospital geral, necropsiados em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1976 a 1997.** Arq Neuro-Psiquiatr 2002; 60(1):47-55.

RADANOVIC, M. **Características do atendimento de pacientes com acidente vascular cerebral em hospital secundário.** Arq Neuropsiquiatr. v.58 n.1, p.99-106. 2000.

RODRIGUES, ESR *et al.* **Fatores de risco cardiovascular em pacientes com acidente vascular cerebral.** Revista Amazônia. 2013;1(2):21-28.

SÁ, BP; GRAVE, MTQ; PÉRICO, E. **Perfil de pacientes internados por Acidente Vascular Cerebral em hospital do Vale do Taquari/RS.** Rev Neurocienc 2014;22(3):381-387

SAME. **Serviço de Ambulatorial Médico Estatístico.** Hospital Regional de Tucuruí. Pará, 2016.

SILVA, AMN; NUNES JFC; QUINTAS RN; MOURA TBC. **Epidemiologia dos pacientes com hipertensão arterial cadastrados na “Casa Família Água Cristal”, Belém-PA.** Rev Para Med [Internet]. 2007 Jan-Mar; 21(1):47-47. Available from: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpm/v21n1/v21n1a09.pdf>

STOKES, M. **Neurologia para Fisioterapeutas.** São Paulo: Premier; 2000

MELANOMA METASTÁTICO DIAGNOSTICADO DEVIDO A ACOMETIMENTO DA BAINHA DO NERVO ÓPTICO: UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 14/01/2020

Rômulo Tscherbakowski Nunes de Guimarães Mourão

Department of neurology and neurosurgery - Instituto Biocor - Nova Lima - Minas Gerais

Débora Faleiros Leite

Instituto de Olhos Ciências Médicas - Belo Horizonte - Minas Gerais

François Dantas

Department of neurology and neurosurgery - Instituto Biocor - Nova Lima - Minas Gerais

Mariana Couy Fonseca

Department of neurology and neurosurgery - Instituto Biocor - Nova Lima - Minas Gerais

Eustáquio Claret dos Santos Júnior

Department of neurology and neurosurgery - Instituto Biocor - Nova Lima - Minas Gerais

Lucas Dantas Pedrosa

Department of neurology and neurosurgery - Instituto Biocor - Nova Lima - Minas Gerais

Fernando Luiz Rolemberg Dantas

Department of neurology and neurosurgery - Instituto Biocor - Nova Lima - Minas Gerais

Jose Antonio Lima Vieira

Department of neurology and neurosurgery - Instituto Biocor - Nova Lima - Minas Gerais

Rayane Toledo Simas

Department of neurology and neurosurgery - Instituto Biocor - Nova Lima - Minas Gerais

Tácito Tscherbakowski Nunes de Guimarães Mourão

Department of neurosurgery - Hospital Vera Cruz - Belo Horizonte - Minas Gerais

Paula Reis Guimarães

Hospital de Olhos de Minas Gerais - Nova Lima - Minas Gerais

Isabella Cristina Tristão Pinto

Instituto de olhos Ciências Médicas - Belo Horizonte - Minas Gerais

RESUMO: Trata-se de um caso de apresentação atípica de melanoma metastático avançado, cujo diagnóstico foi desencadeado pela investigação de uma queixa oftalmológica inespecífica e sem alterações ao exame de fundoscopia. Mulher, 74 anos, procurou atendimento devido a quadro inespecífico de turvação visual no olho esquerdo, percebido ao olhar através do “olho mágico” de sua porta. Negava outros sintomas oftalmológicos ou neurológicos e não possuía comorbidades. À Ressonância Magnética de Crânio, foram evidenciadas múltiplas lesões expansivas de limites definidos, dentre elas, uma lesão captante de contraste em porção intracanalicular do nervo óptico esquerdo (NOE), que justificaria o quadro clínico apresentado. Com extensão da propedêutica, identificou-se ainda uma lesão escapular à direita e outra no lobo pulmonar direito, que foi submetida

à biópsia endobrônquica e possibilitou o diagnóstico de melanoma de alto grau. Este relato ilustra uma apresentação atípica do melanoma, uma neoplasia comum, caracteristicamente conhecida pela forma cutânea (91,2%), mas que, neste caso, teve seu diagnóstico devido à clínica causada por uma lesão secundária: a metástase em NOE, não visualizável à fundoscopia. Apesar de o diagnóstico poder ser considerado tardio devido à rápida evolução para óbito (um mês), a disposição da lesão em NOE levou a uma relativa precocidade na identificação etiológica, permitindo um preparo da paciente e da família para o desfecho clínico esperado.

PALAVRAS-CHAVE: melanoma, metástase, nervo óptico, bainha do nervo óptico, diagnóstico

METASTATIC MELANOMA DIAGNOSED THROUGH IMPAIRMENT IN THE OPTIC NERVE SHEATH: A CASE REPORT

ABSTRACT: This is a case of an atypical presentation of an advanced metastatic melanoma, which diagnosis was triggered by the investigation of a nonspecific ophthalmological complaint and absence of fundoscopic alterations. A 74-year-old woman sought care because of a nonspecific visual blurring in her left eye, perceived after looking through the peephole of her door. She denied other ophthalmological or neurological symptoms and had no comorbidities. Cranial magnetic resonance imaging revealed multiple expansive lesions of defined limits, including a contrast-absorbing lesion in the intracanalicular portion of the left optic nerve (LON), which would justify the clinical picture presented. With extension of the propaedeutics, lesions in the right scapula and in the right pulmonary lobe were identified, and an endobronchial biopsy allowed the diagnosis of high-grade melanoma. This report illustrates an atypical presentation of melanoma, a common neoplasm, characteristically known by the cutaneous form (91.2%), but which in this case was diagnosed due to the clinic caused by a secondary lesion: LON metastasis, not visible at fundoscopy. Although the diagnosis may be considered late due to the rapid evolution to death (one month), the disposition of the lesion in the LON led to a relatively early etiological identification, allowing the patient and family to be prepared for the expected clinical outcome

KEYWORDS: melanoma, metastasis, optic nerve, optic nerve sheath, diagnosis

1 | INTRODUCTION

Melanoma is a low-incidence cancer (6% of US cancer according to the American Cancer Society), and patients generally have a relatively high life expectancy if localized tumors (5-year survival of 98%). However, when distant metastasis is present, this rate is significantly reduced (5-year survival of 23%).

Melanoma corresponds to 30% of metastatic brain neoplasms. However, despite accounting for a large portion of intracranial metastases, lesions affecting the optic

nerve are rare, especially affecting the nerve sheath.

This article describes a case in which the diagnosis of melanoma was made due to the clinical manifestation of an optic nerve sheath metastasis, without fundoscopic alterations.

2 | CASE REPORT

A 74 years-old female patient sought care after noticing visual cloudiness on her left eye, observed after using her monocular vision to see through a peephole on her door. She presented no other ophthalmological or neurological symptoms, only a history of shoulder pain, which she attributed to bursitis and a chronic cough that she associated with allergen exposure.

Under ophthalmological examination, she presented best visual acuity of 1,0 in her right eye and <0,05 in her left eye. Both biomicroscopy and fundoscopy showed no abnormalities.

On radiological investigation with magnetic resonance imaging of the brain, multiple (over 15) expansive lesions of definite limit were evidenced, with contrast enhancement of gadolinium, both extra and intracranial, and some of the largest presenting perilesional edema. Among them, a contrast-extracting lesion was observed in the intracanalicular portion of the left optic nerve sheath (LONS), which could justify the clinical picture presented.

With the extension of the propaedeutic, two other lesions were found, one in the right scapulae and other in the right pulmonary lobe, both probably associated with the patient's other complaints. She was posteriorly subjected to an endobronchial biopsy which presented a malignant neoplasm of high grade, compatible with melanoma. Patient was then discharged for oncologic follow-up, but shortly after, she was hospitalized again due to related complications. Unfortunately, she passed away 30 days after the first hospitalization, before being able to identify the melanoma's primary site location.

3 | DISCUSSION

This report illustrates an atypical presentation of melanoma, a common neoplasm, characteristically known by its cutaneous form (91.2%). However, in this report, the diagnosis was due to the symptoms caused by a secondary lesion: a LONS metastasis, not visible through fundoscopy. Although the diagnosis could be considered late, the disposition of the lesion in LONS led to the clinical presentation from which the diagnosis was made, allowing a better reception of the patient and the family for the expected clinical outcome.

4 | FINAL CONSIDERATIONS

Despite melanoma being a cancer with relatively low incidence, its lethality is high and its typical presentation is related to the primary site, which is generally cutaneous. However, in the presented case, the peculiar location of the metastasis in the LONS led to an unusual clinical presentation. In addition, this report illustrates the rate of progression and the severity of the clinical picture of metastatic melanoma.

5 | ACKNOWLEDGMENTS

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

American cancer society: Cancer facts and figures. **Atlanta: American Cancer Society**, 2018

BARASH, Alexander et al. Optic nerve sheath melanoma presenting as a central retinal vein occlusion. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 36, n. 1, p. 70-72, 2016.

DAVIES, Michael A. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. **Cancer**, v. 117, n. 8, p. 1687-1696, 2011.

D'SOUZA, Neil M. et al. Metastatic melanoma of the optic nerve sheath. **Neuro-Ophthalmology**, v. 42, n. 3, p. 187-190, 2018.

SLOAN, Andrew E.; NOCK, Charles J.; EINSTEIN, Douglas B. Diagnosis and Treatment of Melanoma Brain Metastasis: A Literature Review. **Cancer Control**, v. 16, n. 3, p. 248-255, 2009.

ZOGRAFOS, Leonidas et al. Metastatic melanoma in the eye and orbit. **Ophthalmology**, v. 110, n. 11, p. 2245-2256, 2003.



Figure 1 – MRI demonstrating a contrast-enhanced lesion in the intracanalicular portion of the left optic nerve (red arrow)

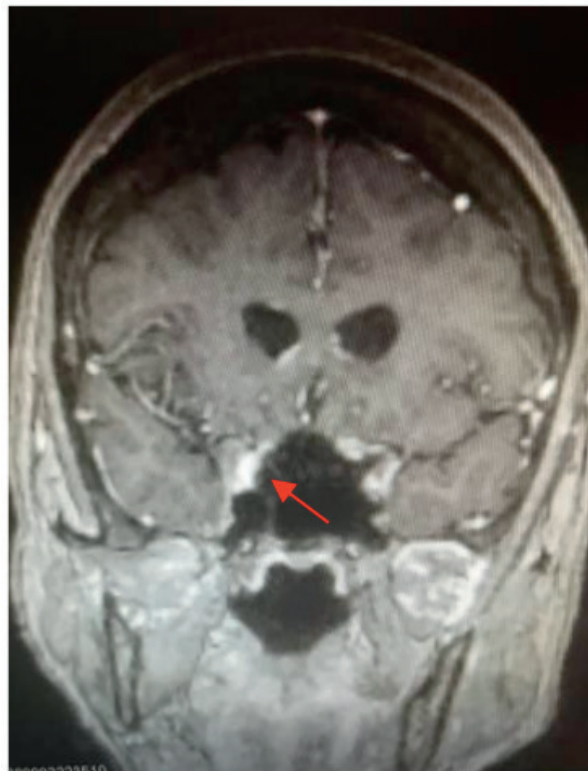


Figure 2 – MRI demonstrating a contrast-enhanced lesion in the intracanalicular portion of the left optic nerve (red arrow)

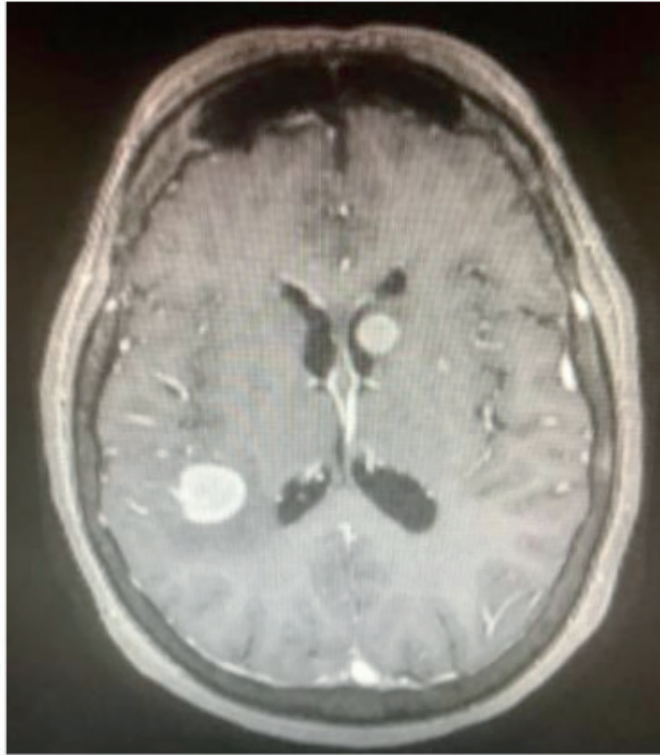


Figure 3 – MRI demonstrating two contrast-enhanced lesions with perilesional edema.

MUTAÇÃO NO CROMOSSOMO CDKL5 E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Data de aceite: 14/01/2020

Taciane Cezar de Albuquerque

Universidade para o Desenvolvimento do Estado
e da Região do Pantanal
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

Jerônimo Cesar Ferreira Barcellos

Universidade para o Desenvolvimento do Estado
e da Região do Pantanal
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

Camila Sugui

Universidade para o Desenvolvimento do Estado
e da Região do Pantanal
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

Beatriz do Amaral Rezende Bento

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

Sofia Amaral Rezende Diniz

Sentir Espaço Terapêutico
Dourados – Mato Grosso do Sul

Jocikeli Lira Fonteles

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – Mato Grosso do Sul

RESUMO: As mutações no gene CDKL5, localizada no cromossomo X, tem início precoce e apresenta crises epilépticas frequentes e de difícil controle. É uma condição que afeta de forma quase exclusiva indivíduos do sexo feminino e seus sintomas têm início em geral

entre 6 e 18 meses de idade. Caracteriza-se por perda de interesse pelo meio, associada à regressão da habilidade de comunicação, que pode ser confundido com autismo, e pela presença de movimentos estereotipados, especialmente das mãos. Há ainda desaceleração do crescimento craniano, alterações da frequência respiratória com períodos de hiperpneia intercalados por apneia, bruxismo, escoliose e epilepsia. Os primeiros sinais da manifestação clínica incluem: Irritabilidade, perda da fala, deficiência mental severa a profunda. Pode, ainda, ter refluxo gastroesofágico e dismotilidade intestinal que resulta em constipação severa. A progressão e severidade da desordem são avaliadas de forma clássica e divididas em estágio I (6-18 meses), de estagnação precoce, estágio II (1-3 anos, presença de comportamento “autista”), rapidamente destrutivo, estágio III (3-10 anos, nessa fase pode haver uma melhora no comportamento e habilidades sociais e comunicativas), pseudo estacionária, e estágio IV (10 anos de idade e é acompanhado por uma lenta progressão dos atrasos motores), de deterioração motora tardia. Sabe-se que é um distúrbio de difícil identificação, portanto, novas informações devem ser divulgadas.

PALAVRAS-CHAVE: Neurologia, Síndrome, Genética.

CDKL5 CHROMOSOME CHANGING AND CLINICAL MANIFESTATIONS

ABSTRACT: Mutations in the CDKL5 gene, located on the X chromosome, start early and have frequent and difficult to control epileptic seizures. Is a condition that affects almost exclusively female-gendered individuals and its symptoms usually begin between ages 6 and 18 months old. It is characterized by loss of interest in the surroundings, associated to regression in communication ability, which can be confused with autism, and by the presence of stereotypic movements, specially in the hands. There are still cranial growth slowdown, respiratory rate alterations with periods of hyperpnea interspersed with apnea, bruxism, scoliosis and epilepsy. The first signs of clinical manifestations include: irritability, loss of speech, severe to deep mental disability. It can, still, have gastroesophageal reflux and intestinal dysmotility which results in severe constipation. The progression and severity of the disorder are evaluated in a classic form and divided in stage I (6-18 months old), of early stagnation, stage II (1-3 years old, presence of “austistic” behavior), rapidly destructive; stage III (3-10 years old, in this phase, there might be improvement in behavior and social and communicative abilities), pseudo stationary, and stage IV (10 years old and is accompanied by a slow progression of motor delays), of late motor deterioration. It is known that it is a disorder of difficult identification, therefore, new information must be divulged.

KEYWORDS: Neurology, Syndrome, Genetic.

1 | INTRODUÇÃO

Encefalopatia epiléptica diz respeito a um grupo de doenças em que ocorre deterioração neurológica e, conseqüentemente, da cognição devido a diferentes formas de atividade epiléptica cerebral em comum a essas patologias. Um exemplo raro de encefalopatia epiléptica é o transtorno do CDKL5 (LIANG et al., 2011). Este transtorno refere-se a uma mutação no gene correspondente a proteína CDKL5 (*cyclin-dependent kinase-like 5*) ou também chamada de STK9 (*serine threonine kinase 9*) levando, entre outras características clínicas, a crises convulsivas de início precoce, geralmente antes dos 3 meses, de difícil controle e posterior comprometimento cognitivo e de habilidades motoras grosseiras (CASTREN et al., 2011; FEHR et al., 2013). As mutações do CDKL5 tem incidência muito maior em mulheres do que em homens, sua frequência foi estimada em cerca de 9% em mulheres com crises convulsivas de início precoce e 28% em mulheres com crises de início precoce e espasmos infantis (CASTREN et al., 2011).

2 | ETIOPATOGENIA E CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

O gene CDKL5 é um gene dominante ligado ao X, localizado, mais

especificamente, na posição Xp22.13. Devido as mulheres possuírem em seu genótipo 2 genes X, têm maior probabilidade de sofrerem algum tipo de mutação nesse gene e, portanto, são mais comumente afetadas pela doença (LIANG et al., 2011). Diferentes tipos de mutação podem ocorrer no gene CDKL5, desde deleção total até perda de partes do gene. Ainda não há uma correlação genotípica-fenotípica exata que explique quais mutações exprimem quais características clínicas no paciente, podendo, inclusive, uma mesma mutação apresentar-se como diferentes características e em diferentes idades de início (BAHI-BUISSON et al., 2008). Tem sido demonstrado, no entanto, que deleções no domínio catalítico do gene CDKL5 (em torno de 50% dos casos) estão relacionadas com início mais precoce de espasmos infantis e com epilepsia multifocal e mioclônica tardias mais severas quando comparado a mutações terminais do gene, ou seja, fora do domínio catalítico (CASTREN et al., 2011; BAHY-BUISSON et al., 2008). Tendo isto em vista, é evidente que a integridade do gene para a CDKL5 é indispensável para um neurodesenvolvimento adequado. Porém, é fato que sua ausência, mesmo em indivíduos do sexo masculino, que em teoria possuem apenas uma cópia do gene, não é letal, mas causa atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e convulsões de início precoce (CASTREN et al., 2011). A maioria das mutações do gene CDKL5 encontradas são esporádicas, sendo caracterizadas como “*de novo*”, contudo, há relato de uma família com três indivíduos afetados pela síndrome, provavelmente devido ao mosaicismo gonadal (CASTREN et al., 2011).

3 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A expressão fenotípica mais comum de mutações do CDKL5 é reconhecida como encefalopatia epiléptica infantil do tipo 2 (EIEE-2). Caracterizada como encefalopatia epiléptica grave associada a crises precoces e refratárias (LIANG et al., 2011). Não há definição de um padrão semiológico específico para as crises, diferentes tipos têm sido descritos na literatura, incluindo espasmos infantis, crises multifocais e generalizadas com mioclonias, tônica (tônica-vibratória) e clônica (FEHR et al., 2013). Uma característica chave que se repete, na grande maioria dos casos, é o início precoce das crises, normalmente antes dos 3 ou 6 meses (CASTREN et al, 2011; FEHR et al., 2013). Dois relatos apresentaram padrões de crises que podem ser específicos da mutação do CDKL5, não sendo visto em outras síndromes, até o momento. O primeiro descreveu um padrão tônico-tônico / vibratório, seguido por uma fase com espasmos finalizando com mioclonia distal. O segundo descreveu uma fase hipermotora inicial, seguida de extensão tônica terminando com espasmos (KLEIN et al., 2011; MELANI et al, 2011). Acerca do padrão eletroencefalográfico, novamente, não há um padrão específico. Já foram

descritos padrões normais, principalmente nas fases iniciais, desaceleração de linha de base e até padrão de supressão de sincronização (*burst-supression*) (FEHR et al., 2013). Dessa forma, o achado de EEG normal, não exclui o diagnóstico de transtorno do CDKL5. Assim como outras formas de encefalopatias epiléticas, além das crises, os pacientes com transtorno do gene da CPKL5 frequentemente evoluem com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. As alterações neurológicas mais comumente encontradas relacionadas ao atraso são: pobre contato visual, dificuldades severas nas habilidades motoras grosseiras e na linguagem, hipotonia, alterações nas habilidades manuais, principalmente apraxia das mãos. Além disso, já foram relatados distúrbios do sono e alterações gastrointestinais e respiratórias variadas (CASTREN et al., 2011; LIANG et al., 2011; FEHR et al., 2013; ARCHER et al., 2006). Além das alterações diretamente relacionadas à encefalopatia, algumas outras características fenotípicas sutis, mas comuns, podem ajudar a suspeitar de mutação no gene da CPKL5, incluindo: testa proeminente/ larga, olhos profundos, mas de aparência grande, lábios carnudos com lábio superior proeminente, dedos afilados e alterações da curvatura normal da coluna (FEHR et al., 2013). No passado, o transtorno do CDKL5 foi inicialmente descrito como uma variante da síndrome de Rett, um distúrbio neurológico causado por alteração do gene MECP2 que ocorre quase exclusivamente em mulheres. No entanto, devido à idade de início mais precoce e a características fenotípicas e epidemiológicas distintas, o transtorno do CPKL5 é atualmente reconhecido como uma entidade independente da síndrome de Rett (LIANG et al., 2011; FEHR et al., 2013). Avaliando o padrão de progressão das crises epiléticas na encefalopatia por mutação do gene da CDKL5, Bahi-Buisson et al. (2008) descreveram uma progressão em 3 fases distintas que cada vez mais tem se firmado como um padrão recorrente entre os estudos. Segundo o estudo, o **estágio I** é caracterizado crises convulsivas generalizadas diárias em um bebê com atraso no desenvolvimento neurológico, contato pobre com o meio e hipotonia axial. O contraste entre uma situação clínica tão severa com um padrão de EEG interictal normal é uma característica chave apontada pelos autores. O distúrbio progride, então para o **estágio II**, onde as crises progressivamente diminuem com uso dos fármacos antiepiléticos e podem até parar por alguns meses, período conhecido como “lua de mel”. Em 30 % dos pacientes as crises param permanentemente. Ao mesmo tempo, o exame neurológico permanece estável com hipotonia e pouco contato visual. Há ainda a diminuição ou desaparecimento das características fisiológicas no eletroencefalograma durante o período aparentemente estável de “lua de mel”, progredindo para um padrão de ipsarritmia e espasmos infantis. Por fim, dentre os pacientes que evoluem para o **estágio III**, dois grupos podem ser diferenciados. Um que evolui com prognóstico mais favorável, menos convulsões e características fisiológicas do EEG e outro com desfecho desfavorável cursando

com crises tônicas e mioclônicas refratárias (BAHI-BUISSON et al., 2008). A maioria dos estudos aponta os indivíduos do sexo feminino como sendo mais severamente afetados, apresentando início mais precoce das crises, além de características fenotípicas mais evidentes, quando comparados ao sexo feminino (CASTREN et al., 2011, FEHR et al., 2013). Discordando do que foi descrito no estudo de Liang et al. (2011), onde não foram encontradas diferenças clínicas entre os sexos. Em contraste, foram relatadas estereotipias manuais em apenas um terço dos homens em comparação com 80% das mulheres no estudo de Fehr et al. (2013). Por fim, as análises de Ressonância Nuclear Magnética normalmente não evidenciam nenhum padrão de alteração na síndrome (ARCHER et al., 2006), contudo, o estudo de Liang et al. (2011), demonstrou atrofia leve do lobo frontal em quase todos os pacientes avaliados.

4 | RELATO DE CASO

Paciente L.C.L.F.S.S., sexo feminino nascida em 2016, através de parto cesárea com idade gestacional de 38 semanas e 6 dias, gravidez sem complicações com pré-natal realizado. Ao nascimento, a paciente apresentou perímetro cefálico de 36 centímetros e índice de Apgar de 9 no primeiro minuto e 10 no quinto minuto. O desenvolvimento da paciente no primeiro mês de vida ocorreu dentro do esperado para a idade, porém com cerca de 1 mês e 10 dias começou a apresentar cólicas seguidas por episódios de convulsões generalizadas constantes. Após esse período, foi hospitalizada e realizou eletroencefalograma, tomografia computadorizada de crânio e exames laboratoriais. Com cerca de 2 meses, realizou consulta com um neurologista pediátrico, o qual solicitou outros exames, inicialmente havia suspeita de síndrome de West. Já em 2017, foi realizado um sequenciamento de exames com confirmação do distúrbio CDKL5. Atualmente, paciente apresenta sintomatologia de crises tônicas e mioclônicas refratárias de difícil controle, fato comprovado pelo constante ajuste medicamentoso, até o momento, não houve medicamento com controle total das crises convulsivas, variações no padrão do exame eletroencefalograma, atipia de mãos, hipotônia seguida de episódios de hipertonia com dificuldade de quebra de padrão extensor, principalmente em membros inferiores, paciente apresenta interação visual e emissão vocálica estereotipada. A partir de 2018 iniciou quadro de constipação, sendo necessário em algumas vezes o uso de laxantes, diante disso, paciente realizou exames para investigação de possíveis alterações no trato gastrointestinal, concluindo que a mesma apresenta uma distensão e alongamento de reto, sigmoide e porção inferior do cólon descendente, além disso foi notado que paciente possui um estreitamento lumial no segmento do cólon sigmoide, paciente

possui reflexo anal inibitório com boa amplitude. Se alimenta por via oral, dispensando a nutrição por sonda nasogástrica, aspecto comum na síndrome. Recentemente paciente realizou uma avaliação funcional da deglutição, sendo identificado disfagia em grau moderado com dificuldade na deglutição de líquidos finos, a mesma já teve alguns episódios de broncoaspiração. Paciente teve três episódios de longa internação em 2018, todos causados por pneumonia, após esses episódios houve um regresso nas habilidades já adquiridas, especialmente as relacionadas a funções neurocognitivas adquiridas e desenvolvimento psicomotor.

5 | DIAGNÓSTICO

De acordo com Splendore et al. (2012) e Scala et al. (2005), o exame *denaturing high-performance liquid chromatography* ou dHPLC pode ser utilizado como exame de triagem para detecção de mutações, incluindo do CDKL-5, onde é realizado amplificação de fragmentos do gene MECP2 onde então são analisados pelo aparelho WAVE através de cromatografia, sendo também comparados a curva de eluição do fragmento com um controle sem mutações onde o sistema UV gera detecção, onde através desse exame, é possível detectar perfis aberrantes; pode-se também ser realizado através de teste de sequenciamento direto onde os fragmentos de MECP2 são amplificados através de PCR, sendo esses produtos de PCR são sequenciados em ambas cadeias usando iniciadores de PCR com corantes fluorescentes terminadores em um analisador genético com sequenciadores automáticos (SPLENDORE et al., 2012; MARI et al., 2005). O uso do dHPLC como ferramenta de rastreamento para anomalias gênicas é útil por ser um exame relativamente menos custoso que o sequenciamento direto, no entanto, como é um exame de alta sensibilidade, o exame não é capaz de distinguir alterações patogênicas de genes de um polimorfismo benigno, exigindo-se assim que seja realizado um teste com metodologia por sequenciamento; enquanto o teste de sequenciamento direto consegue realizar diagnósticos de mutações mais raras que muitas vezes não seriam identificadas pela triagem com dHPLC sendo mais eficaz no diagnóstico de mutações gênicas no MECP2, com especificidade alta, embora ainda seja um exame de custo elevado e pouco disponíveis, os sequenciadores de larga escala possibilitaram a diminuição do tempo e preço desses exames (SPLENDORE et al. 2012; MANSUR, 2005).

6 | TRATAMENTO

Nesses casos, o tratamento tende a ser extremamente individualizado para cada paciente, atualmente não sendo disponíveis tratamentos específicos que

impeçam ou regridem a progressão da doença, sendo o objetivo do manejo em melhorar os sintomas apresentados pelos pacientes (MOSELEY et al., 2012; BAHI-BUISSON e BIENVENU, 2011). Para as epilepsias que cursam nos quadros dos pacientes portadores dessa síndrome, pode-se ser usado medicamentos anti-epilépticos e até mesmo a dieta cetogênica pode ser efetiva em questão de crises convulsivas; mais especificamente, valproato e vigabatrina podem ser utilizados no estágio I da doença, para espasmos infantis é recomendado uso de corticoesteroides, em crises tônicas pode ser utilizado o topiramato e em crises mioclônicas o levetiracetam, embora nenhuma das crianças permaneça sem sintomas epilépticos, onde o tratamento da epilepsia é baseado nos padrões eletroencefalográficos do paciente, sendo que existe uma fase de “lua de mel” onde as crianças com mutação de CDKL5 apresentam boa responsividade ao tratamento por um período que varia de 1 a 30 meses, há a recorrência do quadro epiléptico, tendo alta refratariedade ao tratamento antiepiléptico; em casos de distúrbios do sono, pode-se ser lançado uso de melatonina (MOSELEY et al., 2012; LILLES et al., BAHI-BUISSON e BIENVENU, 2011). Tratamento multidisciplinar com a participação conjunta do nutricionista para acompanhar quando há distúrbios nutricionais, fisioterapeutas em casos em que haja desenvolvimento de espasticidades, terapia ocupacional e acompanhamento psicossocial com o paciente e a família fazem parte da atenção integral visando a melhora da qualidade de vida (BAHI-BUISSON e BIENVENU, 2011).

REFERÊNCIAS

ARCHER, H.L., et al. **CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients.** J Med Genet. V. 43. p 729–734. 2006.

BAHI-BUISSON, N., et al. **The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations.** Epilepsia. V. 49. p 1027- 1037. 2008.

BAHI-BUISSON, N.; BIENVENU, T. **CDKL5-related disorders: from clinical description to molecular genetics.** Molecular syndromology, v. 2, n. 3-5, p. 137-152, 2011.

CASTREN, M., et al. **Epilepsy caused by CDKL5 mutations.** European Journal of Paediatric Neurology. V. 15. p 65-69. 2011.

FEHR, S., et al. **The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy.** European journal of human genetics-EJHG. V. 21. p 266–273. 2013.

KLEIN, K.M., et al. **A distinctive seizure type in patients with CDKL5 mutations: hypermotor-tonic-spasms sequence.** Neurology. V. 76. P. 1436–1438. 2011.

LIANG, J-S., et al. **CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders.** Epilepsia. V. 52. 1528-1167. 2011.

LILLES, Stella et al. **CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy in Estonia: four cases, one novel mutation causing severe phenotype in a boy, and overview of the literature.** *Neuropediatrics*, v. 47, n. 06, p. 361-367, 2016.

MARI Francesca et al. **CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome.** *Human molecular genetics*, v. 14, n. 14, p. 1935-1946, 2005.

MANSUR, Marcela Braga. **Mutações do gene notch1 e outras alterações moleculares relacionadas à etiopatogênese das leucemias linfoblásticas agudas de linhagem t (Ila-t).** 2008.

MOSELEY, Brian D. et al. **Historic, clinical, and prognostic features of epileptic encephalopathies caused by CDKL5 mutations.** *Pediatric neurology*, v. 46, n. 2, p. 101-105, 2012.

MELANI, F., et al. **CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life.** *Dev Med Child Neurol*. V. 53. p 354–360. 2011.

SCALA, E. et al. **CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms.** *Journal of Medical Genetics*, v. 42, n. 2, p. 103-107, 2005.

SPLENDRE, Alessandra et al. **Centro de estudos do genoma humano: seis anos de experiência no diagnóstico molecular da Síndrome de Rett.** *Rev Neurociências*, v. 20, n. 2, p. 194-9, 2012.

NEUROSARCOIDOSE: RELATO DE CASO EM PACIENTE COM REBAIXAMENTO DO SENSÓRIO ASSOCIADO A NEUROPATIA DE NERVO CRANIANO, CEFALEIA E VASCULOPATIA

Data de aceite: 14/01/2020

Mariana Beiral Hämmerle

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Gabriela Antunes Martins de Souza

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Daiane Vieira Botelho

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Felipe Schmidt Ribeiro

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Gabriela Regina Accioly de Amorim Lopes

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Tatiana Lins de Miranda

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Francisco Ramon Canale Ferreira

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

RESUMO: Apenas 10% dos pacientes diagnosticados com sarcoidose apresentam sintomas neurológicos. As manifestações mais comuns são neuropatia craniana, cefaleia, ataxia, disfunção cognitiva, fraqueza e convulsões, e precedem o diagnóstico de sarcoidose em até 74% dos casos. Apresentamos o relato de caso de um paciente com possível neurosarcoidose, evoluindo com um curso de manifestações neurológicas iniciadas dois anos antes da suspeição do seu diagnóstico etiológico.

PALAVRAS-CHAVE: Neurosarcoidose; Neuropatia; Cefaleia; Vasculopatia.

NEUROSARCOIDOSIS: PATIENT WITH SENSORY LOWERING ASSOCIATED WITH CRANIAL NERVE NEUROPHATY, HEADACHE AND VASCULOPHATY - CASE REPORT

ABSTRACT: Only 10% of patients diagnosed with sarcoidosis have neurological symptoms. The most common manifestations are cranial neuropathy, headache, ataxia, cognitive

dysfunction, weakness and seizures, and precede the diagnosis of sarcoidosis in up to 74% of cases. We present the case report of a patient with possible neurosarcoidosis, evolving with a course of neurological manifestations which started two years before the suspicion of its etiological diagnosis.

KEYWORDS: Neurosarcoidosis; Neuropathy; Headache; Vasculopathy.

1 | INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica idiopática. O diagnóstico é baseado no achado histológico de granulomas não caseosos associado a quadro clínico e radiológico compatível. Apenas 10% dos pacientes apresentam sintomas neurológicos. As manifestações mais comuns são neuropatia craniana, cefaleia, ataxia, disfunção cognitiva, fraqueza e convulsões, e precedem o diagnóstico de sarcoidose em até 74% dos casos. Apresentamos o relato de caso de um paciente com um curso de manifestações neurológicas iniciadas dois anos antes da suspeição diagnóstica de Neurosarcoidose, tendo o mesmo evoluído com melhora cognitiva, motora e de estabilidade de tronco após pulsoterapia com corticoide.

2 | RELATO DE CASO

Masculino, 35 anos, morador do Rio de Janeiro, comerciante, usuário de drogas ilícitas há 24 anos. Em 2015 iniciou quadro de cefaleia sem fotofobia, náuseas ou déficit focal, refratária a analgesia. Dois meses após, relatou vertigem e turvação visual. Um ano e meio após o início dos sintomas, apresentou dificuldade de deambulação e queda do estado geral, levando a diversas internações. Nesse período ocorreu episódio de paralisia facial tratada com aciclovir. Em nova internação sofreu Acidente Vascular Cerebral Isquêmico associado a quadro convulsivo. Recebeu alta com disartria, disfagia e hipoacusia.

Em 2017, apresentou agitação psicomotora, alteração do nível de consciência, hemiparesia esquerda e incontinência urinária. Sorologias para hepatites, sífilis, HIV, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Epstein Barr e Herpes simplex foram negativas. Provas reumatológicas, Tomografia Computadorizada de Tórax e dosagem de Angiotensina Convertase foram normais. A punção líquórica evidenciou líquido cefalorraquidiano (LCR) com aumento de proteína, sem aumento das células, glicose normal e bandas oligoclonais presentes. Angioressonância Magnética de crânio evidenciou sistema venoso patente, com acometimento de leptomeninge, notoriamente em fossa posterior e de nervos cranianos – nervos facial e vestibulococlear. A Ressonância Magnética de crânio (RM) demonstrou discreto espessamento do tentório e da paquimeninge da fossa posterior, com realce pelo

meio de contraste. Glândula pineal globosa, com pequenas áreas císticas de permeio e realce pelo contraste.

Foi feito o diagnóstico presuntivo de Neurosarcoidose. Após início de pulsoterapia com corticoide houve melhora cognitiva, motora e da estabilidade de tronco.

3 | CONCLUSÃO

Para um paciente com sinais e sintomas neurológicos compatíveis com neurosarcoidose, é necessário excluir a coexistência de doença extraneural.

Tendo em vistas as limitações e dificuldades para o estabelecimento diagnóstico da neurosarcoidose, foi criado um consenso clínico a partir de uma reunião entre especialistas com experiência no tratamento de pacientes com sarcoidose e neurosarcoidose, o “Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group”. Tais autores identificaram critérios indicando um possível, provável ou definitivo envolvimento neurológico em um paciente com sarcoidose.

Em caso de presença de doença de base, havendo biópsia contendo granuloma, de acordo com este mesmo consenso supracitado, o paciente provavelmente tem neurosarcoidose. Caso o paciente não tenha realizado uma biópsia ou caso possua resultado negativo para granuloma, as características extraneurais são então avaliadas.

Quando a apresentação clínica do paciente é consistente com sarcoidose e outras causas tenham sido excluídas, presume-se que o paciente tenha neurosarcoidose.

Em relação aos achados de investigação complementar, em um terço dos pacientes, as bandas oligoclonais de imunoglobulinas no LCR estão elevadas. A RM é útil para detectar o envolvimento do sistema nervoso central e orientar a terapia. Recentemente, tem sido preconizada uma abordagem agressiva com uso de corticosteroides e agentes imunossupressores.

REFERÊNCIAS

IBITOYE, Richard T.; WILKINS, A.; SCOLDING, N. J. **Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management**. Journal of neurology, v. 264, n. 5, p. 1023-1028, 2017.

TAVEE, Jinny O.; STERN, Barney J. **Neurosarcoidosis**. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, v. 20, n. 3, p. 545-559, 2014.

VOORTMAN, Mareye; DRENT, Marjolein; BAUGHMAN, Robert P. **Manejo da neurosarcoidose: um desafio clínico**. Opinião atual em neurologia, v. 32, n. 3, p. 475-483, 2019.

THE PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS A CLINICAL CASE WITH GOOD EVOLUTION

Data de aceite: 14/01/2020

Talita Mota Almeida Brum

<http://lattes.cnpq.br/3445049612541884>

Julian Euclides Mota Almeida

<http://lattes.cnpq.br/1200774899990654>

Paciente masculino, 44 anos, vendedor, residente de Colatina/ES, previamente hígido, HIV negativo, iniciou quadro de crise convulsiva tônico-clínica generalizada secundária a encefalite. Realizou RNM de crânio que evidenciou extensa área de hipersinal em T2/FLAIR, infiltrativa, sugestiva de glioma. Submetido a punção lombar, com exame de liquor para pesquisa de doenças infecciosas e autoimunes sem alterações. Exames sanguíneos com pesquisa infecciosa e anticorpos também sem alterações. O paciente evoluiu com difícil controle do quadro epiléptico e alterações comportamentais. Iniciou uso de lamotrigina 300mg/dia, topiramato 150mg/dia, fenitoína 500mg/dia, mirtazapina 30mg/dia e dexametasona 8mg/dia. Sete meses após o início do quadro realizou nova RNM de crânio e punção lombar, compatível com os exames iniciais. Com oito meses de evolução foi realizada biópsia do córtex e substância

branca com laudo de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Um ano após início do quadro repete-se os exames laboratoriais e de imagem, mantendo o padrão, é feita revisão de lâmina da biópsia e confirmando o diagnóstico de LEMP. Ao exame apresenta-se lúcido e orientado no tempo e espaço, fala coordenada. Nistagmo horizontal na mirada lateral não esgotável, marcha atípica, força e sensibilidade preservadas, reflexos vivos, reflexo cutâneo-plantar em flexão, sem alterações de função cerebelar, mini-exame do estado mental com pontuação 30/30. Após três anos, paciente evoluiu com manutenção do quadro clínico e radiológico, em uso de lamotrigina 400mg/dia, topiramato 300mg/dia, fenitoína 300mg/dia e ácido valpróico 500mg/dia. A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença desmielinizante que ocorre no sistema nervoso central por infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC e, acomete, predominantemente, indivíduos imunodeprimidos, como, paciente com HIV ou em uso de terapia imunossupressora. De modo geral, é uma doença subaguda, com uma progressão para óbito em quatro a seis meses. O diagnóstico é baseado pela história clínica, imagem

radiográficas, PCR para vírus JC e biópsia. Até o momento, o único tratamento é a reconstituição imunológica, porém sem aumento da sobrevida. A mirtazapina, um antidepressivo, tem sido implicada na estabilização da progressão da doença, mas ainda há controvérsias.

RELATO DE CASO: PACIENTE COM EPILEPSIA REFRATÁRIA ASSOCIADA A OLIGODENDROGLIOMA

Data de aceite: 14/01/2020

Mauricio Vaillant Amarante

Prefeitura Municipal de Domingos Martins,
Estratégia de Saúde de Família de Melgaço,
Domingos Martins, Espírito Santo.

Ozinelia Pedroni Batista

Prefeitura Municipal de Domingos Martins,
Estratégia de Saúde de Família de Melgaço,
Domingos Martins, Espírito Santo.

Camila Lampier Lutzke

Prefeitura Municipal de Domingos Martins,
Estratégia de Saúde de Família de Melgaço,
Domingos Martins, Espírito Santo.

Shirley Kempin Quiqui

Prefeitura Municipal de Domingos Martins,
Estratégia de Saúde de Família de Melgaço,
Domingos Martins, Espírito Santo.

RESUMO: O oligodendroglioma é uma forma rara de tumor cerebral primário, responsável por cerca de 2-5% dos tumores intracranianos, sendo mais comum em homens adultos, mas raro em crianças, representando cerca de 1-2% de todos os tumores cerebrais primários em crianças. É originário de oligodendrócitos ou células precursoras da glia e exibe crescimento infiltrativo e lento. Eles podem ser classificados em dois graus (Grau II e Grau III), onde o Grau II são tumores de baixo grau e têm células tumorais que crescem lentamente e invadem o

tecido normal próximo, e o Grau III é maligno e tem tumores em rápido crescimento. Tem baixo crescimento e 50-80% dos casos o primeiro sintoma é convulsões. Uma convulsão é um sintoma que requer uma solução rápida que geralmente requer tratamento empírico no momento inicial para interromper as convulsões e promover algum bem-estar para a rotina do paciente. As convulsões podem causar muitos danos à vida do paciente, especialmente se o paciente é uma criança que não sabe o que fazer e o que fazer. Dependendo da intensidade e frequência dos episódios convulsivos, o paciente pode sofrer fraturas por quedas, sofrer discriminação e preconceito na escola. As causas da epilepsia refratária são diversas; portanto, sempre que um paciente é refratário ao tratamento medicamentoso, a origem das convulsões deve ser investigada precocemente, não basta parar o tratamento empírico.

PALAVRAS-CHAVE: Oligodendroglioma, Epilepsia Refratária, Tumor Cerebral Primário

CASE REPORT: PATIENT WITH REFRACTORY EPILEPSY ASSOCIATED WITH OLIGODENDROGLIOMA

ABSTRACT: Oligodendroglioma is a rare form of primary brain tumor, accounting for about 2-5% of intracranial tumors, being more common in adult males but rare in children,

accounting for about 1-2% of all primary brain tumors in children. It originates from oligodendrocytes or glial precursor cells and exhibits infiltrative and slow growth. They can be classified in two grades (Grade II and Grade III), where Grade II are low grade tumors and have tumor cells that grow slowly and invade nearby normal tissue, and Grade III are malignant and have rapidly growing tumors. It has low growth and 50-80% of cases first symptom is seizures. A seizure is a symptom that requires a rapid solution usually requiring empirical treatment at the initial time to cease seizures and promote some well-being for the patient's routine. Seizures can cause a lot of damage to the patient's life, especially if the patient is a child who does not know what to do and what to do. Depending on the intensity and frequency of seizure episodes, the patient may experience fractures with falls, may suffer discrimination and prejudice at school. The causes behind refractory epilepsy are diverse, so whenever a patient is found to be refractory to drug treatment, the origin of seizures should be investigated early, it is not enough to stop at empirical treatment.

KEYWORDS: Oligodendroglioma, Refractory Epilepsy, Primary Brain Tumors

1 | INTRODUÇÃO

O oligodendroglioma é uma forma de tumor cerebral primário, mais comum em homens adultos, estudos recentes mostram que oligodendrogliomas representam cerca de 2-5% de todos os tumores intracranianos, sendo raro em crianças, 1-2% dos casos⁽¹³⁾.

Caracterizada por crescimento infiltrativo e lento, originada nos oligodendrócitos, células nervosas que revestem os neurônios fornecendo isolamento elétrico, sua histogênese ainda é incerta, mas parece estar ligada à deleção do braço p do cromossomo 1 em 83% dos casos, deleção do braço q do cromossomo 19 em 72% e ambas as deleções em 69% dos casos. Não houve diferença significativa na ausência de 1p / 19q nos oligodendrogliomas de baixo e alto grau, apresentando curso indolente e bom prognóstico quando comparado a outras neoplasias da glia^(3,5).

Os oligodendrogliomas são agrupados em dois graus: 1. Grau II - oligodendrogliomas de baixo grau. Isso significa que as células tumorais crescem lentamente e invadem o tecido normal próximo. Em muitos casos, eles não foram diagnosticados. 2. Grau III - os oligodendrogliomas malignos. Isso significa que eles são tumores de crescimento rápido sendo chamados de oligodendrogliomas anaplásicos⁽¹¹⁾.

Devido à sua natureza difusa e infiltrativa, os oligodendrogliomas não podem ser completamente ressecados e não são curáveis por excisão cirúrgica; na maioria dos casos, mas em comparação com os astrocitomas mais comuns, eles crescem lentamente com sobrevivência prolongada e apresentam um bom prognóstico. A natureza e a potencial morbidade associada à neurocirurgia, quimioterapia e

radioterapia contribuem para que os neuro-oncologistas decidam, inicialmente, seguir um curso de espera vigilante e tratar pacientes sintomático empiricamente com anticonvulsivantes para convulsões e esteróides para edema cerebral^(7,10,20).

Os oligodendrogliomas, como todos os outros gliomas infiltrantes, têm uma taxa muito alta de recorrência e aumentam gradualmente no grau ao longo do tempo. Os tumores recorrentes são geralmente tratados com quimioterapia e radioterapia mais agressivas. Recentemente, a cirurgia estereotáxica provou ser bem-sucedida no tratamento de pequenos tumores que foram diagnosticados precocemente.

2 | RELATO DE CASO

ES, sexo feminino, 33 anos, professora de ballet, aos 11 anos desenvolveu epilepsia, convulsões ocorridas à noite, durante o sono, apresentando gritos, déficit esfinteriano e coreia, 3 vezes por semana.

Aos 13 anos de idade, começou a apresentar convulsões precedidas de aura: dispnéia, taquicardia e déjà vu agora em vigília, com perda da consciência, sem perda infecteriana, cerca de 4 a 5 episódios diários, além de episódios de crise de ausência. começou a usar fenoprofeno devido cefaléia pós-ictal e Fenitoína 100mg 2 vezes ao dia, devido ao aparecimento de crises durante a vigília desenvolveu depressão, com várias tentativas de suicídio e mutilação, devido preconceito na escola, por morar em região rural, muitos pais e colegas de escola achavam que a paciente era portadora de alguma doença contagiosa e por medo de seus filhos presenciarem a morte da paciente durante a aula, já que na época não fora explicado a paciente nem a sua família exatamente a moléstia que a afetava, sofrendo violência dos colegas durante as crises de ausência que ocorriam em sala de aula. Sua enfermidade causou problemas familiares, já que seu pai à época queria interna-la em hospital psiquiátrico e sua mãe não aceitava a internação.

Aos 14 anos de idade a mãe teve câncer de mama, e concomitantemente sua epilepsia piorou, tendo mais de 5 crises por dia quando sua mãe decidiu tirá-la da escola e não permitindo mais que a paciente saísse para a rua, com medo que se machucasse, piorando sua depressão.

Aos 15 anos sua mãe estava em tratamento para câncer de mama, seu pai foi embora de casa, abandonando a família, sua mãe então desenvolveu depressão.

Aos 16 anos foi expulsa de casa pela mãe que não aceitava que a filha procurasse o pai que as havia abandonado, indo morar com o namorado, atualmente esposo. Entre 16 e 18 anos, relata acompanhamento não periódico com neurologista, em uso regular de Carbamazepina 800mg 2 vezes ao dia, Fenitoína 100mg 3 vezes ao dia, Fenobarbital 100mg a noite e Diazepam 10mg a noite, sem

melhora clínica.

Aos 18 anos engravidou e passou a tomar apenas o Fenobarbital 100mg a noite, durante a gestação, continuando tendo crises, porém em menor intensidade e frequência, aos 4 meses de gestação teve um episódio convulsivo de maior intensidade caindo de uma escada de 10 degraus, sem repercussão para a gravidez, conseguindo levar a gravidez até a 30ª semana, quando houve novo aumento na frequência e intensidade de crises, sendo realizado cesárea, sem intercorrências. Após gravidez continuou apresentando crises com mesma frequência e intensidade de período anterior a gestação agora com perda esfinteriana tanto urinária quanto fecal e perda de peso importante, chegando a pesar 42kg mesmo tomando os medicamentos prescritos antes da gravidez.

aos 20 anos foi a uma nova neurologista, que solicitou uma Ressonância Nuclear em Maio de 2004, feito a RNM 13 de Agosto tendo o resultado no dia 17 do mesmo mês, retornou ao neurologista dia 27 de agosto, evidenciando imagem nodular na porção inferior em lobo temporal direito, próximo ao giro temporal inferior e exercendo efeito compressivo sobre a cabeça do hipocampo, diagnosticado como oligodendroglioma, ficando internada por 2 meses em serviço hospitalar, durante internação realizou vídeo-EEG, confirmando tumor, sendo realizado lobectomia temporal direita no dia 21 de outubro de 2004, encaminha para o serviço de oncologia, sem necessidade quimioterapia ou radioterapia, em uso regular de Fenitoína 100mg 2 vezes ao dia.

Entre 2004, após a intervenção cirúrgica e 2012, houve redução considerável das convulsões, 1 por mês, e também diminuição da crise de ausência, apresentando agora esparsos episódios de perda imediata de memória, em uso regular de Fenitoína 100mg 2 vezes ao dia; em 2012 ainda durante o acompanhamento no serviço de oncologia, voltou a apresentar convulsões na mesma intensidade e frequência de período anterior a cirurgia, não conseguiu retornar ao mesmo neurologista que a operou por questões burocráticas do SUS, pois agora o neurocirurgião trabalhava em outro hospital, que aceitava apenas pacientes encaminhados de outros hospitais, sendo atendida por outro neurologista quem prescreveu Acido Valproico 500mg 2 vezes ao dia, Fenitoína 100mg 2 vezes ao dia, sem melhora clínica.

A paciente recorreu à justiça obtendo agora o direito de fazer acompanhamento novamente com neurocirurgião que a operou, quem retomou o uso de carbamazepina 400mg 2 vezes ao dia, realizando novo vídeo-EEG que evidenciou migração do foco convulsivo para lobo temporal esquerdo do cérebro, lado oposto ao tumor, sendo optado por implante de marcapasso vagal, sendo implantado em junho de 2014, com melhora significativa, apresentando apenas episódios de aura 2-3 vezes por semana sem convulsões, porém mantém episódios de crises de ausência e perda de memória imediata.

3 | DISCUSSÃO

O oligodendroglioma é uma forma rara de tumor cerebral, representa cerca de 1-2% de todos os tumores cerebrais primários em crianças, tem origem em oligodendrócitos ou em células precursoras da glia, teve baixo crescimento e 50-80% dos casos o primeiro sintoma é convulsão, outros sintomas são dores de cabeça, problemas de pensamento e memória, fraqueza, dormência ou problemas de equilíbrio e movimento.

Os tumores, por apresentarem um crescimento indolente e um caráter benigno, podem ser acompanhados com check-up médico periódico em pacientes que têm resposta com medicação para os sintomas, como anticonvulsivantes para convulsões e esteróides para inchaço cerebral, sem neurocirurgia.

No nosso caso, tentou-se um tratamento medicamentoso diverso, utilizando quatro medicamentos ao mesmo tempo por anos, sem melhora, quando um novo neurologista decide prosseguir com uma ressonância magnética, tentando assim descobrir uma causa primária para os sintomas, diagnosticando uma Oligodendroglioma e prosseguiu finalmente para uma neurocirurgia.

Nossa paciente ficou quase assintomática por 8 anos, quando as crises retornaram na mesma intensidade e frequência antes da cirurgia, mais uma vez, devido à burocracia do sistema saudável brasileiro, ela foi atendida por outro neurologista em vez do mesmo que operava ele, que tentou novamente um tratamento medicamentoso, sem melhora, só depois foi encaminhado ao neurologista que o operava, que tentou novamente um tratamento empírico, sem melhora, só então foi encaminhado ao neurologista que o operou, que novamente procurou o médico primário. causa dos sintomas, além de manter o tratamento empírico.

4 | CONCLUSÃO

As causas por trás da epilepsia refratária são diversas, portanto, sempre que confrontado com um paciente refratário ao tratamento medicamentoso, deve ser investigado precocemente, a fim de encontrar a causa primária dos sintomas, a forma idiopática deve ser um diagnóstico de exclusão, mas o fato de não ter uma causa primária definida, não deve atrasar o início do tratamento empírico, visando, acima de tudo, uma melhor qualidade de vida ao paciente, que deve ser o principal objetivo a ser alcançado na assistência médica.

Devemos sempre lembrar que quando uma pessoa está doente, ela não

afeta apenas a pessoa doente, afeta toda a família e pode afetar a comunidade, quando não há população educada, criando um ambiente preconceituoso, não apenas prejudicando fisicamente o paciente, mas também pode causar sérios danos psiquiátricos e ter resultados trágicos, como o suicídio; portanto, devemos estar cientes não apenas das demandas físicas, mas também de como o processo de adoecer está afetando mentalmente o paciente.

REFERÊNCIAS

Abrigo JM, Fountain DM, Provenzale JM, Law EK, Kwong JSW, Hart MG, Tam WWS. **Magnetic resonance perfusion for differentiating low-grade from high-grade gliomas at first presentation.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1.

Agapejev S., et al. **Oligodendroglioma cístico e positividade das reações para cisticercose relato de caso.** Arq. Neuro-Psiquiatr. 50(2): 234-38.

Barbashina V, Salazar P, Holland EC, Rosenblum MK, Ladanyi M (1 February 2005). **Allelic losses at 1p36 and 19q13 in gliomas: correlation with histologic classification, definition of a 150-kb minimal deleted region on 1p36, and evaluation of CAMTA1 as a candidate tumor suppressor gene.** Clin. Cancer Res. 11 (3): 1119–28.

Brainer-Lima PT,,Mertens Brainer-Lima A, Rocha Azevedo-Filho H. **Ganglioglioma: comparison with other low-grade brain tumors.** Arq. Neuro-Psiquiatr. 64(3a): 613-618.

Ducray F, Idbaih A, de Reyniès A, et al. (2008). **Anaplastic oligodendrogliomas with 1p19q codeletion have a proneural gene expression profile.** Mol. Cancer. 7: 41

Feigenberg SJ, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM, Marcus RB, Friedman WA (2003). **Oligodendroglioma: does deferring treatment compromise outcome?.** Am. J. Clin. Oncol. 26 (3): 60–66.

Hamlat A, Saikali S, Chaperon J, et al. **Oligodendroglioma: clinical study and survival analysis correlated with chromosomal anomalies.** Neurosurg Focus. 19 (5): p15.

Huang CI, Chiou WH, Ho DM. **Oligodendroglioma occurring after radiation therapy for pituitary adenoma.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 50 (12): p1619–24.

Laigle-Donadey F, Benouaich-Amiel A, Hoang-Xuan K, Sanson M (2005). **Molecular biology of oligodendroglial tumors.** Neuro-Chirurgie. 51 (3–4 Pt 2): p.260–8.

Lassman, A. B. (20 May 2009). **Retrospective analysis of outcomes among more than 1,000 patients with newly diagnosed anaplastic oligodendroglial tumors.** Journal of Clinical Oncology. 27(15S): 2014.

Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, et al. (2007). **The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.** Acta Neuropathologica. 114 (2): p. 97–109.

Marques-Assis L, Guenni-Bejar D, Faria Lins Evaldo J. **A epilepsia nos tumores cerebrais.** Arq Neuro-Psiquiatr. 27(1): 31-40.

MORENO-JIMENEZ, Sergio et al. **Oligodendrogliomas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía: comportamiento biológico en una población definida.** Arch. Neurocién. 2005, vol.10, n.3, p.140-145.

Ohgaki H, Kleihues P (June 2005). **Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas.** J Neuropathol Exp Neurol. 64 (6): p.479–489.

Ramos, Tiago D. P., & Amorim, Lidia M. F.. (2015). **Molecular biology techniques for loss of heterozygosity detection: the glioma example.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 51(3), p. 189-196.

Reyes-Botero, Germán, Naranjo, Luis Fermín, Tobón, Vladimir, Franco, César, Álvarez, Juan Felipe, & Barrientos, Hernán. (2017). **Uso de anticonvulsivantes en epilepsia secundaria a gliomas en adultos: serie de casos.** Acta Neurológica Colombiana, 33(3), p. 148-153.

Sarmiento JM, Venteicher AS, Patil CG. **Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6.

Sérgio Reis Filho, J., et al. **Oligodendrogliomas: estudo anatomopatológico e clínico de 15 casos.** Arq. Neuro-Psiquiatr. 57 (2A): p. 249-54.

Souza Barboza E, et al. **Meningeoma pós-radioterapia.** Arq. Neuro-Psiquiatr. 64(3b), p. 794-797.

Sunyach MP, Jouvett A, Perol D, et al. (December 2007). **Role of exclusive chemotherapy as first line treatment in oligodendroglioma.** J. Neurooncol. 85 (3), p. 319–28.

Walker C, Haylock B, Husband D, et al. (2006). **Clinical use of genotype to predict chemosensitivity in oligodendroglial tumors.** Neurology. 66 (11), p. 1661–7.

RELATO DE CASO: PACIENTE COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA ASSOCIADA A ESCLEROSE MESIAL HIPOCAMPAL DIREITA

Data de aceite: 14/01/2020

Mauricio Vaillant Amarante

Prefeitura Municipal de Domingos Martins,
Estratégia de Saúde de Família de Melgaço,
Domingos Martins, Espírito Santo.

Ozinelia Pedroni Batista

Prefeitura Municipal de Domingos Martins,
Estratégia de Saúde de Família de Melgaço,
Domingos Martins, Espírito Santo.

Camila Lampier Lutzke

Prefeitura Municipal de Domingos Martins,
Estratégia de Saúde de Família de Melgaço,
Domingos Martins, Espírito Santo.

Shirley Kempin Quiqui

Prefeitura Municipal de Domingos Martins,
Estratégia de Saúde de Família de Melgaço,
Domingos Martins, Espírito Santo.

RESUMO: A Epilepsia do Lobo temporal é a forma mais comum de epilepsia focal na população adulta, sendo Epilpesia do lobo Temporal Mesial a entidade clínica mais frequente quando estamos diante de um quadro de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, sendo a Esclerose Mesial a etiologia mais frequentemente encontrada nesses casos. Paciente 37 anos apresentando crises convulsivas desde a primeira infância com alteração do padrão ictal pós início da adolescente, como nova mudança de

padrão após o início da fase adulta, sendo tardiamente investigado com exames de imagem, verificando-se então Esclerose Mesial Hipocampal Direita, sendo submetido a intervenção cirúrgica, estabilizando episódios de crise convulsivas. A epilepsia é entidade clínica que merece investigação pois pode ser secundária a diversas enfermidades as quais muitas vezes existem tratamento específico, não sendo suficiente o tratamento empírico para melhorar a qualidade de vida do paciente **PALAVRAS-CHAVE:** Epilepsia Resistente a Medicamentos, Epilepsia do Lobo Temporal, Lobectomia Temporal Anterior

CASE REPORT: PATIENT WITH REFRACTORY EPILEPSY ASSOCIATED WITH RIGHT HIPPOCAMPAL SCLEROSIS

ABSTRACT: Temporal lobe epilepsy is the most common form of focal epilepsy in the adult population. Mesial temporal lobe epilepsy is the most frequent clinical entity when we have a refractory epilepsy, and mesial sclerosis is the most commonly found etiology in these cases. A 37-year-old patient with seizures since early childhood with alteration in the ictal pattern after the adolescent's onset, as a new change in pattern after the onset of the adult phase, was later investigated with imaging exams, and Right Hippocampal Mesial Sclerosis was verified.

submitted to surgical intervention, stabilizing seizure episodes. Epilepsy is a clinical entity that deserves investigation because it may be secondary to several diseases that often have specific treatment, and empirical treatment is not enough to improve the patient's quality of life.

KEYWORDS: Drug Resistant Epilepsy, Epilepsy, Temporal Lobe; Anterior Temporal Lobectomy

1 | INTRODUÇÃO

A Epilepsia do Lobo Temporal Mesial (ELTM) é uma entidade clínica muito importante, pois possui grande prevalência e alta proporção de pacientes com crises refratárias ao tratamento medicamentoso⁽⁴⁾, sendo a Esclerose Mesial a etiologia encontrada em cerca de 50-70% dos casos de Epilepsia do Lobo Temporal Mesial Refratária ao Tratamento Medicamentoso⁽¹⁾.

A Epilepsia do Lobo Temporal Mesial corresponde a 60% dos casos de Epilepsia do Lobo Temporal^(3,6), que por sua vez é a forma mais comum de epilepsia focal na população adulta, sendo responsável por 40% de todos os casos de epilepsia em toda a população adulta^(3,7).

Pacientes com ELTM apresentam crises focais simples ou complexas que se originam em estruturas mesiais do lobo temporal, geralmente precedidas por auras. Auras correspondem a manifestações sensitivo-sensoriais, vegetativas ou psíquicas puramente subjetivas e que ocorrem em 20% a 90% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal⁽⁸⁾.

Em geral as crises em paciente com ELTM são de curta duração, não excedendo 1 ou 2 minutos. São exemplos: aura epigástrica (sensação de náusea, mal-estar); medo; depressão e angústia (frequentemente ocorre no período interictal mas pode ocorrer antes da crise); *déjà-vu*, *jamais vu*; e pensamento forçado (impressão de estar vivenciando algo que já aconteceu antes - *déjà-vu*, ou que parece totalmente estranho - *jamais vu*, ou pensamento que ocorre repetidamente mesmo quando se tenta concentrar em outro fato); alucinações gustativas, olfativas, auditivas, somestésicas e visuais⁽⁵⁾.

A Esclerose Hipocampal é parte de um conjunto de alterações que ocorrem durante a epileptogênese causada a partir de um insulto ao SNC. O termo epileptogênese refere-se ao processo dinâmico que progressivamente altera a excitabilidade neuronal, estabelece conexões críticas e induz alterações estruturais. Além da esclerose hipocampal, a epilepsia é acompanhada por neurogênese, rebrotamento de fibras musgosas (crescimento exacerbado de axônios de células granulares do giro denteado em decorrência da perda de seus alvos, as células musgosas, criando uma alça de autoestimulação pelas células granulares com

aumento de excitabilidade), dano à barreira hematoencefálica, recrutamento de células inflamatórias pelo cérebro, reorganização da matriz extracelular e reorganização da citoarquitetura de neurônios^(10,2,9), essas alterações desencadeadas por um insulto inicial podem continuar a progredir mesmo após a epilepsia ser diagnosticada, ou seja, o processo é progressivo. Daí a importância de se conhecer que fatores são alterados nas diferentes fases da epileptogênese⁽⁵⁾.

2 | RELATO DE CASO

Paciente R.R., 37 anos, pomerano, caucasiano, lavrador, procedente de Santa Leopoldina/ES, relata história de crises convulsivas de difícil controle desde 1 ano e 4 meses de idade, vários episódios durante infância, que ocorriam principalmente no início do sono, os quais cessaram, por cerca dos 7 anos de idade, reiniciando por volta dos 12 anos. Aos 15 anos de idade as crises se intensificaram, agora se apresentavam com aura, taquicardia e mal-estar generalizado precedendo os episódios, chegando a uma frequência praticamente diária com episódios também durante a vigília, com perda de consciência, desmaios, enrijecimento de membros, sem perda esfinteriana, relata que as crises agora eram precedidas por momentos de stress e/ou esforço físico, sem histórico familiar de epilepsia e sem outras comorbidades. Iniciando tratamento com neurologista sendo prescrito inicialmente Fenobarbital 100mg 2 vezes ao dia, sem melhora clínica. No início da vida adulta apresentou mudança das características das crises, passando para um padrão com presença de movimentos estereotipados, como andar em círculos, dar socos, derrubar objetos, falar frases sem sentido e fora do contexto e mudanças de comportamento, no período pós-ictal apresenta retorno total às suas atividades executadas antes da crise, sem sonolência ou sintomas associados, exceto por amnésia do evento, mantendo seguimento medico, fazendo uso concomitante de Fenobarbital 100mg 2 vezes ao dia, Carmazepina 200mg – 2 vezes dia, Fenitoina 100mg – 2 vezes dia, Lamotrigina 100mg – 2 vezes dia e Valproato de Sódio 500mg – 2 vezes dia prescritos pelo mesmo neurologista.

Feito EEG 20/09/2012, aos 31 anos de idade do paciente, exame em vigília, anormal, generalizado, ritmo delta de 03 C/S, teta de 04-07 C/S, de média e elevada amplitude, difusamente distribuída, acentuada na hiperpneia, mantido prescrição de medicações após EEG, sem melhora; paciente procurou a opinião de um segundo neurologista em 04 de Agosto de 2016, sendo solicitado Ressonância Magnética Nuclear de Encéfalo, realizada em 02/01/2017 com achados compatíveis com Esclerose Mesial Hipocampal à Direita, sendo o paciente encaminhado ao serviço de neurocirurgia, onde realizou Monitorização de Video EEG Prolongado (MVEP)

por 12 horas entre os dias 07/08/2017 a 18/08/2017 tendo apresentado 2 crises focais motoras disperceptivas com automatismos de lobo temporal, após realização de métodos de ativação com hiperventilação (HV) e fotoestimulação intermitente (FEI); Paciente apresentou a primeira crise no dia 14/08/2017 durante a vigília caracterizada como crise focal motora disperceptiva com automatismos de lobo temporal com duração de 38 segundos, durante a crise paciente de ajeita no leito, assobia, começa a cantar canções religiosas em sua língua nativa, o pomerano, faz o sinal da cruz e tenta se levantar do leito, não obedecendo aos comandos e senta-se no leito; EEG ictal Obscurecido, com artefatos de movimento de eletrodo, podendo-se observar após 6 segundos atividade epileptiforme na frequência teta, semi-ritmica, monomorfica, de baixa amplitude em hemisfério cerebral direito mais evidente em região temporal anterior direita com pouca propagação à esquerda, com nova obscuridade em EEG até final da crise, pós-ictal apresenta lentificação difusa da atividade de base; a segunda crise aconteceu no dia 18/08/2017 durante vigília, também uma crise focal motora disperceptiva com automatismo de lobo temporal com duração de 1 minuto e 13 segundos, o paciente avisa que não está se sentindo bem, começando em seguida com automatismos hipercinéticos nos membros e quadril, nesse momento conseguindo responder as perguntas-teste de maneira adequada, após a crise paciente permanece em vigília com amnésia do evento, EEG ictal notando-se atividade epileptiforme na frequência teta semi-ritmica, monomorfica, de moderada amplitude em hemisfério cerebral direito sendo mais evidente em região temporal anterior direita com pouca propagação à esquerda e pós-ictal também com lentificação difusa da atividade de base; foi realizado SPECT basal no dia 07/08/2018, traçado eletrográfico não apresenta padrão ictal, SPECT ictal realizado dia 18/08/2017 com injeção de radiofármaco após 31 segundos e apresentando excedente clínico de 52 segundos; evidenciando zona epileptogênica no lobo temporal direito, Ressonância Magnética Nuclear evidenciando sinais de Esclerose Mesial Hipocampal Direita com discreta acentuação dos sulcos corticais de forma difusa, realizado avaliação neuropsicológica concluindo-se que paciente apresenta reserva de memória bilateral e inteligência encontra-se na faixa extremamente baixo, avaliação psiquiátrica sem alterações, sendo realizada lobectomia temporal anterior direita com inclusão parcial da amígdala e hipocampo direito em Dezembro de 2017, paciente desde então sem crise em uso regular de Fenobarbital 100mg 1 vez noite, Carbamazepina 200mg – 3 vezes ao dia e Lamotrigina 100mg – 2 vezes ao dia.

3 | DISCUSSÃO

A epilepsia do lobo temporal é uma entidade clínica de grande valor por ser

a principal causa de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, em cerca de 50-70% sua etiologia está relacionada a Esclerose Hipocampal Mesial, quando esta apresenta grau elevado de refratariedade ao tratamento medicamentoso, sendo que a relação entre a injúria cerebral e episódios de epilepsia do lobo temporal, geralmente iniciados no começo o desenvolvimento cerebral, levam ao um ciclo progressivo de novas injurias e conseqüentemente episódios mais frequentes e severos de crises convulsivas.

Nosso paciente, como demonstrado, iniciou seu quadro no início da primeira infância, sendo realidade os primeiros exames complementares apenas quando o paciente já estava com 31 anos de idade, sendo então evidenciada a necessidade de intervenção cirúrgica para o paciente, devido a ser morador de zona rural e possuir poucos recursos, e pela burocracia do sistema público de saúde brasileiro, o que de acaba por dificultar muitas vezes o diagnóstico, e forçando o tratamento empírico prolongado, prejudicando sobremaneira a saúde e qualidade de vida da população.

4 | CONCLUSÃO

O fracasso no tratamento da epilepsia pode ser um alerta para alguma causa secundária que esteja gerando os episódios de crises epilépticas, não sendo a epilepsia a causa primária mas sim a consequência de outras entidades clínicas, a verificação do foco epiléptico se faz cada vez mais necessária desde os primeiros episódios de crises epilépticas, devendo nossa forma de pensar e agir quando diante de um paciente com tal moléstia, evoluir de acordo com a evolução da tecnologia que nos cerca, afim de gerar bem-estar e melhor qualidade de vida aos nossos pacientes, melhorando seu prognóstico.

O tratamento empírico continua sendo de grande importância, principalmente na realidade brasileira onde a tecnologia ainda não chegou na maioria dos serviços, porém a investigação se faz necessária para além do tratamento empírico na medicina atual, e esta deve ser iniciada o mais precocemente possível.

REFERÊNCIAS

1. Babb TLB WJ. **Pathological findings in epilepsy**. In: Engel JJ, editor. Surgical treatment of the epilepsy. New York: Raven Press; 1987:511-4.
2. BABB, T. L. et al. **Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata**. *Neuroscience*, v.42, n.2, p.351-363, 1991.
3. Engel JJ, Shields WD. **Surgically remediable syndromes**. In: Engel JJ, Peddley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1687-96.
4. Engel JJvNP, Rasmussen TB. **Outcome with respect to seizures**. In: Engel JJ, editor. Surgical

treatment of the epilepsy. New York: Raven Press; 1993. p. 609-21.

5. FERNANDES, Maria José da Silva. **Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas**. Estud. av., São Paulo , v. 27, n. 77, p. 85-98, 2013.

6. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. **Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination**. Ann Neurol 1993; 34:774-80.

7. Gastaut H, Gastaut JL, Goncalves e Silva GE, Fernandez Sanchez GR. **Relative frequency of different types of epilepsy: A study employing the classification of the international league against epilepsy**. Epilepsia 1975; 16:457-61.

8. KOTAGAL, P. Seizure symptomatology of temporal lobe epilepsy. In: LÜDERS, H. (Ed.) **Epilepsy Surgery**. New York: Raven Press, p.143-156, 1991.

9. PITKANEN, A. **Therapeutic approaches to epileptogenesis - Hope on the horizon**. *Epilepsia*, v.51, n.3, p.2-17, 2010.

10. SUTULA, T. P. **Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development**. *Epilepsy Res*, v.60, p.161-71, 2004.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA MENINGITE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA DAS MACRORREGIÕES BRASILEIRAS ENTRE 2010-2017

Data de aceite: 14/01/2020

Alana Oliveira Santos

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Salvador - Bahia

Felipe Reynan Vieira Paiva dos Santos

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Salvador - Bahia

Lívia de Almeida Andrade

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Salvador - Bahia

RESUMO: A meningite é uma inflamação das meninges que pode ter diversas etiologias, especialmente infecciosa. Dentre as causas infecciosas, a etiologia viral é a mais frequente, porém a mortalidade é maior nas meningites bacterianas, chegando a 40% em menores de 2 anos. Devido à sua alta morbimortalidade, principalmente na pediatria, é fundamental o conhecimento epidemiológico da meningite no grupo de maior risco. Em nosso estudo, descrevemos o perfil epidemiológico da meningite na idade pediátrica no Brasil entre 2010-2017. O total de casos de meningite no período foi 89.256. Em 2012 houve a maior incidência, sendo que os anos seguintes apresentaram diminuição no número de casos em comparação a 2012. O Sudeste e o Nordeste tiveram a maioria dos casos.

As principais etiologias foram meningite viral (MV), meningite não especificada (MNE) e bacteriana (MB), respectivamente, exceto no Sudeste, onde o MB excedeu a MNE. Na meningite bacteriana, os sorogrupos C, B e W135 predominaram em todas as idades. A maioria dos casos ocorreu na faixa etária de 1-4 anos, seguida por crianças menores de 1 ano e entre 5-9 anos. A doença predominou em homens e brancos. Taxas de mortalidade mais altas foram observadas em menores de 1 ano e nos casos de meningococemia. Os resultados corroboram a literatura disponível quanto à maior incidência na faixa etária abaixo de 5 anos, no sexo masculino e na maior mortalidade na meningite bacteriana, principalmente devido ao meningococo sorogrupo C.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia, meningite, pediatria.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF MENINGITIS IN THE PEDIATRIC POPULATION OF BRAZILIAN MACROREGIONS BETWEEN 2010-2017

ABSTRACT: Meningitis is an inflammation of the meninges that can have various etiologies, especially infectious. Although viral meningitis is more frequent, mortality is higher in cases of bacterial meningitis, reaching up to 40%,

especialmente em crianças com menos de 2 anos. Devido à sua alta morbidade e mortalidade, especialmente na idade pediátrica, frequentemente com formas rapidamente progressivas e a possibilidade de prevenção por vacina em algumas situações, o conhecimento sobre a epidemiologia da meningite e qual grupo etário está em maior risco é fundamental. Em nosso estudo, descrevemos o perfil epidemiológico da meningite pediátrica no Brasil entre 2010-2017. O total de casos de meningite foi de 89.256 em 2010-2017. O ano de 2012 teve a maior incidência. Os anos seguintes mostraram importante redução no número de casos em comparação com 2012. As regiões Sudeste e Nordeste tiveram o maior número de casos. As principais etiologias foram meningite viral (MV), meningite não especificada (MNE), e meningite bacteriana (MB), respectivamente, exceto no Sudeste, onde MB superou MNE. Na meningite bacteriana, os sorogrupos C, B e W135 foram predominantes em todas as idades. A maioria dos casos ocorreu no grupo etário de 1-4 anos, seguido por crianças com menos de 1 ano e entre 5 e 9 anos. A doença predominou em homens e brancos. Taxas de mortalidade mais altas foram observadas em crianças com menos de 1 ano e em casos de meningococemia. Os resultados apoiam a literatura disponível sobre maior incidência no grupo etário com menos de 5 anos, homens e a maior mortalidade na meningite bacteriana, principalmente devido ao meningococo sorogrupo C.

KEYWORDS: Epidemiology, meningitis, pediatrics.

1 | INTRODUÇÃO

A meningite é uma inflamação das leptomeninges que pode ser de etiologia infecciosa, autoimune, medicamentosa ou neoplásica. Sua fisiopatologia está associada à invasão do espaço subaracnóideo, desencadeando um processo inflamatório, promovendo aumento da permeabilidade vascular e um edema vasogênico, comprometendo o fluxo líquórico, a pressão intracraniana e a autorregulação cerebrovascular.

Seu quadro clínico é variável, podendo se apresentar como uma síndrome infecciosa, sinais de irritação meníngea, hipertensão intracraniana ou até mesmo uma síndrome encefalítica. Por ser uma doença de alta morbimortalidade, podendo causar diversas sequelas, tais como surdez, distúrbios visuais, comprometimento motor e retardo mental, especialmente nas meningites bacterianas, o diagnóstico e a terapêutica precoce se tornam imperativos para uma evolução benigna da doença. O diagnóstico de meningite é confirmado pela análise citológica, bioquímica e bacteriológica do líquido. Ainda, na vigência de evidências de hipertensão intracraniana, comprometimento cardiopulmonar e/ou choque, infecção de pele no local da punção e trombocitopenia, a punção lombar para coleta do líquido é contraindicada, sendo necessário a realização de exames de imagem, em especial a tomografia de crânio, para auxiliar no diagnóstico.

Apesar do predomínio das meningites virais, a mortalidade é maior na etiologia

bacteriana, chegando até 40%, especialmente em crianças abaixo de 2 anos. O agente etiológico responsável pela meningite na pediatria costuma variar de acordo com a faixa etária e as estações do ano. Infecções por Enterovírus são mais comuns em lactentes e apresentam comportamento sazonal, com predominância no verão e na primavera. Já o vírus da caxumba tende a acometer indivíduos não imunizados, desde pré-escolares até adolescentes. Quanto às etiologias bacterianas, até 1 mês de vida, os principais agentes etiológicos costumam ser patógenos associados à flora urinária e intestinal materna, como *Streptococcus agalactiae* (grupo B), bacilos gram-negativos (*E. coli*, *Klebsiela*), *Listeria monocytogenes* e *Enterococcus sp.* Entre 1 e 3 meses, além das bactérias da flora materna, o meningococo, o pneumococo e o *Haemophilus influenzae* tipo b também passam a fazer parte do grupo de principais agentes etiológicos da doença. Acima de 3 meses de idade, a flora materna deixa de ter papel importante na etiologia da meningite, e restam apenas os outros patógenos como principais causadores da doença.

Devido à alta morbimortalidade da meningite, principalmente em idade pediátrica devido à imaturidade neurológica, com frequente evolução rápida e a possibilidade de prevenção da doença pela vacinação em algumas situações, é fundamental o conhecimento da epidemiologia da meningite na faixa etária de maior risco e a compreensão do impacto do Programa Nacional de Imunizações na prevenção dessa doença.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo ecológico, descritivo e quantitativo, com dados secundários, obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com dados a partir de 2007, do DATASUS. A coleta de dados foi realizada em junho de 2018. Selecionou-se meningite e no item abrangência geográfica se considerou “Brasil por região, UF e município”. As variáveis estudadas foram: etiologia, sorogrupo, faixa etária, região de notificação, evolução e período de 2010 a 2017. A faixa etária do estudo foi até 19 anos por limitação do próprio DATASUS.

3 | RESULTADOS

Entre 2010 e 2017, o número total de casos foi 89.213, sendo 2012 o ano de maior incidência da doença, com 15,58% do total no período. Os anos seguintes apresentaram uma tendência de redução significativa, conforme o gráfico 01, chegando à redução na incidência de 34,81% em 2016 em relação a 2012.

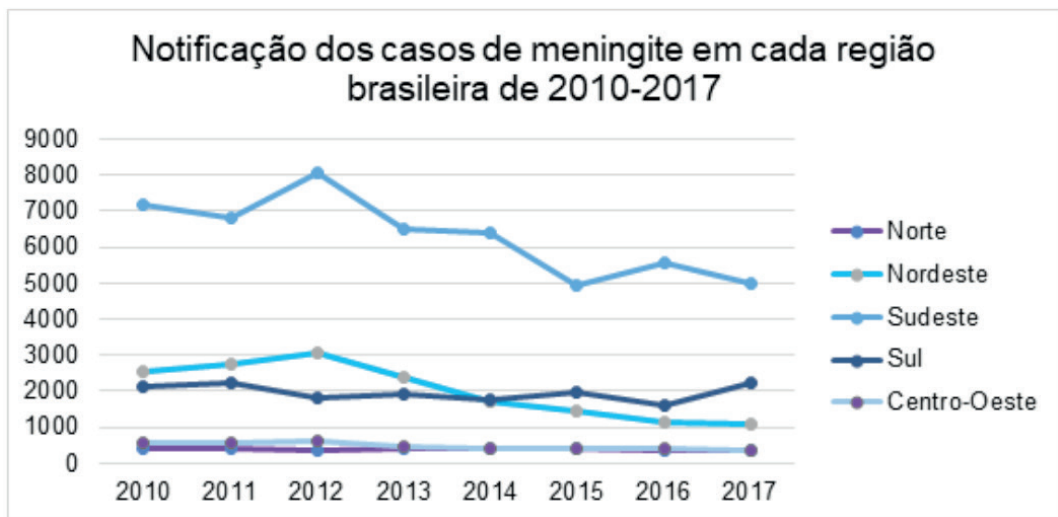


Gráfico 01. Distribuição dos casos de meningite notificados no período por região.

A incidência de meningite foi maior na primavera, seguida do outono. A maioria dos casos notificados da doença entre 2010-2017 ocorreu nos meses de novembro (9,98%), outubro (9,53%) e dezembro (9,12%), respectivamente. No outono, o mês de abril foi aquele que teve maior incidência de casos, contabilizando 8,64% dos casos de 2010 a 2017.

As regiões Sudeste e Nordeste tiveram o maior número de casos, com 56,48% e 18,08%, respectivamente, seguidas pelas regiões Sul (17,56%), Centro-Oeste (4,29%) e Norte (3,57%). No Norte do país, o Pará apresentou mais da metade dos casos na região, contabilizando 51,39% do total. No Nordeste, este posto foi ocupado por Pernambuco (38,51%), seguido pela Bahia (29,45%). No Sudeste, São Paulo foi responsável por 78,66% dos casos, e no Sul, o Paraná e Santa Catarina, com 49,11% e 32,18%, respectivamente. No Centro-Oeste, 36,64% dos casos ocorreram em Goiás, seguido por Mato Grosso (36,64%) e pelo Distrito Federal (20,14%).

As principais etiologias foram meningite viral (MV), meningite não especificada (MNE) e meningite bacteriana (MB) respectivamente, exceto no Sudeste, no qual a MB superou a MNE. Entre as outras etiologias da meningite menos notificadas, segundo a classificação do DATASUS, a meningite meningocócica (MM), a meningocemia (MCC), a meningite meningocócica com meningocemia (MM+MCC) e a meningite pneumocócica (MP) foram responsáveis pela maioria dos casos notificados. A meningite por hemófilos (MH), por outras etiologias (MOE), a meningite tuberculosa (MTBC) e a etiologia ignorada não contabilizaram uma quantidade significativa de notificações. Na meningite bacteriana 94,67% dos casos teve o sorogrupo ignorado na notificação, porém entre os sorogrupos notificados, os sorogrupos C, B e W135 predominaram em todas as idades.

A maioria dos casos de meningite foi na faixa etária de 1-4 anos com 29,95% do total, seguida de menores que 1 ano com 24,36% e entre 5 e 9 anos com 23,76%,

sendo a maior mortalidade abaixo de 1 ano e na meningococemia. Nas etiologias bacterianas, a faixa etária mais acometida foi abaixo de 1 ano, totalizando 34,56% dos casos. A mortalidade global no período, incluindo todas as etiologias, foi 5,50%, e a sobrevivência foi 86,48%. O restante dos casos evoluiu com morte por outras causas (1,06%) ou tiveram a evolução da doença ignorada (6,95%).

Em todas as faixas etárias, a maior incidência de meningite ocorreu no sexo masculino, contabilizando 60,01% do total. Quando analisada a distribuição da doença por sexo de acordo com a região, ainda permanece de forma unânime a prevalência no sexo masculino.

Quanto a raça, a maior dos casos notificados acometeu pardos nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, enquanto que no Sul e Sudeste a maioria dos casos foi em brancos. O número de casos nos quais a raça foi ignorada foi 23,29%.

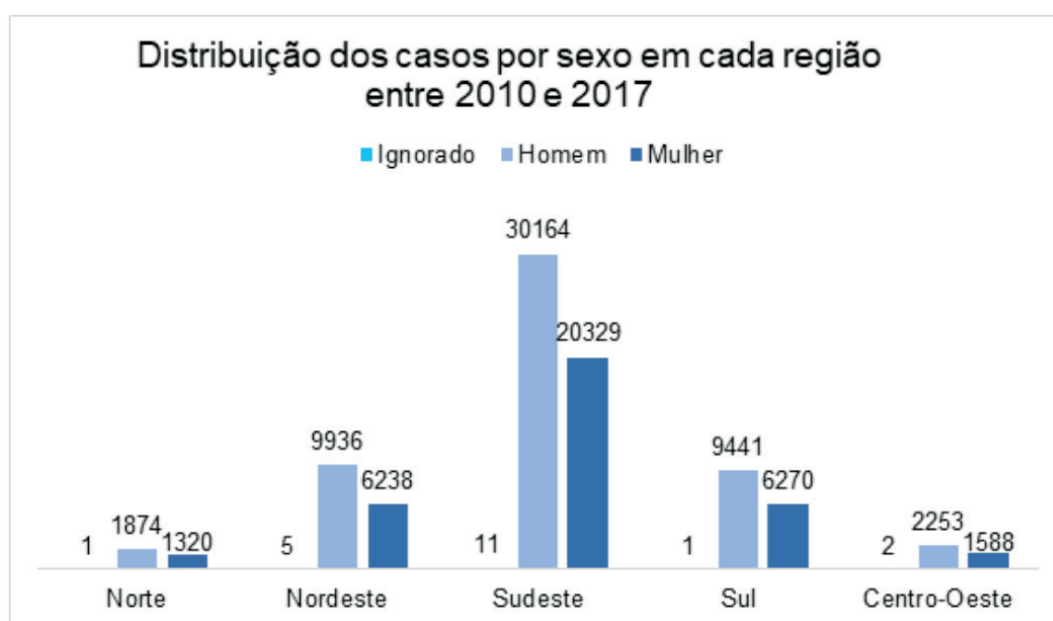


Gráfico 02. Distribuição por sexo em cada região entre 2010 e 2017.

4 | DISCUSSÃO

As vacinas conjugadas pneumocócica 10 valente (PCV10) e meningocócica C (MCC) passaram a fazer parte do PNI em 2010. O presente estudo encontrou que a meningite pneumocócica e a meningocócica ainda eram responsáveis pela maioria dos casos, porém houve tendência de redução progressiva na incidência dos casos, assim como foi visto no estudo de Bierrenbach et al, que avaliou o perfil dos casos de meningite antes da introdução destas vacinas, durante o período de transição e o período pós-introdução da vacinação até 2015. Comparado com o estudo de Weiss et al (2001), viu-se que durante 1998 e 1999, o *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib) era a segunda principal causa de meningite bacteriana, ultrapassada apenas pela bactéria *Neisseria meningitidis*, e que no Brasil, a vacina conjugada contra

Haemophilus influenzae tipo *b* só foi introduzida em 1999, implicando na queda dos casos de meningite por Hib, tendo pouca representativa como agente etiológico atualmente. No tocante a manutenção deste padrão de queda da meningite por Hib entre as regiões, o estudo de Saraiva et al (2015) confirmou que o estado do Amazonas seguiu o padrão nacional e da região Norte. Entre os sorogrupos de *Neisseria meningitidis*, os sorogrupos B e C permanecem como os mais notificados, em conformidade com a literatura. A diminuição no número de casos de meningites por etiologias às quais o PNI já abrange proteção, mostram o impacto da atenção primária e das medidas de prevenção na redução da morbimortalidade da doença e a importância do investimento na saúde infanto-juvenil para redução dos custos em saúde.

Comparado com o estudo que avaliou dados de meningite bacteriana no Brasil de 2000 a 2010, o número de casos de etiologias não especificadas notificados foi inferior à quantidade de casos notificados como meningite bacteriana, contrariando os resultados encontrados de predominância de não especificação da etiologia nas notificações de meningite, excetuando-se o Sudeste. Esta mudança no perfil da notificação dos casos pode evidenciar uma negligência dos profissionais de saúde quanto à seriedade dos dados fornecidos durante à notificação dos casos, implicando em dados pouco fidedignos na descrição da distribuição da etiologia da doença no país e dificultando a instalação de medidas preventivas contra a doença posteriormente.

Quanto à predominância da meningite no sexo masculino, o nosso estudo foi concordante com um estudo regional realizado em um hospital universitário em Uberlândia (MG) e um estudo que avaliou o perfil das meningites bacterianas entre 2001 e 2010 no estado de Pernambuco. Todavia, não há dados consistentes na literatura que justifiquem o porquê do predomínio da meningite no sexo masculino, necessitando de estudos posteriores que aventem razões para isso.

Como limitação, este estudo descreve mal a epidemiologia na faixa etária de 15 a 17 anos, pois o DATASUS a engloba na faixa etária entre 15 e 19 anos. Além disso, por ser um estudo ecológico, ele apresenta limitações quanto à descrição fidedigna da doença na pediatria no Brasil.

5 | CONCLUSÃO

Os resultados corroboram com a literatura no tocante ao maior acometimento da faixa etária abaixo de 5 anos e a maior mortalidade por meningites bacterianas, principalmente pelo meningococo do grupo C. A redução anual dos casos, apesar da prevalência dos sorogrupos B e C, mostram o impacto positivo das campanhas de vacinação na faixa etária pediátrica. Apesar disso, a quantidade de dados na literatura

para descrever a epidemiologia da meningite no Brasil na faixa etária infanto-juvenil ainda é muito limitada, prejudicando a avaliação cronológica do impacto das ações em saúde na prevenção dessa doença.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, L C P et al. **Bacterial Meningitis in Brazil : Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines.** PLOS ONE, 2013, Volume 8, pg 1 - 8.

BIERRENBACH, A L et al. **Combined effect of PCV10 and meningococcal C conjugate vaccination on meningitis mortality among children under five years of age in Brazil.** Human Vaccines Immunotherapeutics. 2018;14(5):1138–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1391431>

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **Meningites virais.** Revista de Saúde Pública. São Paulo, 2006, (40): 748–50.

FARIA, S M; FAHART, C K. **Meningites bacterianas - diagnóstico e conduta Bacterial meningitis – diagnosis and treatment.** Jornal de pediatria. Rio de Janeiro, 1999, (75): 46–56.

FERREIRA, J H S et al. **Tendência e aspectos epidemiológicos das meningites bacterianas em crianças.** Rev enferm UFPE on line., Recife, 9(7):8534-41, jul., 2015

GOMES G, Cristianne E, Santos S, Saraceni V, Laura L, Monte RL, et al. **Epidemiology of infectious meningitis in the State of Amazonas , Brazil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2015;48(Suppl I):79–86.

MANTES, O C et al. **Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças.** Jornal de Pediatria, 2002;78:467–74.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica.** Meningites. Caderno 12, pg 21–47.

SZTAJNBOK, D. C. N. **Meningite Bacteriana Aguda.** Revista de Pediatria SOPERJ. Rio de Janeiro, 2012, (13) 72–7.

WEISS, D P L et al. **Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil , 1997-1998.** Revista Saúde Pública, 2001;35(3):1997–8.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES POR EPILEPSIA NA BAHIA ENTRE O PERÍODO DE 2006 A 2016

Data de aceite: 14/01/2020

Victor Ribeiro da Paixão

RESUMO: PAIXAO, VICTOR. **Perfil Epidemiológico das Internações por Epilepsia na Bahia entre o Período de 2006 a 2016.** 2017.41. Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina)- Escola Bahiana de Saúde Pública, 2017. **Introdução:** A epilepsia acomete 1% da população mundial. A apresentação clínica depende da localização da anormalidade epileptiforme, do padrão de propagação da atividade ictal, das medicações em uso, dentre outros fatores. A nova classificação da ILAE de 2017 possibilita o diagnóstico em diferentes ambientes clínicos, em níveis de certeza e descrição. O diagnóstico fundamenta-se nos dados da história clínica, achados eletroencefalográficos e de neuroimagem. Embora, haja bom controle com o tratamento medicamentoso, ainda há grande lacuna no acesso ao cuidado médico. A epilepsia, além de causar as crises epilépticas, provoca graves impactos sociais e psicológicos, repercutindo ainda, no aumento da mortalidade nessa população. Nesse contexto, as principais causas de internação são: estado de mal epiléptico, primeira crise, trauma e internação para realização e avaliação de cirurgia para

epilepsia. O impacto econômico desta condição vem aumentando ao longo dos últimos anos. A identificação e intervenção precoces, bem como acesso ao tratamento são os principais fatores para a redução dos custos e do impacto socioeconômico da doença. **Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico e o custo das internações por epilepsia na Bahia no período de 2006 a 2016. **Método:** Estudo descritivo de agregados utilizando dados secundários do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). Foram avaliadas as variáveis número de internações por epilepsia entre 2006 e 2016, segundo sexo, faixa etária, cor de pele, macrorregião de saúde e custo das internações no estado da Bahia. Os dados foram analisados utilizando-se estatística descritiva, com resultados apresentados em valores absolutos, proporções, tabelas, gráficos e imagens. **Resultados:** No período estudado, foram registradas 27.837 internações devido a epilepsia. Destas, 59,5% eram de pacientes do sexo masculino e 40,5% do sexo feminino. A faixa etária mais acometida foi entre 5-19 anos com 22,1% dos casos. Em relação a cor da pele, 52,5% não tinham registro dessa informação. O custo total das internações por epilepsia no Estado da Bahia foi de R\$10,1 milhões. Em relação a macrorregião de saúde, a que apresentou maior número de casos foi a Leste com 23,3% das internações. A região Leste

configura como a macrorregião com maior custo das internações, sendo responsável por 48,6% dos gastos. Dentre as faixas etárias analisadas, a população menor que um ano apresentou um aumento de 1,3 vezes entre o ano de 2015 e 2016 quando analisado o estado da Bahia como um todo. Ao analisar este dado por macrorregião, observou-se um aumento de 1,6 vezes nas macrorregiões Leste e Centro-Leste no mesmo período. Essas foram as regiões onde houve maior número de notificações de casos de Zika-Vírus. **Conclusão:** Nesse estudo, observou-se o crescimento do número de internações e dos custos relacionados a epilepsia nos últimos 10 anos. Na faixa etária menor que um ano de idade houve um aumento significativo no número de internações por epilepsia no ano de 2016, nas regiões de maior incidência de infecções por Zika-Vírus. Fica evidente que a epilepsia é um problema de saúde pública e requer políticas para prevenção, diagnóstico e tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia. Perfil epidemiológico. Custo. Internações. Bahia.

1 | INTRODUÇÃO

A epilepsia é a doença neurológica grave de maior prevalência no mundo. Estima-se que ela acometa 1% da população mundial¹. A incidência dessa condição varia com idade, sexo, cor de pele e aspectos socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, sua prevalência está em torno de 0,5% da população, enquanto nos países em desenvolvimento em torno de 1,5% a 2%². Dentre a população, a incidência da epilepsia é maior nos extremos de idade e sem predominância significativa entre homens e mulheres até os 45 anos, quando há um aumento da incidência no sexo masculino³.

Apesar de ser apresentada como uma entidade nosológica, a epilepsia não é uma doença única, mas uma variedade de distúrbios subjacentes que provocam disfunção neuronal focal ou generalizada, resultando crises epiléticas^{4,5}. As crises epiléticas são geradas por descargas neuronais excessivas e sincrônicas². Na crise sintomática aguda (ou crise provocada) existe fator causal temporário, que pode ser tóxico, metabólico, traumático, inflamatório e febril^{6,7}.

Nos países em desenvolvimento, destacam-se as causas infecciosas endêmicas, tais como a neurocisticercose, malária e, recentemente, vem sendo reconhecida a síndrome congênita do Zika Vírus como causa importante de epilepsia^{8,9,10}.

A classificação das epilepsias é um tema muito debatido e até recentemente utilizavam-se as classificações de 1981 e 1989, com várias propostas alternativas surgindo nos anos posteriores^{11,12}. A nova classificação da ILAE de 2017 foi projetada para atender o diagnóstico em diferentes ambientes clínicos¹⁰. Ela se organiza em níveis de classificação, dependendo, portanto dos recursos disponíveis para o diagnóstico¹⁰. O primeiro nível de classificação é determinação do tipo de crise, estas podem ser de início focal, generalizado ou desconhecido¹⁰. O segundo nível é

o estabelecimento do tipo de epilepsia e pressupõe-se que o nível 1 já fora realizado. O tipo de epilepsia pode ser focal, generalizada, epilepsia combinada generalizada e focal e desconhecida¹⁰. O terceiro estágio corresponde ao diagnóstico de síndrome epiléptica, referindo-se a um conjunto de características que engloba a idade da primeira crise, tipo de crise, atividade eletroencefalográfica e os achados de neuroimagem¹⁰.

O diagnóstico de epilepsia fundamenta-se nos dados da história clínica, descrição da atividade epileptiforme, por quem a presenciou, bem como nos achados eletroencefalográficos². O EEG analisa as camadas superficiais do córtex cerebral, apresentando alta especificidade e baixa sensibilidade¹³. Esse exame diagnóstico fornece três tipos de informação: confirmação da atividade epiléptica anormal, tipo de crise e a localização do foco epileptiforme¹³. Outros métodos utilizados no diagnóstico de epilepsia incluem Vídeo-EEG, Ressonância Magnética e SPECT^{2,13}.

O tratamento medicamentoso é baseado no uso de drogas antiepilépticas¹. A escolha do anticonvulsivante deve ser feita de acordo com o tipo de crise, a eficácia e os efeitos colaterais do medicamento¹. As drogas de primeira linha são Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina e Ácido Valpróico¹⁴. No Brasil, essas drogas são distribuídas na rede pública pelo SUS¹⁴. Habitualmente, o tratamento é iniciado em monoterapia até a dose tolerada. Em caso de falha terapêutica, as drogas de primeira linha podem ser permutadas até atingir a dose máxima tolerada ou opta-se pela introdução da segunda DAE, em politerapia¹⁴. Ainda há a possibilidade da realização da cirurgia de epilepsia, que apresenta ampla eficácia e é destinada aos pacientes com epilepsias fármaco-resistentes¹⁵.

Apesar do prognóstico favorável, a maioria dos pacientes não tem acesso ao tratamento medicamentoso e a oferta ao tratamento cirúrgico está muito aquém do ideal¹⁶. Uma pesquisa realizada no Brasil, por meio de medidas indiretas, como a distribuição das DAEs estimou a lacuna de tratamento da doença em cerca de 50%¹⁷. A lacuna de tratamento é expressa como a porcentagem da diferença entre o número total de pacientes com epilepsia ativa e o número de pessoas que estão sendo tratadas¹⁸. Questões políticas, econômicas, (alto custo das drogas antiepilépticas), estigma, desconhecimento, dificuldade de acesso ao serviço especializado até a falta de priorização da epilepsia como problema de saúde pública podem ser responsáveis por essa lacuna¹⁸.

Estima-se que a mortalidade dos indivíduos acometidos por epilepsia, em países de alta renda seja duas a cinco vezes superior à da população geral¹⁹. Já em países de baixa renda, esse valor pode ser até 37 vezes superior ao da população geral¹⁹. A expectativa de vida é reduzida em 2 anos em pacientes com doença de etiologia criptogênica ou idiopática e em até 10 anos nos casos de crises sintomáticas¹⁹. Nas epilepsias as principais causas de morte são: estado de mal epiléptico, SUDEP

(*sudden unexpected death in epilepsy*), pneumonia aspirativa, suicídio, trauma, afogamento acidental entre outras¹⁶.

As crises epilépticas originam graves impactos sociais e psicológicos, que incluem baixa escolarização, desemprego, dificuldades interpessoais, exclusão social, dependência de cuidados, reduzindo significativamente a qualidade de vida dos pacientes, familiares e cuidadores²⁰. Além de ficarem expostos a procedimentos iatrogênicos, como altas doses de drogas antiepilépticas, e invasivos, como punções venosas e intubação orotraqueal²¹.

As principais causas de internação em um paciente epiléptico são: Estado de mal epiléptico, primeira crise, trauma e a internação para realização da cirurgia de epilepsia⁷. Dentre essas causas, destaca-se o Estado de Mal Epiléptico, que é a principal emergência epiléptica²². Definida como uma crise ou múltiplas crises sem melhora do nível de consciência entre elas, durando 30 minutos ou mais. A incidência média varia de 0,1% das emergências e 4% dos cuidados neurológicos intensivos²². O pico de incidência acontece nas faixas etárias mais extremas, menor que 10 anos (14,3 casos por 100.00 habitantes) e idade maior que 50 anos (28,4 casos por 100.000 habitantes)²³. O EME é uma emergência médica cuja duração condiciona o seu prognóstico, sendo imprescindível uma conduta imediata para evitar danos neurológicos irreversíveis²³. Em 2015, um estudo norte-americano realizado através de banco de dados nacionais evidenciou um crescente número de pacientes diagnosticados com EME nos últimos 10 anos, bem como grande número de pacientes internados por essa condição, particularmente pacientes idosos em unidades de terapia intensiva²⁴.

O impacto econômico da epilepsia no sistema de saúde é um assunto relevante no contexto da saúde pública¹⁸. As novas drogas antiepilépticas apresentam custo 10 a 20 vezes superior ao das drogas clássicas, como a Fenitoína e Carbamazepina¹⁸. Entretanto, o custo do tratamento pelas drogas antiepilépticas é apenas uma pequena parcela do custo global¹⁸. Custos indiretos, como morbidade, mortalidade excessiva, pensões, benefícios e desemprego, assim como custos relacionados ao tratamento medicamentoso e internações representa a parcela mais significativa do impacto global¹⁸. Em 2011, um pioneiro estudo realizado no Reino Unido estimou os custos diretos, tais como hospitalares e de medicação, bem como os custos indiretos (fisioterapia, transferência social) e evidenciou custos totais dos cuidados de saúde, duas vezes maior do que de uma pessoa sem epilepsia²⁵. Na Europa, o custo direto com os cuidados de saúde ao paciente epiléptico, em 2004, foi de € 2,8 bilhões, destes € 1,3 bilhões destinaram-se ao atendimento ambulatorial, enquanto € 1,5 bilhões foram direcionados as internações²⁶. Tendo em vista o impacto socioeconômico e biológico das internações por epilepsia, torna-se de grande relevância a identificação e intervenção precoces, bem como a facilitação ao acesso do serviço de saúde

especializado, para manejo adequado da doença.

2 | METODOLOGIA

2.1 Desenho do Estudo

Estudo descritivo de agregados utilizando dados secundários.

2.2 População e Local do Estudo

Foram estudados indivíduos baianos, considerados no registro de hospitalização do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde do Brasil (MS) no Estado da Bahia.

A Bahia é um estado situado no nordeste do Brasil, sua capital é Salvador e é composto por 417 municípios. A extensão territorial da Bahia é de 564.733,177 Km².

Em 2010, a soma total da população da Bahia foi de 14.016.906 habitantes, sendo o número de mulheres maior do que de homens. É o quarto estado mais populoso do Brasil, perdendo somente para São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro.

A Bahia é dividida em nove macrorregiões, considerando o desenho territorial estabelecido pelo Plano Diretor de Regionalização (PRD) do Estado da Bahia de 2008. As macrorregiões são: Região Centro-Leste, com população de 2.107.245 habitantes, subdividida em quatro microrregiões (Feira de Santana, Itaberaba, Seabra e Serrinha). Região Centro-Norte, com população de 769.742 habitantes, subdivididas em duas microrregiões (Irecê e Jacobina). Região Extremo Sul, com população de 711.532 habitantes, subdividida em duas microrregiões (Porto Seguro e Teixeira de Freitas). Região Leste, com população de 4.468.281 habitantes, subdividida em quatro microrregiões (Camaçari, Cruz das Almas, Salvador e Santo Antônio de Jesus). Região Nordeste, com população de 790.359 habitantes, subdividida em duas microrregiões (Alagoinhas e Ribeira do Pombal). Região Norte, com população de 1.013.068 habitantes, subdividida em três microrregiões (Juazeiro, Paulo Afonso e Senhor do Bonfim). Região Oeste, com população de 847.500 habitantes, subdividida em três microrregiões (Barreiras, Ibotirama e Santa Maria da Vitória). Região Sudoeste, com população de 1.697.540 habitantes, subdividida em quatro microrregiões (Brumado, Guanambi, Itapetinga e Vitória da Conquista) e Região Sul, com população de 1.675.400 habitantes, subdividida em quatro microrregiões (Ilhéus, Itabuna, Jequié e Valença).

O Brasil está entre as principais economias mundiais. Em 2010, apresentou um produto interno bruto (PIB) de R\$ 3.770.084.875.800 e PIB per capita de R\$ 19.763,93. A Bahia apresentou o 6^a maior PIB do Brasil, apresentando R\$ 154.340.458.800. No

entanto, quando se analisa o PIB per capita, a Bahia apresentou o 19^a valor mais alto do Brasil, com R\$11.011,02.

2.3 Fonte de Dados

Foram utilizadas as informações sobre internações e óbitos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e população residente pelo Censo de 2000 e de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponíveis na base de dados do DATASUS do MS através do endereço eletrônico: www.datasus.gov.br.

O SIH/SUS disponibiliza um grande banco de dados sobre as internações hospitalares. Esse sistema registra as internações custeadas pelo SUS, tendo como instrumento básico a autorização de internação hospitalar (AIH).

2.4 Métodos

Foram utilizadas as informações relativas às internações do período de dez anos registradas no SIH/SUS, disponíveis na base de dados do DATASUS do MS. Foram selecionadas as variáveis de interesse segundo período, constituindo tabelas com os dados de interesse, a partir dos quais, sumarização e análises preliminares dos dados foram realizadas. Os dados foram obtidos em formato dbc, para cada mês dos anos estudados, e convertidos em formato dbf utilizando o programa TabWin® 3.0. Para a conversão dos arquivos dbf em formato spss (arquivos .sav) foi utilizado o software StatTransfer® 8.0. Os arquivos .sav foram agrupados em grupos semestrais, usando a função merge do programa SPSS® versão 21.0.

2.5 Variáveis do Estudo

As variáveis a serem analisadas foram:

- Número de internações no Estado da Bahia e por macrorregião de saúde, cor de pele, sexo e faixa etária (< 1 ano; 1-4 anos; 5-19 anos; 20-39 anos; 40-59 anos; 60 ou mais).
- Custo das internações no Estado da Bahia e por macrorregião de saúde.

2.6 Plano de Análise

Foi construído um banco de dados no Programa Excel do Office e analisados segundo a sua distribuição por média, desvio padrão e variação de acordo com os pressupostos de normalidade. A tendência temporal foi verificada através da regressão linear simples utilizando-se como significância estatística $p < 0,05$. Os cálculos estatísticos serão realizados nos Programas Excel do Office e SPSS *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 22).

3 | RESULTADOS

Foram identificadas 27.387 internações com descrição de CID compatível com epilepsia, no Estado da Bahia no período de 2006 a 2016, sendo a maioria (59,5%) no sexo masculino. A tendência temporal das internações por epilepsia tanto no sexo masculino como no feminino apresenta-se de forma ascendente, com coeficiente de determinação fortemente associado ao tempo ($R^2=0,7942$, $\beta=124,59$). O gráfico evidencia queda do número de interações entre os anos de 2007 e 2008, apresentando maior valor absoluto no ano de 2016, com 3.100 internações. (Gráfico 1).

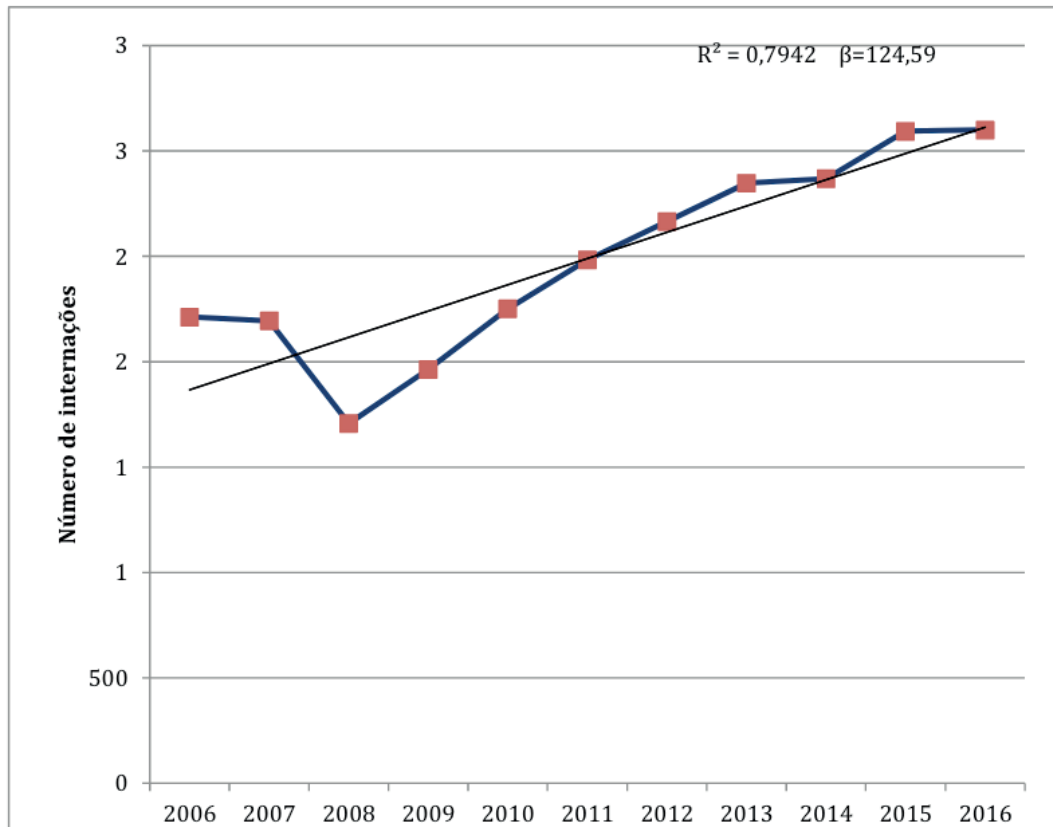


Gráfico 1. Tendência temporal do número de internações por epilepsia, por ano. Estado da Bahia 2006-2016.

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

O ano de 2014 apresentou a maior discrepância na distribuição das internações por sexo. O ano de 2015 foi o mais representativo para o sexo masculino com 1.839 casos e para o sexo feminino o ano que mais se destacou foi 2016 com 1.275 casos. A tabela 1 evidencia o número absoluto de internações, segundo sexo.

Ano	Masculino		Feminino		Total (N)
	Total (N)	(%)	Total (N)	(%)	
2006	1.268	57,3	944	42,7	2.212
2007	1.266	57,7	928	42,3	2.194
2008	1.005	58,8	702	41,2	1.707
2009	1.142	58,1	822	41,9	1.964
2010	1.343	59,3	909	40,7	2.252
2011	1.521	61,3	962	38,7	2.483
2012	1.608	60,3	1.057	39,7	2.665
2013	1.723	60,5	1.124	39,5	2.847
2014	1.761	61,4	1.108	38,6	2.869
2015	1.839	59,4	1.255	40,6	3.094
2016	1.825	58,8	1.275	41,2	3.100
Total	16.301	59,5	11.086	40,5	27.387

Tabela 1. Número de internações por epilepsia, por sexo. Estado da Bahia. 2006-2016.

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Já entre os anos de 2008 e 2016 houve 22.981 internações hospitalares que tiveram como causa principal a epilepsia. Desses, 52,5% foram por pacientes com cor de pele não declarada. A cor de pele mais acometida foi, respectivamente parda (39%), branca (5,3%), negra (2,7%). A minoria (0,5%) dos pacientes internados eram de cor de pele amarela ou indígena. (Tabela 2).

Cor da Pele	Número de Internações
Branca	1.229
Negra	625
Parda	8.945
Amarela	120
Indígena	1
Sem Informação	12.061
Total	22.981

Tabela 2. Número de internações por epilepsia, segundo cor de pele. Estado da Bahia. 2008-2016.

Fonte: SIH/DATASUS/MS.

A maior parte das internações ocorreu na faixa etária entre 5-19anos (22,1%), seguida da faixa etária entre 20-39 anos (21,74%), 1-4 anos (18,2%), 40-59 (17,6%), ≥ 60 anos (12,6%), e por fim a faixa etária menor que 1 ano (6,8%). (Tabela 3).

Ano	<1 ano (N)	1-4 anos (N)	5-19 anos (N)	20-39 anos (N)	40-59 anos (N)	≥60 anos (N)	Total
2006	145	452	546	583	323	163	2.212
2007	150	460	536	536	331	181	2.194
2008	110	337	427	441	228	164	1.707
2009	137	361	483	439	328	216	1.964
2010	144	427	516	546	377	242	2.252
2011	156	428	567	604	416	312	2.483
2012	175	495	589	539	479	388	2.665
2013	186	499	629	593	545	395	2.847
2014	182	448	574	636	564	465	2.869
2015	203	557	645	595	638	456	3.094
2016	279	536	642	541	615	487	3.100
Total	1.867	5.000	6.154	6.053	4.844	3.469	27.387

Tabela 3. Número de internações por epilepsia, segundo idade, por ano. Estado da Bahia. 2006-2016.

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

O comportamento das internações apresenta padrão variável de acordo com a faixa etária analisada (gráfico 2). A faixa etária menor que um ano apresentava padrão estável até o ano de 2015, quando apresentou um súbito aumento. O padrão das internações entre 1-4 anos oscilou durante o período, com decréscimo entre 2015-16. Entre 5-19 o comportamento foi decrescente, com estabilização entre 2014-2016. Na faixa etária de 20-39 anos houve queda acentuada entre o período de 2015-2016, diferindo da faixa etária entre 40-59, que apresentou estabilização entre 2009-2011, crescendo posteriormente até o ano de 2015, quando teve uma pequena

queda. Com relação às internações com faixa etária ≥ 60 anos, o gráfico evidencia comportamento crescente ao longo do período analisado.

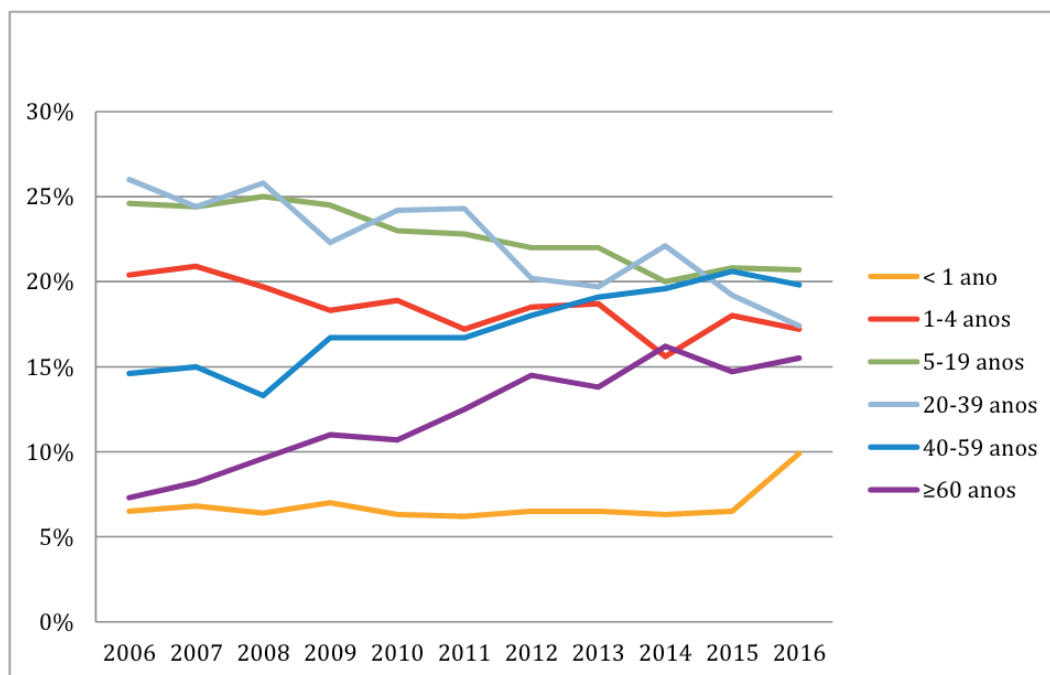


Gráfico 2. Percentual anual das internações decorrentes de epilepsia, por faixa etária, no período de 2006 a 2016 no Estado da Bahia.

O custo das internações por epilepsia de 2006-2016 foi de R\$ 10.143.234,40 em valores absolutos. O sexo masculino é o principal responsável por essas internações, correspondendo a 58% delas, responsável pelo gasto de R\$ 5.881.179,45. O ano de 2016 foi o de maior custo para o sistema público de saúde, com valor absoluto de R\$ 1.885.345,85. O ano de 2013 apresentou a maior disparidade entre o custo das internações por sexo, predominando o sexo masculino com 63% do valor total. (Tabela 4)

Ano	Masculino		Feminino		Total
	Total (R\$)	(%)	Total (R\$)	(%)	
2006	202.363,45	55	165.308,12	45	367.671,57
2007	183.446,22	53,8	157.082,72	46,2	340.528,94
2008	270.297,41	63,2	156.867,54	36,8	427.164,95
2009	309.656,83	58,6	218.624,32	41,4	528.281,15
2010	379.483,22	55	309.255,33	45	688.738,55

2011	471.214,17	62,7	279.733,91	37,3	750.948,08
2012	597.541,14	56,6	458.080,24	43,4	1.055.621,38
2013	721.532,16	63	424.803,81	37	1.146.335,97
2014	773.198,52	59,2	532.718,48	40,8	1.305.917,00
2015	897.582,07	54,5	749.098,86	45,5	1.646.680,93
2016	1.074.864,26	57	810.481,59	43	1.885.345,85
Total	5.881.179,45	58	4.262.054,9	42	10.143.234,40

Tabela 4. Custo das internações por epilepsia, segundo sexo, por ano. Estado da Bahia. 2006-2016.

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

O gráfico 3 evidencia a tendência temporal do custo das internações por epilepsia tanto no sexo masculino como no feminino. O gráfico se apresenta de forma descendente entre o ano de 2006 a 2007 e forma ascendente de 2007 a 2016, com coeficiente de determinação associado ao tempo. ($R^2=0,9449$, $\beta=155020$). É notável o maior aumento relativo dos gastos entre os anos de 2011 e 2012, com variação de 304.673,30 reais.

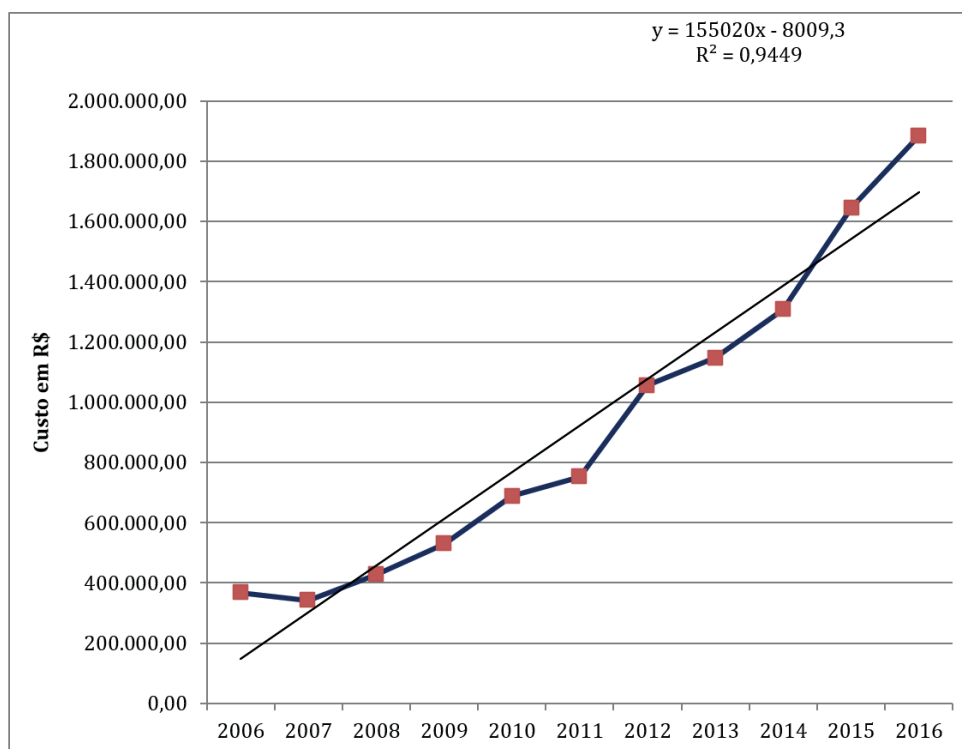


Gráfico 3. Tendência temporal do custo das internações por epilepsia, por ano. Estado da Bahia 2006-2016.

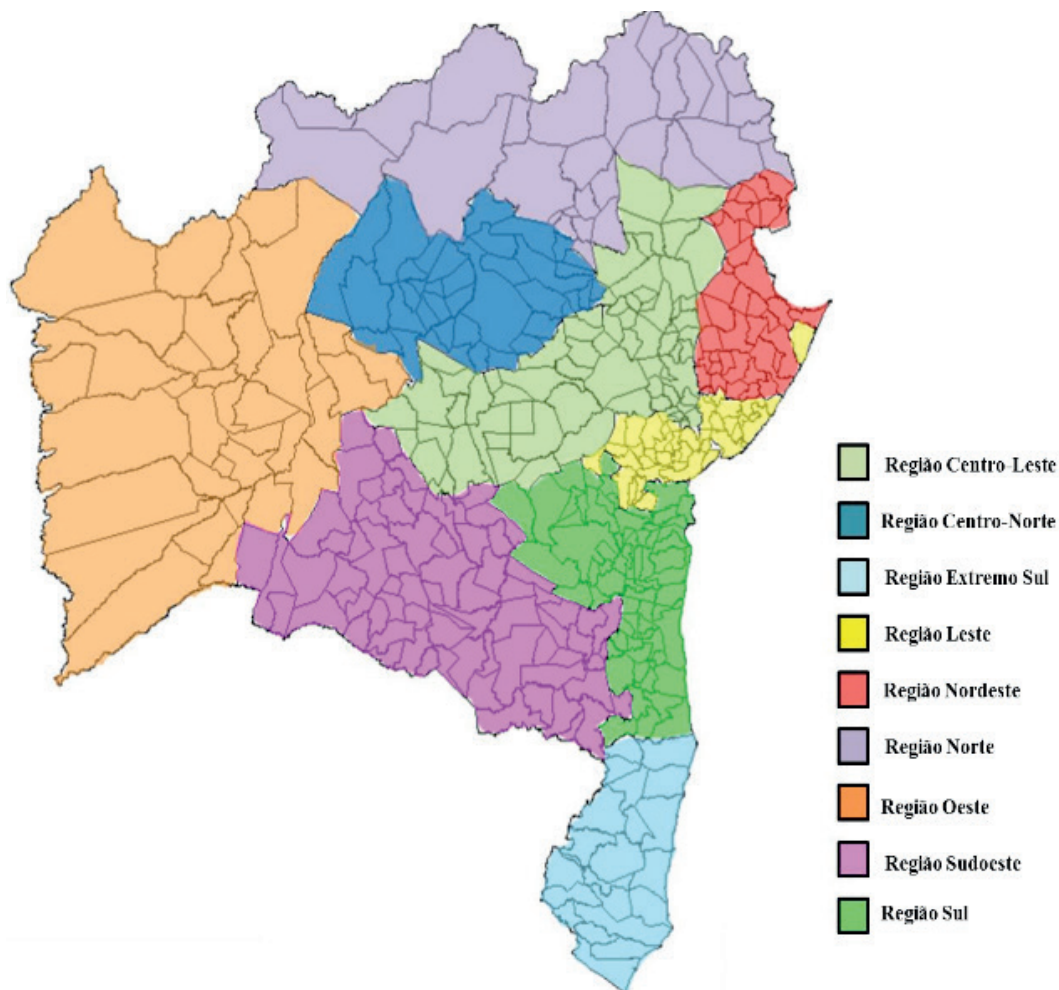


Imagem 1. Distribuição das Macrorregiões de Saúde do Estado da Bahia, segundo PRD 2008.

A distribuição espacial por macrorregião de saúde das internações por epilepsia de 2006 a 2016 está descrita na figura 2.

O número de internações por macrorregião de saúde predominou na região Leste (23,3%), seguido das regiões Sudoeste (18,3%), Centro-Leste (16,2%), Sul (9,8%), Norte (7,9%), Oeste (6,9%), Centro-Norte (6,12%), Extremo Sul (6,11%) e Nordeste (3,1%)(imagem 2).

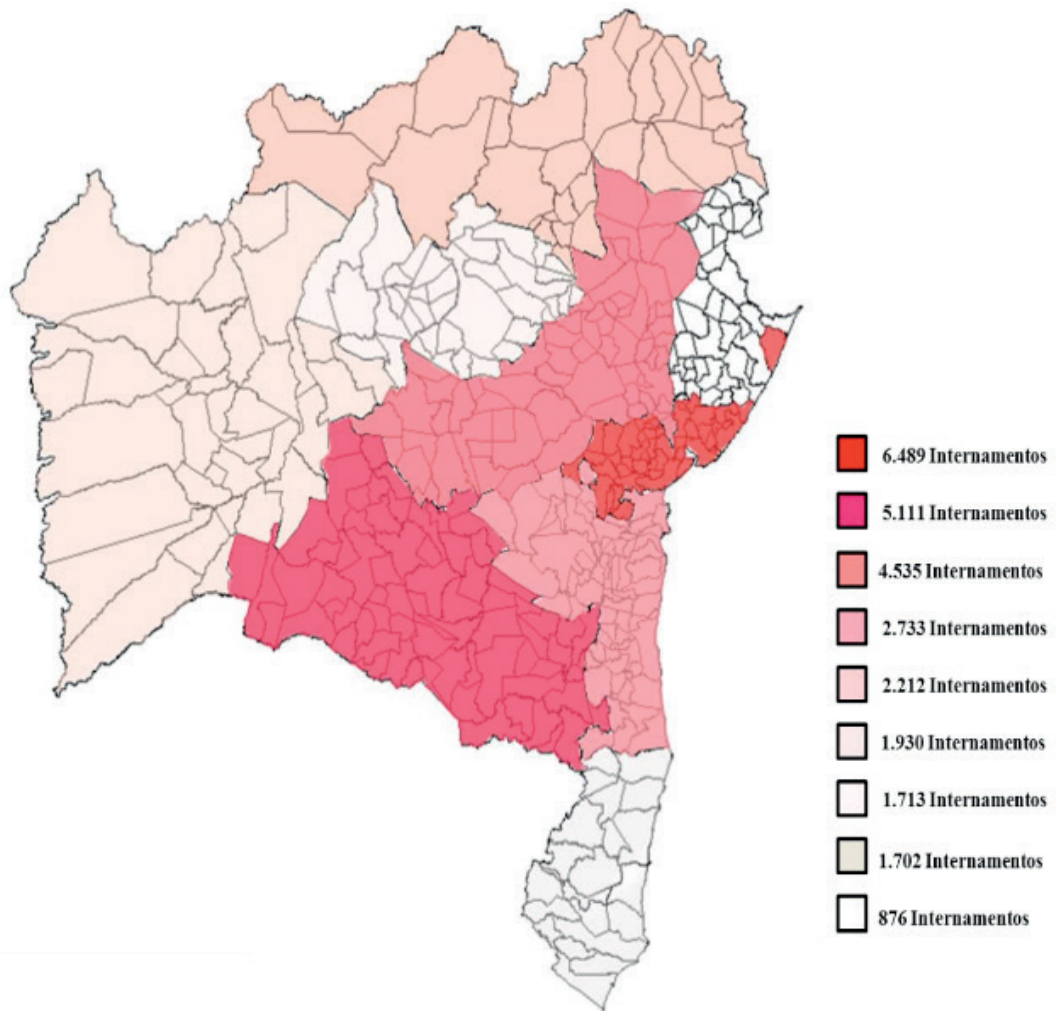


Imagem 2. Número de internações por epilepsia, segundo macrorregião de saúde do Estado da Bahia no período de 2006 a 2016.

Os gastos por macrorregião de saúde das internações por epilepsia entre 2006 a 2016 foram mais elevados na região Leste, responsável por quase metade dos gastos (48,67%), com a região Nordeste sendo a que gerou menos gasto no período (1,60%) (tabela 5 e figura 3)

Macrorregião	Custo (N)	(%)
Centro-Leste	1.485.688,20	14,64
Centro-Norte	277.948,53	2,74
Extremo Sul	391.287,45	3,85
Leste	4.932.424,40	48,67

Nordeste	162.694,20	1,60
Norte	474.601,98	4,67
Oeste	539.580,47	5,31
Sudoeste	1.110.745,41	10,95
Sul	768.263,90	7,57
Total	10.143.234,40	100

Tabela 5. Custo das Internações por epilepsia, segundo macrorregião. Bahia, 2006-2016

Fonte: SIH/DATASUS/MS.

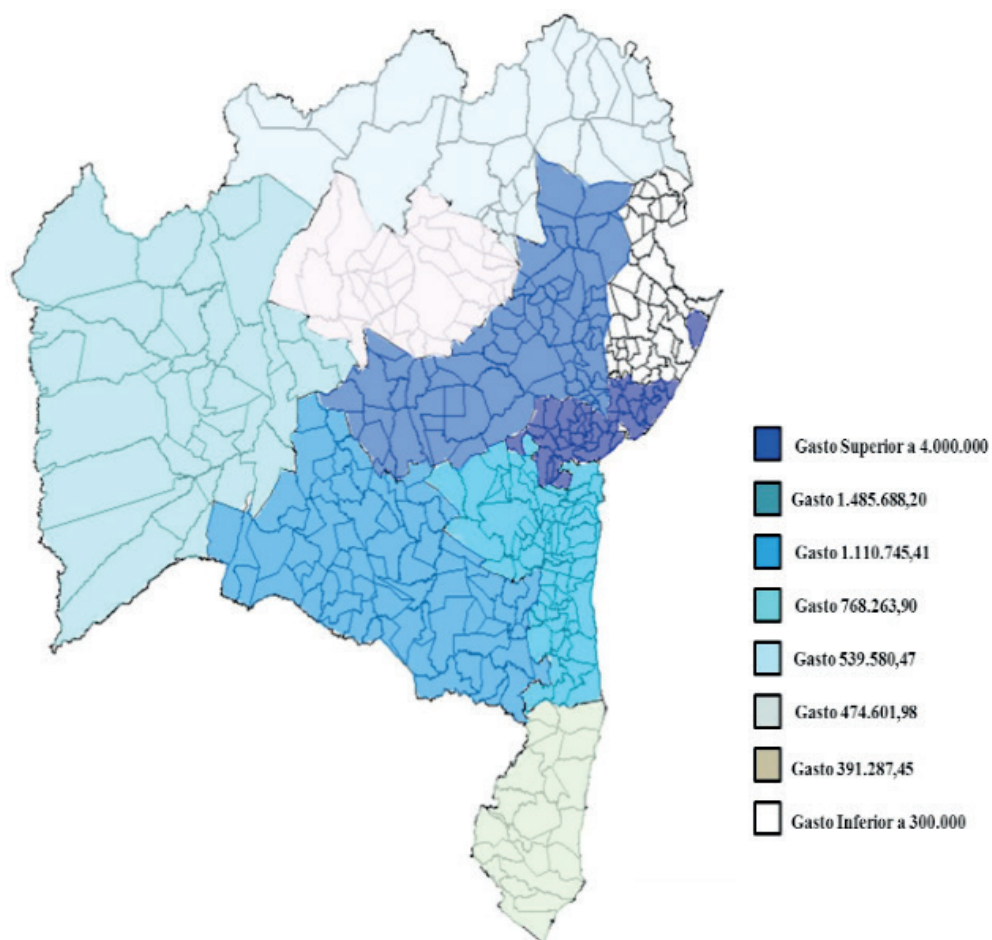


Imagem 3. Distribuição do custo das internações por epilepsia, segundo macrorregião de saúde do Estado da Bahia no período de 2006 a 2016.

Analisando o número de internações por epilepsia separadamente para a faixa etária, foi observado que a faixa etária menor que 1 ano apresentou um padrão

atípico, com comportamento constante de 2006-2015, quando apresenta um pico de internações, diferindo, portanto das demais. Essa diferença de comportamento motivou a aprofundar os estudos na faixa etária mencionada em busca de um fator causal. Na análise de tendência temporal da faixa etária menor que 1 ano, observou-se aumento progressivo, com coeficiente de determinação fortemente associado ao tempo, ($R^2=0,685$, $\beta=11,15$) (Gráfico 4). Ademais verificou-se que entre o ano de 2015 (203 casos) e 2016 (279 casos) houve um incremento importante no número de internações.

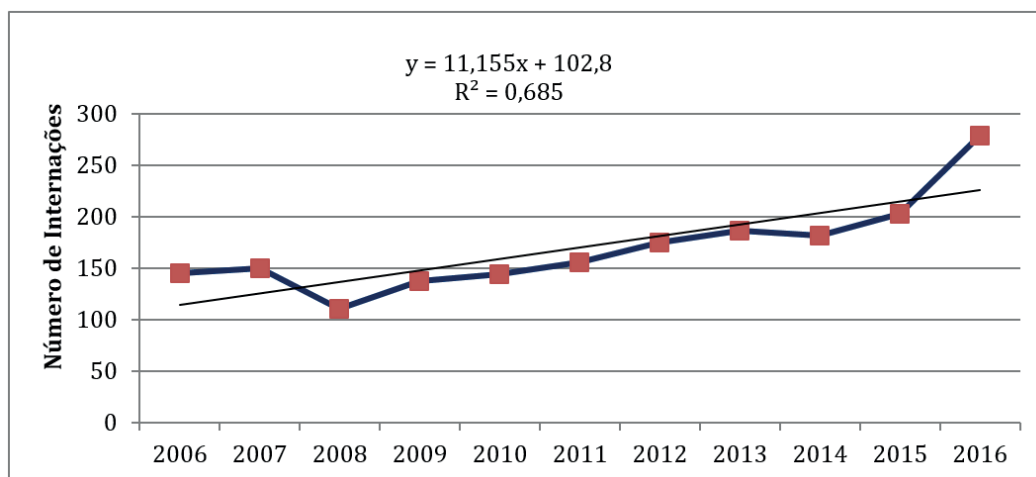


Gráfico 4. Tendência temporal do número de internações por epilepsia, na faixa etária menor que 1 ano, por ano. Estado da Bahia 2006-2016.

A análise gráfica das internações por epilepsia por faixa etária, menor que 1 ano nas macrorregiões de saúde evidencia súbito aumento entre os anos de 2015-2016 nas regiões Centro-leste e Leste.

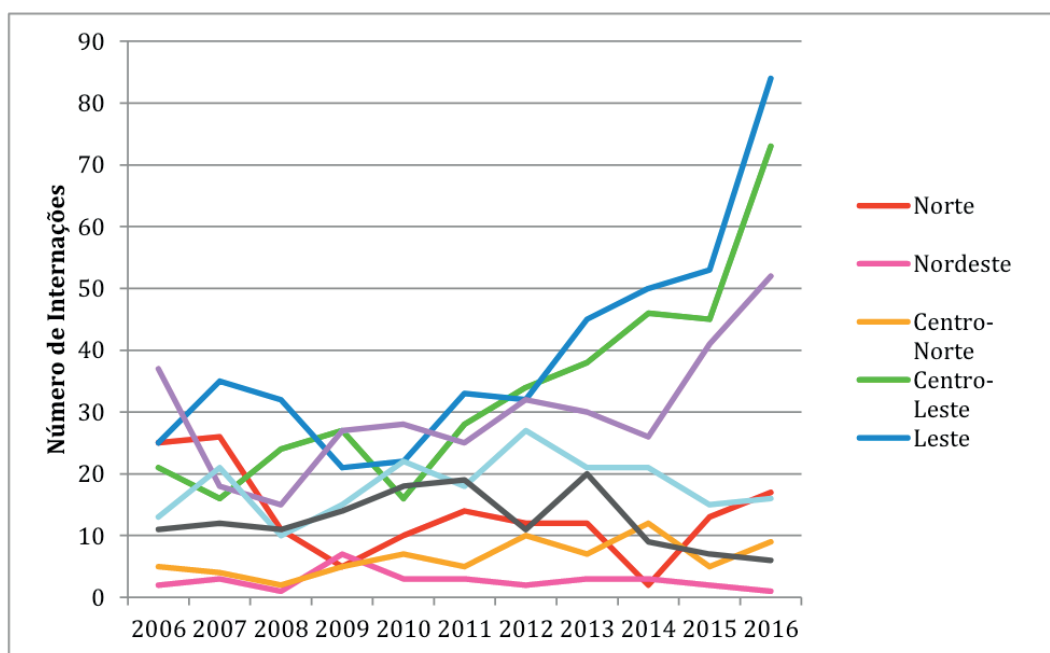


Gráfico 5. Número de internações por epilepsia, na faixa etária menor que 1 ano, por ano, nas macrorregiões 2006-2016.

4 | DISCUSSÃO

No presente estudo, verificou-se aumento do número de internações por epilepsia ao longo dos anos analisados. O que pode ser evidenciado a partir da linha de tendência temporal da taxa de internação ascendente. Esse achado é compatível com a revisão realizada por Betjemann *et al*²⁴, que relata aumento do número de internações nos últimos 10 anos, nos Estados Unidos. O número de internações por epilepsia representou 0,3% das internações totais no estado da Bahia (27.387 internações por epilepsia e 9.378.957 internações totais no estado da Bahia), convergindo ao encontrado pelo estudo realizado nos Estados Unidos por Haunts²³, o qual reporta uma média de 0,1- 0,4%. De modo similar, foi projetado para 2016 em Portugal²⁷, pelo Plano Nacional 2012-2016, a incidência de internamentos por epilepsia e EME em torno de 0,28%. Em oposição aos resultados observados, o trabalho realizado por Rodrigues *et al*²⁸, na cidade de Juiz de Fora (Minas Gerais), durante o período de 2006-2009, através de dados obtidos pelo Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS) demonstrou uma taxa de incidência de 0,51% das internações por epilepsia. O mesmo estudo realizado durante os anos de 2002-2005 evidenciou uma taxa de 0,35%, compatível com a análise obtida no Estado da Bahia, ratificando o caráter crescente das internações por essa patologia²⁸.

O aumento das internações ocorreu, sobretudo, devido às hospitalizações por pessoas do sexo masculino, os quais foram responsáveis por 59,5% das internações durante o período de 2006 a 2016. Totalizando em números absolutos 16.301 internações, o equivalente a 0,45% das internações gerais, pelo sexo masculino, no Estado da Bahia, no período mencionado. De forma discrepante, a taxa de internações totais, por sexo feminino foi de 0,19% ao longo do mesmo período. Um estudo realizado na cidade de Recife, por Valença e colaboradores, por meio de 249 pacientes, com idade maior ou igual a 12 anos evidenciou predomínio de causas sem etiologia determinada em ambos os sexos²⁹.

No que se refere a influência da cor de pele nas internações por epilepsia, não há dados relevantes de estudos realizados no Brasil, acerca dessa variável. No presente estudo constam apenas dados entre os anos de 2008-2016, pois não há informações pregressas a respeito da cor de pele das internações por epilepsia no SIH-SUS. Foi observado, portanto, uma grande ausência de informação a respeito da cor de pele (52,2%), dificultando a traçar um perfil epidemiológico completo das internações por epilepsia no Estado da Bahia. Esse fato pode ter associação com a maneira que o preenchimento da cor de pele é feito.

Em relação a faixa etária, foi encontrada uma maior prevalência de internações na faixa etária entre 5-19 anos, sendo responsáveis por 22,1% do total das internações. Seguindo da faixa etária de 20-39 anos. Segundo Serrano-Castro *et*

a^{β0}, essa faixa coincide com a maior número de internações associados às crises não-epilépticas psicogênicas e crises focais sintomáticas. Essa mesma faixa etária, economicamente ativa, é a principal responsável pelo aumento dos custos indiretos decorrentes das hospitalizações, como afirma Jennum e colaboradores²⁵. Os extremos de idade, população ≥ 60 anos e menor que 1 ano ocupam as últimas posições no percentual de internamentos por epilepsia, com 12,6% e 6,8%, respectivamente. Essa baixa prevalência é relativa e associa-se ao fato de representarem o menor contingente demográfico estudado. Um estudo realizado em Minnessota³ relata maior incidência de crises epilépticas nos extremos de idade e atribui a etiologia cerebrovascular e traumática como as principais responsáveis pelas crises na faixa etária > 60 anos. Já Souza Maia em seu trabalho correlaciona as crises febris como a principal causa de emergência dentre a faixa etária menor que 1 ano⁶.

O comportamento gráfico das internações decorrente de epilepsia sofre grande interferência temporal, apresentando variação particular por faixa etária analisada. As faixas etárias com maior número de internações apresentam uma trajetória similar, com caráter oscilatório ao longo do período estudado, divergindo no ano de 2014, quando a faixa etária de 20-39 apresentou um pico de incidência, seguido de queda nos anos subsequentes e a faixa etária de 5-19 anos seu menor percentual, seguido de estabilização nos anos posteriores. Já a faixa etária de 40-59 anos apresentou linearidade de crescimento, com estabilização entre 2015-2016. A faixa etária entre 1-4 anos, manteve-se em oscilação temporal até sofrer uma queda em 2014 e aumento no ano seguinte. A população com idade maior ou igual a 60 anos mostrou crescimento ao longo do período, o que é esperado com a mudança da pirâmide demográfica brasileira. O estudo de corte transversal retrospectivo realizado por Betjemann *et al*²⁴ evidenciou aumento das hospitalizações, principalmente por estado de mal epiléptico, na população idosa, o mesmo encontrado por Haunts MD²³, corroborando com a análise do presente estudo. A faixa etária menor que 1 ano figurou-se de modo constante durante os anos de 2006-2015, quando apresentou um pico de crescimento em torno de 37,5%.

Coura Linset *al* realizou um estudo, intitulado de Costs of epilepsy: an experience based on a specialized center³¹, que estimou os custos diretos (medicações, internamentos, consultas, serviço social de transporte, dentre outros) decorrente das internações por epilepsia. Em uma amostra de 87 pacientes com idade média de 38,5 anos foi encontrado o valor anual de R\$ 84.549,84. No presente estudo, o custo acumulado das internações, ao longo de 10 anos, foi de R\$ 10.143.234,40, representando 0,15% dos gastos totais das internações no estado da Bahia, esse valor pode estar fortemente associado ao crescimento do número de internações. A média de custo por paciente internado, ao longo do período analisado, foi de aproximadamente R\$ 370, 36. Essa análise leva apenas em conta os gastos

hospitalares durante o período de internação, não representando, portanto, o impacto absoluto da epilepsia no sistema público de saúde. A média anual dos gastos ficou em torno de R\$ 1.014.323,4. O aumento dos custos apresentou uma disposição ascendente em todo o período, com maior aumento entre 2011-2012. Esses valores sofreram alteração de acordo com a inflação vigente em cada período estudado. O estudo norte-americano realizado por Holmquist e colaboradores³² encontrou custo direto da epilepsia no ano de 2005 em aproximadamente US \$ 1,8 bilhão. Já Pugliatti *et al*⁶ estimou o custo das internações no ano de 2004 na Europa em torno de € 1,5 bilhões. No atual estudo, a impossibilidade de individualizar os gastos, como medicamentos utilizados, exames de imagem e laboratoriais realizados durante o tempo de internamento, inviabiliza o melhor detalhamento do custo e, desse modo, a intervenção, por meio de medidas específicas para diminuir as despesas associadas às hospitalizações. Segundo Rodrigues *et al*²⁸, a principal ferramenta responsável pela redução do custo das internações é a promoção da maior sensibilidade de detecção da epilepsia pela atenção básica.

Com relação às macrorregiões de saúde do Estado da Bahia, a análise demonstra um predomínio das internações na região Leste do estado, que engloba a região metropolitana de Salvador, a qual apresenta maior contingente populacional dentre as nove regiões analisadas. De forma oposta, o menor número de internações ocorreu na região Nordeste do Estado, a qual apresenta o 3º menor contingente populacional estudado. Embora a região Leste apresente o maior número absoluto das internações, a região Sudoeste se destaca pela maior proporção entre a população da macrorregião e o número de internações.

Quanto ao custo das internações, a região Leste foi responsável por 48,6% do impacto econômico, mesmo correspondendo a 23,3% das hospitalizações. Esse valor pode ser atribuído a maior complexidade dos casos que chegam até essa região, bem como da realização de exames laboratoriais e de imagem, consultas com profissional especializado, cuidados intensivos, assim como procedimentos realizados durante o tempo de hospitalização.

Há uma grande quebra do padrão entre os anos de 2015-2016, o que poderia estar relacionado com o surto de Zika Vírus que aconteceu no ano de 2015, repercutindo, dessa forma, no ano subsequente. Apesar dos escassos estudos acerca do tema, algumas pesquisas sobre a infecção congênita do ZIKV apontam para essa consonância. Alves *et al*⁹ observou em seu estudo, que adiferentemente das infecções por citomegalovírus, as crises epiléticas em pacientes com ZIKV eram principalmente do tipo generalizada. Já Eickmann e colaboradores³³ elencou a epilepsia dentre outras manifestações neurológicas como uma possível alteração causada pela microcefalia congênita. Espasmo epilético parece ser a manifestação mais frequente na faixa etária maior que 3 meses³³. Já Linden *et al*³⁴ observou 13

crianças nascidas com síndrome congênita por Zika Vírus, entre Outubro de 2015 e Janeiro de 2016 e verificou que 7 crianças foram diagnosticadas com epilepsia. Segundo o Boletim epidemiológico do Estado da Bahia de 2015³⁵, as principais regiões acometidas pela epidemia de ZIKV foram às regiões Leste e Centro-Leste. A análise gráfica dessas mesmas regiões evidenciou um crescimento médio de aproximadamente 1,6 vezes do número de internações entre 2015 e 2016, dentre a faixa etária menor que 1 ano. Portanto, o presente estudo sugere que exista uma epidemia de epilepsia na faixa etária menor que um ano de idade, nas regiões com maior número de casos de infecções por Zika Vírus.

5 | CONCLUSÃO

Nesse estudo verificou-se que as internações por epilepsia ocorrem principalmente em pacientes do sexo masculino, em sua maioria não há informação a respeito da cor de pele e a faixa etária de maior prevalência é entre 5-19 anos. A análise evidenciou crescimento abrupto entre a faixa etária menor que 1 ano, no período de 2015 a 2016, o que talvez esteja associado ao surto de Zika Vírus. Observou-se maior número de internações na região Leste e verificou-se crescimento do custo global das internações, particularmente na região Leste do estado. Assim ressalta-se a importância de políticas para prevenção, diagnóstico e tratamento da epilepsia.

REFERÊNCIAS

1. Min LL. PROJETO DEMONSTRATIVO EM EPILEPSIA NO BRASIL. 2003;61(1):153-6.
2. Vinícius M, Maranhão M, Gomes EA, Carvalho PE De. Epilepsia e Anestesia. 2011;61.
3. Hauser WA, Annegers JF, Kurland T. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester , Minnesota : 1935-1984. 1993;34(3).
4. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy : Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). 2005;46(4):470-2.
5. Mota, M. Gomes. Prognóstico a Longo Prazo da Epilepsia. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2012;18(2):35-40
6. Souza H De, Filho M. Abordagem das Crises Epilépticas na Emergência Pediátrica. 2012;29-35.
7. Wyman AJ, Mayes BN, Hernandez-nino J, Rozario N, Beverly SK, Asimos AW. The First-Time Seizure Emergency Department Electroencephalogram Study. Ann Emerg Med [Internet]. American College of Emergency Physicians; 2016.08.004
8. Epilepsia BNA, Os T, Levam C, Cora AO. Morte súbita na epilepsia : todos os caminhos levam

ao coração. 2008;54(3):199–200.

9. Alves LV, Di D, Sousa C. Crises epilépticas em crianças com síndrome congênita do Zika vírus. 2016;16:33–7.
10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE POSITION PAPER ILAE classification of the epilepsies : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. 2017;1–10.
11. Yacubian T. Proposta de Classificação das Crises e Síndromes Epilépticas . 2002;10(2):49–65.
12. Engel J. ILAE Commission Report A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. 2001;42(6):796–803.
13. Dantas FG, Luis J, Medeiros A, Noberto B, Nogueira F. Papel do EEG em Casos de Suspeita ou Diagnóstico de Epilepsia. 2005;11(2):77–8.
14. Andrade CIA, Kanashiro N. EPILEPSIA : prevalência , características epidemiológicas e lacuna de tratamento farmacológico EPILEPSIA : prevalência , características epidemiológicas e lacuna de tratamento farmacológico. 2006;
15. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. 2008;7(June).
16. Lucena I De, Ferreira M. Mortalidade por epilepsia no Brasil , 1980-2003 Mortality from epilepsy in Brazil , 1980-2003. 2003;89–94.
17. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence , Classification , and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children. 2000;38.
18. Neto JG, Marchetti RL. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia Epidemiologic aspects and relevance of mental disorders associated with epilepsy. 27(4):323–8.
19. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T, Neuroscience L. Epilepsy : new advances. 2014;6736(iii).
20. Reno BA, Fernandes PT, Bell GS. STIGMA AND ATTITUDES ON EPILEPSY A study with secondary school students. 2007;65(Supl 1):49–54.
21. Kurcgant D, Ayres JR de CM. Psychogenic non-epileptic seizures: history and critique of a concept. História, Ciências, Saúde. 2011;18(3):811–28.
22. Bentes CC, Pimentel JG. ESTADO DE MAL CONVULSIVO Aspectos fisiopatológicos e clínicos. 1999;
23. Hantus S. Epilepsy Emergencies. Continuum (Minneap Minn) 2016;22(1):173–90.
24. Betjemann JP, Josephson SA, Lowenstein DH, Burke JF. Trends in Status Epilepticus—Related Hospitalizations and Mortality Redefined in US Practice Over Time. 2017;72(6):650–5.
25. Jennum P, Gyllenberg J, Kjellberg J. The social and economic consequences of epilepsy : A controlled national study. 2011;52(5):949–56.
26. Beghi E, Forsgren L, Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, et al. Estimating the Cost of Epilepsy in Europe : A Review with Economic Modeling Estimating the cost of epilepsy in Europe : A

review with economic modeling. 2008;(January).

27. Em E. Plano Nacional de Saúde 2012-2016. 2016;

28. Rodrigues-bastos RM, Márcia E, Campos S, Ribeiro LC, Uili R, Firmino R. Artigo original Internac , ões sensíveis à atenção primária em município do sudeste do Brasil □. 2013;9(2):120–7.

29. Valença MM, Patrícia L, Valença AA. ETIOLOGIA DAS CRISES EPILÉPTICAS NA CIDADE DO RECIFE , BRASIL ESTUDO DE 249 PACIENTES. 2000;58(4):1064–72.

30. Caracterización epidemiológica de la epilepsia del adulto subsidiaria de ingreso hospitalario. 2001;32(11):1013–9.

31. Antonio R, Adry C. Costs of epilepsy : an experience based on a specialized center. 2012;23(2):123–30.

32. Holmquist L, Russo CA, Elixhauser A. STATISTICAL BRIEF # 46 Hospitalizations for Epilepsy and. 2008;2007:1–11.

33. Durce M, Gomes C. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika Zika virus congenital syndrome Síndrome de la infección congénita del virus Zika. 2016;32(7):1–3.

34. Linden V Van Der, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HVDL. Description of 13 Infants Born During October 2015 – January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth – Brazil. 2016;65(47):1343–8.

35. Dengue CSDE, Febre CSDE. Situação epidemiológica das arboviroses. bahia, 2015. 2016;2014–6.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA DA FACULDADE DE MEDICINA DO ABC

Data de aceite: 14/01/2020

Raphael Vinícius Gonzaga Vieira

Faculdade de Medicina do ABC
Santo André – São Paulo

Margarete de Jesus Carvalho

Faculdade de Medicina do ABC, Departamento de
Neurologia
Santo André – São Paulo

RESUMO: A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica desmielinizante do sistema nervoso central, de causa desconhecida. Acomete pessoas entre 20 e 30 anos. Considerada uma das principais causas de incapacidade neurológica crônica em adultos jovens. A etiologia ainda não é clara, mas há evidências que de que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos em seu desenvolvimento. O objetivo do estudo é traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com EM em seguimento no Ambulatório de Esclerose Múltipla. Uma análise transversal de 16 pacientes portadores de EM através de um questionário epidemiológico. A idade média de 37,8 anos \pm 9,1; relação entre gêneros foi 15F:1M. A média de idade no diagnóstico foi de 27,9 anos \pm 8,3. Maioria (68,75%) eram da etnia branca e naturais do Estado de SP (75%). Metade dos pacientes referiu alteração

sinestésica como primeiro sintoma. O EDSS (Expanded Disability Status Scale) variou de zero a 6, média $2,84 \pm 1$. Cinco pacientes (31,25%) referiram mudança no estado civil após diagnóstico e cinco (31,25%) alegaram não ter apoio do companheiro. Quatro (25%) referiram ter familiar com doença neurológica. Em média, os pacientes residem há 22 anos na mesma cidade (± 14). Cinco (31,25%) referiram serem ex fumantes. Nenhum faz uso abusivo de álcool, mas um (6,25%) referiu já tem abusado anteriormente. A média de escolaridade foi de 13 anos ($\pm 2,4$). Quatro (25%) são aposentados por invalidez. Os achados coincidem com a literatura mundial quanto ao pico de prevalência por idade, gênero, etnia e sintomatologia inicial. **PALAVRAS-CHAVE:** Esclerose Múltipla. Epidemiologia. Doenças Neurodegenerativas.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS OF THE ABC FOUNDATION MEDICAL SCHOOL

ABSTRACT: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating chronic inflammatory disease of the central nervous system of unknown cause. It affects people between 20 and 30 years. Considered one of the leading causes of chronic neurological disability in young adults. The etiology is not yet clear, but there is evidence that genetic and environmental factors are involved

in its development. The aim of this study is to outline the epidemiological profile of patients with MS followed at the Multiple Sclerosis Outpatient Clinic. A cross-sectional analysis of 16 MS patients using an epidemiological questionnaire. The average age of 37.8 years \pm 9.1; Gender ratio was 15F: 1M. The average age at diagnosis was 27.9 years \pm 8.3. Most (68.75%) were white and native to the state of SP (75%). Half of the patients reported synesthetic alteration as the first symptom. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) ranged from zero to 6, average 2.84 \pm 1. Five patients (31.25%) reported change in marital status after diagnosis and five (31.25%) claimed no partner support. . Four (25%) reported having a family member with neurological disease. On average, patients have lived in the same city for 22 years (\pm 14). Five (31.25%) reported being former smokers. None makes abusive use of alcohol, but one (6.25%) reported has previously abused. The average education level was 13 years (\pm 2.4). Four (25%) are retired for disability. The findings coincide with the worldwide literature regarding the peak prevalence by age, gender, ethnicity and initial symptomatology.

KEYWORDS: Multiple Sclerosis. Epidemiology. Neurodegenerative diseases.

1 | INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica desmielinizante do sistema nervoso central, de causa desconhecida. Acomete pessoas com idade entre 20 e 30 anos, sendo considerada uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica crônica em adultos jovens. Mais comum em mulheres, em indivíduos de pele branca e que vivem em zonas temperadas. Sua maior prevalência ocorre nos países do hemisfério norte, principalmente onde a população é de origem caucasiana. A etiologia ainda não é totalmente clara, mas há evidências que de que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos em seu desenvolvimento (1).

2 | OBJETIVO

Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com EM em seguimento no Ambulatório de Esclerose Múltipla da Faculdade de Medicina da FUABC e comparar com a literatura atual.

3 | MATERIAIS E MÉTODO

Foi aplicado um questionário para os pacientes que compareceram (N = 20) no ambulatório de Esclerose múltipla no dia 12/05 a fim de coletar informações sobre os pacientes. O questionário continha as seguintes informações gerais: Nome, gênero, idade, etnia, naturalidade, procedência, estado civil, se possui filhos, ano do diagnóstico, primeiro sintoma que apresentou, data do último surto, o sintoma que

mais incomoda; com quem mora; há quanto tempo mora na mesma casa e se mora em área de contaminação. Foi questionado o histórico de tratamento: se fez pulso terapia com corticoide, quantos; uso de Interferon, Copaxone, Tysabri, Fingolimode ou Tacfidera, por quanto tempo de uso cada um, e o tratamento atual do paciente. Foi questionado também o histórico de outras doenças: se possui outras doenças, se faz uso de outras medicações. Havia no questionário informações sobre apoio familiar: mudança do estado civil após diagnóstico, se há apoio do companheiro e se há familiares com doenças neurológicas. Foi questionado sobre hábitos e histórico de vida: se fuma ou parou de fumar e há quanto tempo parou; se bebe ou já bebeu e há quanto tempo; se faz ou fez uso de drogas e há quanto tempo; se trabalha ou estuda; com quantos anos começou a trabalhar; onde trabalha e há quanto tempo; profissão; se trabalha com produtos químicos; se trabalhou em zona rural; se é aposentado e por qual motivo. Para as variáveis quantitativas foi identificado o valor máximo e mínimo, a média e desvio padrão. Estas variáveis foram: Idade, ano de diagnóstico, data do último surto, quantidade de pulso terapias realizadas, tempo de uso das medicações; número de pessoas que vivem na casa, há quanto tempo mora na mesma cidade; com quantos anos começou a trabalhar. Para as variáveis qualitativas foram contadas cada categoria a apresentada a porcentagem em que apareceram. Estas foram: gênero, etnia, naturalidade, procedência, estado civil, se possui filhos (sim ou não), Categoria do primeiro sintoma (alteração visual, sinestésica, marcha ou força); se faz uso de determinada medicação (sim ou não), medicamento atual (Intérferon, Tacfidera, Fingolimode, Tysabri, Copaxone, NDA e outros); outras doenças (sim ou não); mudança do estado civil; apoio do companheiro; familiar com doença; moradia em área contaminada; Fumante, ex-fumante; uso de álcool, já fez uso de álcool, uso de drogas; se estuda; se trabalha; se manuseia produtos químicos; se trabalhou em zona rural; se é aposentado. Foram calculadas as porcentagens das variáveis nominais e valores máximos, mínimos, média e desvio padrão para as variáveis quantitativas. Os resultados sobre o perfil epidemiológico dos pacientes do ambulatório foram então comparados com a literatura encontrada sobre o assunto.

4 | RESULTADOS

	média (DP)	máx.	Min
Idade	35,1 (±9,2)	52	19
Ano diagnóstico	2010 (±5,4)	2018	1999
Data ultimo surto	2015 (±2,28)	2018	2009
Nº pulsoterapia com CE	3 (±2,24)	10	0
Escolaridade (em anos)	13 (±2,4)	16	7
Idade de início de trabalho	16 (±4,2)	25	10
EDSS	2,8 (±2,07)	6	1

	Ainda estudam	Ainda trabalham	Aposentados por invalidez	
%(N)	31,25% (5)	43,75% (7)	25% (4)	
Gênero	Homens		Mulheres	
%(N)	6,25% (1)		93,75% (15)	
Etnia	Branca	Afrodescendentes	pardos	
%(N)	68,75% (11)	18,75% (3)	12,5% (2)	
Estado civil	Casado	Solteiro	Divorciado	
%(N)	68,75% (11)	18,75% (3)	12,5% (2)	
	Mudou estado civil após diagnóstico		Apoio familiar	
Sim	31,25% (5)		68,75% (11)	
Não	68,75% (11)		31,25% (5)	
Antecedente pessoal	Tabagismo	Alcoolismo	drogas	
%(N)	31,25% (5)	6,25% (1)	0%	
Antecedente trabalhista	produtos químicos		Zona rural	
%(N)	18,75% (3)		6,25% (1)	
	Histórico familiar			
	Parkinson	EM	Polineuropatia	Total
	6,25% (1)	18,75% (3)	6,25% (1)	25% (4)

Tabela 1: Perfil dos pacientes portadores de Esclerose Múltipla avaliados.

Primeiro sintoma			
Alt. Marcha	Alt. Força	Alt. Sensitiva	Alt. Visual
18,75% (3)	12,5% (2)	50% (8)	37,5% (6)

Tabela 2: Primeiro sintoma da doença a se manifestar.

Doenças associadas					
HAS	Asma	Ca mama	Rinite	Total	Sem doenças
12,5% (2)	6,25% (1)	6,25% (1)	6,25% (1)	25% (4)	75% (14)

Tabela 3: Perfil de Doenças associadas dos pacientes analisados.

Histórico farmacológico					
Fármaco	% de uso		Tempo de uso (em anos)		
	N	Média	Máx.	Min	DP
Intérferon	75% (12)	7	16		0,5±4,48
Copaxone	18,75% (3)	--	--	--	--
Tysabri	18,75% (3)	3,6	5		2±1,52
Fingolimode	12,5% (2)	4,5	5		4±0,7
Tacfidera	18,75% (3)	<1	--	--	--

Tabela 4: Histórico de uso farmacológico dos pacientes com EM.

Medicação em uso	
fármaco	% (N)
Intérferon	31,25%(5)
Tysabri	12,5% (2)
Fingolimode	12,5%(2)
Tacfidera	18,75% (3)
Sem medicação	25% (4)

Tabela 5: Medicação de uso atual dos pacientes com EM.

Local	Naturalidade e Procedência	
	Procedência	Naturalidade
Santo André	43,75% (7)	18,75% (3)
SBC	25% (4)	25% (4)
SCS	6,25%(1)	12,5% (3)
SP	--	12,5% (3)
Mauá	6,25% (1)	6,25% (1)
Bahia	--	18,75% (3)
Pernambuco	--	6,25% (1)
Cotia	6,25% (1)	--
Diadema	6,25% (1)	--

Tabela 6: Naturalidade e Procedência dos pacientes com EM.

5 | DISCUSSÃO

Dentre as desordens do sistema nervoso central, a Esclerose Múltipla (EM) é a causa mais frequente de invalidez em adultos jovens, além do trauma. De acordo com a literatura, EM é uma doença mais prevalente em mulheres em uma proporção que cresceu de 1.4:1 em 1995 para 2.3:1 em 2000. Não há razão conhecida para esse aumento. Percebeu-se que o aumento na incidência de EM em mulheres desde 1980 foi concomitante com a mudança de distribuição populacional para áreas urbanas, o que gerou a suspeita de que fatores ambientais estivessem envolvidos na manifestação da EM. Quanto aos resultados encontrados neste estudo, assim como na literatura, a maioria dos pacientes residem em área urbana. Contudo a proporção de gênero mostrou uma grande discrepância de 15 mulheres para 1 homem. Acreditamos que isso ocorra em função da diferença de procura de atendimento médico entre homens e mulheres. A idade média, de acordo com a literatura, se encontra na faixa dos 28 a 31 anos de idade, o que condiz com o resultado encontrado no presente estudo (27.9 anos). A doença usualmente se torna aparente entre os 15 a 45 anos de idade, sendo rara nos primeiros anos de

vida e depois da sexta década de vida. A média de idade para a manifestação da doença é alguns anos mais precoce para mulheres que para os homens. Quanto a cor da pele, a prevalência da EM é maior na população de origem caucasiana e menos prevalente na população de origem africana e oriental. Essa distribuição condiz com o resultado encontrado neste estudo em 68,75% eram da etnia branca. Contudo, demonstrou que a incidência em negros adultos jovens vem aumentando, o que sugere mudança no padrão de susceptibilidade a doença. Sugere-se que a susceptibilidade da EM é influenciada pelo sexo do parente afetado. Contudo, estudos de pais e filhos afetados pela EM notaram que a transmissão paterna é igual ou maior que a transmissão materna. A razão para isso ainda é incerta, mas aparentemente o mecanismo epigenético está envolvida diretamente no processo de transmissão de um parente afetado pela doença. Correlacionando com o presente estudo, 18,75% dos pacientes referiram pai, mãe ou familiar com EM. Um conjunto de estudos sugeriram a associação entre tabaco e EM, que mostrou uma maior probabilidade de desenvolvimento de EM em fumantes. No presente estudo nenhum paciente referiu ser fumante, mas 31,25% (5) referiu ser ex-fumante com parada em média há 11,6 anos.

6 | CONCLUSÃO

Os achados encontrados coincidem com a literatura mundial quanto ao pico de prevalência por idade, gênero, etnia e sintomatologia inicial. Contudo, há poucos estudos referentes a análise de mudança de estado civil após diagnóstico de Esclerose Múltipla, uso de drogas ilícitas e lícitas ou contato com produtos químicos.

REFERÊNCIAS

ALONSO, A.; HERNAN, M. A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. **Neurology**, v. 71, n. 2, p. 129–135, 2008.

DENDROU, Calliope A.; FUGGER, Lars; FRIESE, Manuel A. Immunopathology of multiple sclerosis. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 9, p. 545–558, 2015.

DUNN, Shannon E.; STEINMAN, Lawrence. The Gender Gap in Multiple Sclerosis: Intersection of Science and Society. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 5, p. 634, 2013.

EBERS, Gc; SADOVNICK, Ad; DYMENT, Da; *et al.* Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. **The Lancet**, v. 363, n. 9423, p. 1773–1774, 2004.

GOODIN, Douglas S. The epidemiology of multiple sclerosis. *In: Handbook of Clinical Neurology*. [s.l.]: Elsevier, 2014, v. 122, p. 231–266. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520012000108>>. Acesso em: 4 out. 2018.

HERNÁN, Miguel A.; JICK, Susan S.; LOGROSCINO, Giancarlo; *et al.* Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. **Brain**, v. 128, n. 6, p. 1461–1465, 2005.

HERRERA, B. M.; RAMAGOPALAN, S. V.; ORTON, S.; *et al.* Parental transmission of MS in a population-based Canadian cohort. **Neurology**, v. 69, n. 12, p. 1208–1212, 2007.

KANTARCI, O. H.; SPURKLAND, A. Parent of origin in multiple sclerosis: Understanding inheritance in complex neurologic diseases. **Neurology**, v. 71, n. 11, p. 786–787, 2008.

KOTZAMANI, D.; PANOU, T.; MASTORODEMOS, V.; *et al.* Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. **Neurology**, v. 78, n. 22, p. 1728–1735, 2012.

LANGER-GOULD, A.; BRARA, S. M.; BEABER, B. E.; *et al.* Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. **Neurology**, v. 80, n. 19, p. 1734–1739, 2013.

NOSEWORTHY, John H; RODRIGUEZ, Moses; WEINSHENKER, Brian G. Multiple Sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, p. 15, 2000.

RAMAGOPALAN, Sreeram V.; SADOVNICK, A. D. Epidemiology of Multiple Sclerosis. **Neurologic Clinics**, v. 29, n. 2, p. 207–217, 2011.

WALLIN, Mitchell T.; CULPEPPER, William J.; COFFMAN, Parisa; *et al.* The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. **Brain**, v. 135, n. 6, p. 1778–1785, 2012.

RELATO DE CASO: DOENÇA DE WILSON COM EVOLUÇÃO ATÍPICA

Data de aceite: 14/01/2020

Rawanderson dos Santos

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Faculdade de Medicina
Maceió - AL

André Limeira Tenório de Albuquerque

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Faculdade de Medicina
Maceió - AL

Mariana Reis Prado

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Disciplina de Neurologia
Maceió - AL

RESUMO: **Relato:** 15 anos, masculino, estudante, natural de Maceió, Alagoas. Apresenta quadro de sialorreia, disfagia e disartria. Evoluiu insidiosamente para tremor em repouso intermitente, unilateral em dimídio direito e rigidez plástica em dimídio esquerdo, afasia, retrocólis, distonia em membros superiores e distonia oromandibular. Apresenta também anel com pigmento marrom-esverdeado na periferia da córnea, em toda sua circunferência, de ambos os olhos. Há relato de consanguinidade na família (pais consanguíneos). Ao exame da lâmpada de fenda constatou-se a presença dos anéis de Kayser-Fleischer (K-F). Dosagem de ceruloplasmina de 6,0mg/dL, cobre sérico

de 92,0mg/dL, AST 27,0U/l e ALT 10,0 U/l. Apresenta ressonância nuclear magnética de encéfalo com lesões focais simétricas e bilaterais comprometendo os globos pálidos, putâmens, porções ventrolaterais dos tálamos, pedúnculos cerebrais, porções central e tegmento pontinos e pedúnculos cerebelares médio. **Discussão:** A Doença de Wilson é uma doença hereditária com transmissão autossômica recessiva. O início do quadro e as manifestações clínicas apresentadas corroboram com a literatura. Manifestações hepáticas são frequentes, no entanto não foi encontrada neste caso. A consanguinidade é exposta na grande maioria dos casos, e também está presente na história do paciente. Os achados de imagem indicam um grande acometimento dos gânglios da base, justificando a vasta clínica neurológica apresentada. **Conclusão:** A DW caracteriza-se por distúrbio metabólico com acúmulo de cobre nos tecidos humanos, principalmente no fígado com manifestações hepáticas, não encontradas neste relato, configurando uma apresentação atípica desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Wilson, Parkinsonismo, Distúrbio do metabolismo do cobre.

CASE REPORT: WILSON'S DISEASE WITH ATYPICAL EVOLUTION

ABSTRACT: Report: 15 years old, male, student, born in Maceió, Alagoas. Presents sialorrhea, dysphagia and dysarthria. It evolved insidiously to intermittent, unilateral right dimid tremor and left stiff plastic restraint, aphasia, retrocholis, upper limb dystonia and oromandibular dystonia. It also has a ring with greenish-brown pigment in the circumference of the cornea, in all its circumference, of both eyes. There are reports of inbreeding in the family. The slit lamp examination was checked for Kayser-Fleischer (KF) rings. Ceruloplasmin dosage of 6.0 mg/dL, serum copper of 92.0 mg/dL, AST 27.0U/ l and ALT 10.0 U/ l. Presents magnetic nuclear resonance imaging of the brain with symmetrical and bilateral focal lesions compromising the pale globes, putamens, ventrolateral portions of the thalamus, cerebral peduncles, central and tegmental portions of pontinos, and middle cerebellar peduncles. **Discussion:** Wilson's disease is an inherited disease with autosomal recessive transmission. The onset of the condition and the clinical manifestations presented corroborate the literature. Liver manifestations are common, however not found in this case. Inbreeding is exposed in the vast majority of cases, and is also present in the patient's history. The imaging findings indicate a large involvement of the basal ganglia justifying the the vast clinic presented. **Conclusion:** WD is characterized by metabolic disorder with copper accumulation in human tissues, especially in liver with liver manifestations, not found in this report, constituting an atypical presentation of this disease.

KEYWORDS: Wilson's disease, Parkinsonism, Cooper metabolismo disorder.

1 | INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética com manifestações clínicas consequentes a um defeito no metabolismo do cobre, o que leva a seu acúmulo. Descrita pela primeira vez por Kinneer Wilson em 1912, caracteriza-se por ter uma herança autossômica recessiva (BRASIL, 2013). A doença ocorre devido à deficiência em uma ATPase do tipo P, uma proteína responsável por transportar cobre, codificada pelo gene ATP7B localizada no cromossomo 13 (LORINCZ, 2010). Esta proteína está localizada no fígado e neste órgão o cobre pode seguir duas vias distintas: ele é incorporado na ceruloplasmina para distribuição sistêmica através da circulação sanguínea, ou é excretado na bile quando excede as necessidades do organismo (SILVÉRIO et al., 2018).

Aproximadamente um em 30.000 indivíduos é homocigoto para a doença; os heterocigotos não a desenvolvem, não necessitando, portanto, serem tratados (BRASIL, 2013). Os portadores dessa síndrome têm um aporte de cerca de 0,25 mg de cobre a mais do que o necessário por dia, sendo preciso excretar esse excesso. Desta forma, o não funcionamento da Cu²⁺-ATPase ATP7B, como se verifica na síndrome, provoca então uma falha na excreção do excesso de cobre, resultando no aumento da sua concentração no organismo (LI et al., 2011; BREWER, 2012; SILVÉRIO et al., 2018).

O cobre se acumula em diversos tecidos, como fígado, sistema nervoso central, córneas e rins, gerando lesões hepatocelulares cirrotizantes, demência, distúrbios neuropsiquiátricos, alterações de função renal e cardíaca. A tríade clássica de apresentação é composta pela doença hepática, neurológica e oftalmológica. As manifestações hepáticas predominam na faixa pediátrica. Alterações neurológicas correspondem a 10 a 25% dos casos. A impregnação do metal na córnea, o anel de Kayser-Fleischer (KF), é a alteração oftalmológica mais frequente, podendo estar ausente nas crianças e ter relação com o quadro neuropsiquiátrico (SÓCIO et al., 2010).

O diagnóstico de Doença de Wilson, desde que suspeitado, é conseguido a partir de testes laboratoriais relativamente simples - ceruloplasmina sérica e cobre sérico e urinário – além de exames de imagem como tomografia computadorizada de crânio ou ressonância nuclear magnética de encéfalo. Esses testes definem o diagnóstico tanto em pessoas já doentes como naquelas ainda sem sintomas evidentes. A precocidade do diagnóstico é fundamental para a recuperação do paciente e para se evitem sequelas graves, principalmente neurológicas e hepáticas (SILVA et al., 2010).

A doença de Wilson é uma condição tratável. Com terapia própria o progresso da doença pode ser paralisado e a recuperação do paciente pode ser total. Aqueles que não são prontamente tratados podem sofrer consequências irreversíveis. O tratamento é direcionado para remover o excesso de cobre acumulado e prevenir sua reacumulação. A terapia deverá ser mantida por toda a vida (SILVA et al., 2010).

2 | RELATO DE CASO

Paciente, 15 anos, sexo masculino, estudante do primeiro ano do ensino médio, natural de Maceió, Alagoas, sem comorbidades prévias, buscou atendimento médico inicial com queixa de sialorreia, disartria e disfagia.

O quadro evoluiu insidiosamente e ao exame físico apresentava tremor em repouso intermitente, unilateral em dimídio direito e rigidez plástica em dimídio esquerdo, afasia, retrocólis, distonia em membros superiores e distonia oromandibular. Apresenta também anel com pigmento marrom-esverdeado na periferia da córnea, em toda sua circunferência, de ambos os olhos. Há relato de consanguinidade na família (pais são primos de primeiro grau).



Figura 1 e 2. Expressão facial e postura distônica.

Foi realizado exame da lâmpada de fenda, que constatou a presença dos anéis de Kayser-Fleischer (KF).

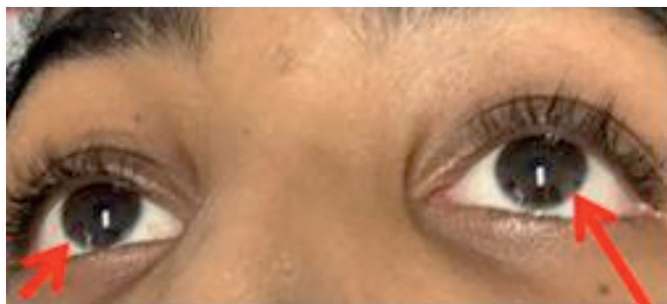


Figura 3. Anéis de Kayser-Fleischer

Foram realizados exames laboratoriais, os resultados estão descritos abaixo:

Dosagem	Valor encontrado	Valor de referência
Ceruloplasmina sérica	6,0 mg/dL	18 a 45mg/dL
Cobre sérico	92,0 mg/dL	70-140mg/dL
Aspartato aminotransferase (AST)	7,0 U/l	5-40 U/l
Alanina aminotransferase (ALT)	10,0 U/l	7-56 U/l

Tabela 1. Exames laboratoriais complementares.

Apresentou ressonância magnética de encéfalo com lesões focais simétricas e bilaterais comprometendo os globos pálidos, putâmens, porções ventrolaterais dos

tálamos, pedúnculos cerebrais, porções central e tegmento pontinos e pedúnculos cerebelares médio.

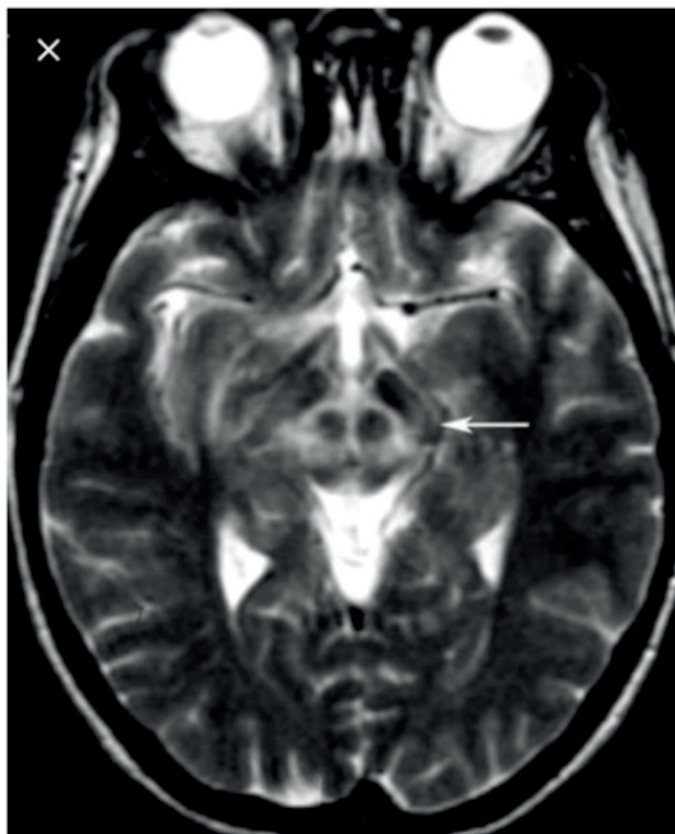


figura 4. Tomografia computadorizada de crânio com “Sinal do Panda”.

3 | DISCUSSÃO

A Doença de Wilson (DW) é uma doença hereditária com transmissão autossômica recessiva e o gene responsável por esta anormalidade se encontra no cromossomo 13. É uma doença rara, com início entre os 11 e 25 anos de idade (BRITO et al., 2005). O início do caso, bem como sua evolução clínica corroboram em parte com o polimorfismo relatado na literatura.

Além da clínica exuberante com manifestações predominantemente neurológicas, os anéis de Kayser-Fleischer na córnea, as alterações do nível de ceruloplasmina no sangue e a excreção urinária de cobre representaram dados de grande importância para o diagnóstico da doença, corroborando com os achados citados na literatura. Outros sintomas podem ser encontrados como alterações nefrológicas e distúrbios psiquiátricos (BRASIL, 2013), não encontrados neste caso.

Também descrita como Degeneração hepatolenticular, as alterações hepáticas representam um dado relevante para suspeição de diagnóstico da patologia, pois está presente em um terço dos indivíduos acometidos (RODRIGUES E DALGALARRONDO, 2003). As manifestações podem variar de um quadro assintomático até cirrose descompensada, podendo apresentar-se inclusive como

hepatite fulminante. Quando não realizado tratamento adequado, a doença pode evoluir para insuficiência hepática e morte (BRASIL, 2013). A literatura aponta uma predominância de manifestações neste órgão na faixa etária pediátrica, como evidenciado por estudo realizado por Sócio et al. (2010) cujo 65% das apresentações eram predominantemente hepática. O paciente em questão foi de encontro ao descrito, pois este apresentava provas de função hepática completamente normais em mais de uma dosagem.

Na grande maioria dos casos, são relatados elevados índices de consanguinidade entre os genitores dos indivíduos afetados pela Doença de Wilson, uma vez que esta é uma patologia hereditária com transmissão autossômica recessiva. Em estudo realizado com 282 indivíduos diagnosticados com DW, a consanguinidade esteve presente em 54% (TALY et al., 2007). Há relato de consanguinidade na família – pais são primos de primeiro grau.

Além dos exames laboratoriais, os exames de imagem, especialmente a ressonância nuclear magnética de encéfalo, têm um papel crucial na avaliação de doenças neurometabólicas. Especificamente para a doença de Wilson, são capazes de detectar a presença do cobre que se acumula (BAI et al., 2014; SILVÉRIO et al., 2018). A RNM do paciente evidenciou lesões características (Sinal do Panda) bem como um grande acometimento dos gânglios da base, o que justifica a vasta clínica de predomínio neurológico.

4 | CONCLUSÃO

A DW caracteriza-se por distúrbio metabólico com acúmulo de cobre nos tecidos humanos, principalmente no fígado, levando a alterações hepáticas - o que não foi encontrado neste relato, configurando uma apresentação atípica desta doença. Apesar de ser uma doença rara, é importante o entendimento das características da doença para que possa haver tanto uma investigação apropriada, como uma terapêutica adequada, visto que os sintomas podem ser reversíveis.

REFERÊNCIAS

BAI, X. et al. Deep-gray nuclei susceptibility-weighted imaging filtered phase shift in patients with Wilson's disease. *Pediatr Res.*, v. 75, n. 3, p. 436-42, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.318, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Wilson. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 25 nov. 2013.

BREWER, G. J. Metals in the causation and treatment of Wilson's disease and Alzheimer's disease, and copper lowering therapy in medicine. *Inorg. Chim. Acta*, v. 393, p. 135-141, 2012.

BRITO, J. C. F.; COUTINHO, M. A. P.; ALMEIDA, H. J. F.; NÓBREGA, P. V. Doença de Wilson: diagnóstico clínico e sinais das “Fases do panda” à ressonância magnética. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63, n. 1, p. 176-179, 2005.

LI, X.; LU, Y.; LING, Y.; FU, Q.; ZANG, G.; ZHOU, F. et al. Clinical and molecular characterization of wilson's disease in china: identification of 14 novel mutations. *BCM Medical Genetics*, v.12, p. 1-13, 2011.

LORINCZ, M. T. Neurologic Wilson's Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci*, v. 1184, p. 173-187, 2010.

RODRIGUES, A. C. T.; DALGALARRONDO, P. Alterações neuropsiquiátricas na doença de Wilson e uso da eletroconvulsoterapia: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 61, n. 3-B, p. 876-880, 2003.

SILVA, A. C.; COLÓSIMO, A. P.; SALVESTRO, D. Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular): revisão bibliográfica e relato de caso. *Rev Méd Minas Gerais*, v. 20, n. Esp, p. 404-411., 2010.

SILVÉRIO, A. S. D.; COUTO, T. S. C.; OLIVEIRA, J. M. P. Síndrome de Wilson: relato de caso. *Medicina (Ribeirão Preto, Online.)* v. 51, n.1, p. 75-81, 2018.

SÓCIO, A. S. et al. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: diagnóstico e tratamento. *Rev Paul Pediatr*, v. 28, n. 2, p. 134-40, 2010.

TALY, A. B.; MEENAKSHI-SUNDARAM, S.; SINHA, S.; SWAMY H. S.; ARUNODAYA, G. R. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)*, v. 86, n. 2, p. 112-21, 2007.

SÍNDROME DA DELEÇÃO DO CROMOSSOMO 18Q

Data de aceite: 14/01/2020

Taciane Cezar de Albuquerque

Universidade para o Desenvolvimento do Estado
e da Região do Pantanal
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

Jerônimo Cesar Ferreira Barcellos

Universidade para o Desenvolvimento do Estado
e da Região do Pantanal
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

Camila Sugui

Universidade para o Desenvolvimento do Estado
e da Região do Pantanal
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

Beatriz do Amaral Rezende Bento

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

Sofia Amaral Rezende Diniz

Sentir Espaço Terapêutico
Dourados – Mato Grosso do Sul

Juliana Pimenta dos Reis Pereira Barros

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Dourados – Mato Grosso do Sul

RESUMO: A síndrome de Deleção 18q é uma condição rara e, devido às suas ocorrências extremamente baixas, muitas vezes pode ser confundida com outros distúrbios semelhantes. Esta síndrome é causada pela deleção do braço longo terminal do cromossomo 18, resultando

em atraso no desenvolvimento, hipotonia, deformidades faciais e cranianas, bem como alterações visuais, auditivas e posturais. Uma vez que há uma deleção do gene 18q, há também uma deleção da região 18q23 que codifica a proteína básica de mielina (MBP) presente no oligodendrócito, resultando em uma hipomielinação, que por sua vez é um dos fatores responsáveis do atraso no desenvolvimento. Os sintomas são diversos dentre eles estão o atraso de desenvolvimento, deficiência no crescimento, anormalidade da face e / ou da cabeça com olhos profundos, microcefalia e orelhas proeminentes. O Diagnóstico é por meio da Hibridização In Situ Fluorescente (FISH) que é comumente usado como uma maneira de visualizar os cromossomos (DNA) do paciente e permite que os médicos vejam se existe alguma parte do cromossomo que está faltando. A condição também pode ser parcialmente diagnosticada por meio de ressonância magnética que pode fornecer ao médico informações sobre a gravidade da deficiência de mielina. Os procedimentos cirúrgicos específicos realizados dependerão da gravidade e localização das anormalidades anatômicas, seus sintomas associados e outros fatores. Por ser uma desordem tão rara e as suas semelhanças com outras síndromes, o diagnóstico diferencial é essencial e é fundamental ter esses casos divulgados para

aumentar a conscientização sobre a existência de tal condição.

PALAVRAS-CHAVE: Neurologia, Síndrome, Genética.

CHROMOSOME 18Q DELETION SYNDROME

ABSTRACT: The 18q deletion syndrome is a rare condition and, due its extreme low occurrences, many times it can be confused with other similar disorders. This syndrome is caused by terminal deletion of the long arm of chromosome 18, resulting in developmental delay, hypotonia, facial and cranial deformities, as well as visual, auditive and postural disturbances. Once there is 18q gene deletion, there is also deletion of the 18q23 region which encodes the myelin basic protein (MBP) present in oligodendrocytes, resulting in hypomyelination, which in turn is a factor responsible for the developmental delay. Symptoms are diverse, among them are developmental delay, growth deficiency, face and/or head abnormalities with sunken eyes, microcephaly and prominent ears. Diagnosis is made through Fluorescence in situ hybridization (FISH) which is commonly used as a way to visualize the patient's chromosome (DNA) and allows doctors to see any chromosome part that is missing. The condition also can be partially diagnosed through magnetic resonance that can provide the doctors with information about the severity of myelin deficiency. The specific surgical procedures made will depend on anatomic abnormalities' severity and location, associated symptoms and other factors. For being such a rare disorder and its similarities to other syndromes, differential diagnosis is essential and it is fundamental having these cases divulged to increase awareness about the existence of such condition.

KEYWORDS: Neurology, Syndrome, Genetic.

1 | INTRODUÇÃO

Trissomia do cromossomo 18, deleção 18p, deleção 18q e anel 18q são conhecidos como *síndromes associadas a anormalidades do cromossomo 18*. Está entre as anomalias autossômicas mais frequentes dos seres humanos, ainda assim, são consideradas doenças raras. Juntas, tais anomalias ocorrem em aproximadamente 1/40.000 nascidos vivos. Entre elas, a deleção do 18q, também chamada de síndrome do 18q ou 18q- é a mais comum. Apenas cerca de 100 casos foram reportados (FEENSTRA, et al., 2007; IMATAKA, et al., 2015).

A síndrome do 18q é uma aneuploidia causada pela deleção congênita de parte do braço longo (chamado de "q") de um dos cromossomos 18 do indivíduo, levando a uma grande variedade de malformações e características clínicas específicas (UNIQUE, 2016). Mesmo dentro das deleções do 18q, podemos encontrar diferentes padrões de anomalias dessa parte do cromossomo. As deleções terminais (distais) do 18q são as mais comuns e as primeiras relatadas, em 1964, por de Grouchy. As deleções intersticiais (proximais), por sua vez, são mais raras. Nesse tipo de anomalia

o local crítico, onde geralmente há quebra do cromossomo, é a banda 12.2q21.1, do cromossomo 18 (FEENSTRA, et al., 2007, IMATAKA, et al., 2015). A maioria dos pacientes afetados costuma apresentar uma mutação pura, sem afetar outros cromossomos além do 18. Em estudo da Unique (2015) foi encontrada duplicação associada de outro cromossomo em 29% dos avaliados. No mesmo estudo 6% dos indivíduos apresentou deleção do 18q em mosaico, ou seja, apenas parte de suas células apresenta tal anormalidade enquanto as demais células têm material genético intacto. Nessas condições, os pacientes tendem a apresentar manifestações menos severas da doença (UNIQUE, 2016). Na grande maioria dos casos, o erro genético do cromossomo 18 ocorre espontaneamente durante a embriogênese, sendo que os cromossomos dos pais não apresentam nenhuma alteração, fenômeno genético chamado de “*de novo*”. Por ser um defeito espontâneo, pais com cromossomos normais têm raríssimas chances de ter uma nova criança afetada pela síndrome 18q em uma próxima gestação. Contudo, muito raramente, a síndrome pode ser herdada por translocação desbalanceada do cromossomo 18. Tal situação ocorre quando um dos pais do indivíduo afetado apresenta uma translocação balanceada de seus cromossomos. Que nada mais é do que uma anomalia cromossômica que envolve quebra de dois cromossomos diferentes com uma troca dos seus segmentos. Geralmente, o portador de translocação equilibrada (um dos pais) não apresenta anomalias fenotípicas, mas possui risco acrescido de ter filhos com anomalias cromossômicas, como a deleção do 18q, por translocação desequilibrada (NORD, 2009; UNIQUE 2016). Em estudo, translocação balanceada foi identificada em apenas 3% dos pais de pacientes portadores de deleção do 18q (Chromosome 18 Clinical Research Center, 2016).

2 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Devido às diferentes possibilidades de erros genéticos dentro da síndrome 18q, fica evidente, que as manifestações consequentes a essas anomalias são amplamente variáveis. Mesmo dentro de um mesmo tipo de deleção de 18q, pacientes podem apresentar manifestações diferentes, justificando a ampla variedade e intensidade de malformações e características clínicas encontradas na patologia. Dentre as diversas manifestações em diferentes sistemas, podemos destacar:

1- Alimentação e crescimento

64% das crianças tem crescimento linear menor que o esperado para a idade. Sendo que na maioria dos casos este déficit está relacionada a deficiência de GH. Há uma contradição acerca da suplementação de GH, encontrando excelentes

resultados em alguns casos (Chromosome 18 Clinical Research Center, 2016) ou nenhum resultado em outros (LUNGEANU et al., 2016).

A dificuldade no ganho de peso (*failure to thrive*) também é comum e tem sido associada a problemas na mamada, mastigação ou deglutição consequentes a outros distúrbios concomitantes, como hipotonia e doença do refluxo gastroesofágico (Chromosome 18 Clinical Research Center, 2016).

2- Características Craniofaciais

Hipoplasia do terço médio da face, comissuras labiais viradas para baixo (“boca de carpa”), orelhas de implantação baixa e proeminentes, olhos profundos com fissuras palpebrais curtas, fenda labial e/ou palatina e microcefalia (LUNGEANU et al., 2016, UNIQUE, 2016).

3- Características otorrinolaringológicas e audição

Atresia auricular congênita, otite média aguda de repetição, perda auditiva condutiva (mais comum) ou neurosensorial (menos comum) (LUNGEANU et al., 2016, Chromosome 18 Clinical Research Center, 2016).

4- Manifestações neuro-comportamentais

Alterações neurológicas são encontradas em quase todos os pacientes e incluem atraso na mielinização, graus variáveis de déficit cognitivo (i.e. retardo mental), hipotonia, reflexos profundos diminuídos, dificuldade/incapacidade para ler e escrever, graus variáveis de dificuldade na fala, incluindo linguagem verbal e não verbal, déficit nas habilidades motoras finas, nistagmo, tremores distais e epilepsia (em alguns casos, de difícil controle). Alterações comportamentais são vistas em 50% dos pacientes, as principais são hiperatividade, ansiedade, comportamento agressivo e características autistas (Chromosome 18 Clinical Research Center, 2016; UNIQUE, 2016).

5- Alterações tireoideas

Hipotireoidismo é a anormalidade mais comumente encontrada (UNIQUE, 2016).

6- Características osteoarticulares

Comumente são encontrados defeitos congênitos dos pés e mãos, incluindo pé torto congênito, pés menores que o normal com dedos sobrepostos e espaço aumentado entre o 1° e 2° quirodáctilo, pés chatos ou pés com arcos altos, polegares das mãos curtos ou proximalmente posicionados, dedos costumam ser longos e afilados, às vezes com clinodactilia. Além das alterações de extremidades é possível encontrar escoliose ou cifose (UNIQUE, 2016; Chromosome 18 Clinical Research Center, 2016).

7- Alterações cardíacas

Malformações cardíacas ocorrem em 24% dos casos e incluem defeitos nos septos atrial ou ventricular, estenose pulmonar ou ducto arterioso patente (LUNGEANU et al., 2016; NORD, 2009).

8- Alterações urogenitais

As alterações genitais podem ser reconhecidas desde o nascimento, como hipospadia e criptorquidia. A alteração renal mais comum é o refluxo vesicoureteral (Chromosome 18 Clinical Research Center, 2016).

9- Alterações visuais

Estrabismo (mais comum), nistagmo, visão periférica reduzida, coloboma da íris e opacidade da córnea (NORD, 2009; UNIQUE, 2016).

10- Características Imunológicas/alérgicas

É relatado uma deficiência de IgA, em muitos estudos, o que leva a uma fragilidade imunológica nas mucosas e facilita infecções. Uma incidência aumentada de asma, rinite alérgica e dermatite atópica é sugerida por alguns autores (UNIQUE, 2016; Chromosome 18 Clinical Research Center, 2016). No subgrupo dos pacientes com deleções intersticiais proximais do 18q, as características clínicas mais comuns são testa proeminente, hipoplasia do terço médio da face, estrabismo, ptose, fissuras palpebrais curtas e inclinadas para baixo, convulsões, alterações comportamentais e atraso no desenvolvimento (FEENSTRA, et al., 2007, IMATAKA, et al., 2015). Feenstra et al. (2007) compararam manifestações clínicas com análise genômica de 29 pacientes com deleção de 18q e fizeram um breve mapeamento genótipo-fenótipo da doença. Neste estudo, a microcefalia foi relacionada a deleção da banda 18q21.33, baixa estatura foi relacionada as bandas 18q12.1-q12.3, 18q21.32-q21.33 e 18q22.3-q23. Atresia auricular relacionada a 18q22.3-qter. Fenda palatina e labial ligada a alterações das bandas 18q12.1-q12.3 e 18q22.3-23. Erros na banda 18q22.3-q23 relacionam-se a malformações do médio e antepé. A banda 18q22.3-q23 foi apontada como causadora dos defeitos na mielinização, quando deletada, por ser fisiologicamente responsável pela codificação da proteína básica de mielina (MBP). Por fim, erros na banda 18q21.33 foram os mais encontrados nos casos de retardo mental.

3 | RELATO DE CASO

A síndrome de 18q é uma condição rara e, devido às suas ocorrências extremamente baixas, muitas vezes pode ser confundida com outros distúrbios semelhantes. Esta síndrome é causada pela supressão do braço longo terminal do cromossomo 18, resultando em atraso no desenvolvimento, hipotonia, deformidades faciais e cranianas, bem como alterações visuais, auditivas e posturais (IMATAKA et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2006). Uma vez que há uma deleção do gene 18q, há também uma deleção da região 18q23 que codifica a proteína básica de mielina (MBP), um componente importante da mielina no sistema nervoso central, a

baixa produção de MBP causa hipomielinação, que por sua vez é um dos fatores responsáveis do atraso no desenvolvimento (TADA, 2014). A paciente, em questão, M.A.P.B. nascida em 2015, com 39 semanas, por parto normal, com peso de 3.260 kg e altura de 49 cm. Após seu nascimento permaneceu em período de observação por 24 horas, nesse período iniciou episódios de vômito para os quais o médico estendeu o tempo de observação por mais 24 horas, além de solicitar exames para determinar a causa da êmese, sendo diagnosticado e tratado o quadro de doença do refluxo gastroesofágico. Através de um ecocardiograma, foi diagnosticada com uma Comunicação Interatrial (CIA) de 3 mm, recebeu tratamento para a patologia citada e iniciou um monitoramento cardiopediátrico. Após 6 dias do seu nascimento, iniciou terapia medicamentosa com Furosemida e por razões desconhecidas, paciente apresentou um quadro de desidratação profunda, após o ocorrido foi hospitalizada por uma semana em UTI (Unidade de Terapia Intensiva). Durante este período no hospital, perdeu 0,900 kg de peso e apresentou quadro de apatia. Com 7 meses, começou a sentar-se, além disso paciente não apresentava atipias. Quando completou 11 meses de idade, começou a frequentar escola, professora notou um atraso no desenvolvimento e notificou a família. Depois que o pediatra assegurou à família que tal atraso era normal, os cuidadores da criança iniciaram a fisioterapia por conta própria. Depois de mudar de pediatra, foi encaminhada a um neurologista que solicitou uma análise do cromossomo Banda G, o qual revelou um cariótipo de 46, XX, del (18) (q21). Após os resultados do teste, paciente também começou a ter monitoramento geneticista, embora tenha sido revelado depois que era uma mutação esporádica e não uma hereditária. Durante o acompanhamento genético foram solicitados alguns exames a fim de identificar sua genômica nutricional buscando os benefícios potenciais da personalização de prescrições nutricionais baseadas no perfil genético individual da paciente. Os achados significativos o exame foram os seguintes: paciente apresenta um metabolismo para carboidratos lento, acúmulo de gordura subcutânea e abdominal, risco aumentado para resistência à insulina e para hipertensão arterial, sensibilidade ao sódio aumentada, transporte plasmático de vitamina D alterado, redução da conversão de beta-caroteno em vitamina A, concentrações reduzidas de vitaminas E, B6 e B9, transporte de colina alterado, receptor de serotonina alterado, risco para doença celíaca (HLA-DQ7), termogênese reduzida, ciclo circadiano alterado e biogênese mitocondrial alterada. Recentemente paciente foi submetida a alguns exames para avaliação auditiva, os quais identificaram alterações de vias centrais bilateralmente e presença de comprometimento condutivo em orelha direita, diante disso paciente passou a utilizar aparelho de amplificação sonora individual em orelha direita, com melhora significativa em relação a fala e compreensão de comandos. Atualmente paciente não faz uso de nenhum medicamento, além disso continuou com tratamento fisioterápico

e acompanhamento com terapeuta ocupacional. Por ser uma desordem tão rara e as suas semelhanças com outras síndromes, o diagnóstico diferencial é essencial e também importante ter esses casos divulgados para aumentar a conscientização sobre a existência de tal condição. A paciente M.A.P.B. pode ser vista como um exemplo sobre como um diagnóstico precoce pode impactar positivamente no prognóstico da doença.

4 | DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da deleção do cromossomo 18q pode ser feito em diferentes momentos, iniciando pelo período do pré-natal, o mesmo pode ser realizado através de ultrassonografia (com achados que sugerem um distúrbio cromossômico e outras anormalidades do desenvolvimento), também pode ser realizado uma amniocentese e/ou amostragem de vilosidades coriônicas, ambos podem revelar deleção do cromossomo 18 (NORD, 2009). Apesar do diagnóstico poder ser feito no período intrauterino, o mais comum é ser realizado após o nascimento, a investigação diagnóstica deve ser iniciada pela procura de achados clínicos e/ou físicos característicos da síndrome, sendo configurado como padrão ouro a análise cromossômica. O paciente deve ser submetido a avaliação inicial após o diagnóstico, sendo necessário realizar uma avaliação cardiológica, exame ortopédico, avaliação da auditiva, dosagem de hormônios da tireóide, ultrassonografia renal, exame oftalmológico, avaliação do trato geniturinário e avaliação neurológica continuada, todos esses exames de triagem devem ser solicitados a fim de realizar um diagnóstico precoce de manifestações consequentes a síndrome, porém o profissional solicitante não deve limitar-se a esses exames, visto que o quadro clínico pode ser muito diverso e único em cada paciente, pode ser solicitados outros exames (UT HEALTH SAN ANTONIO, 2016).

5 | TRATAMENTO

O tratamento da síndrome 18q deve ser individualizado e direcionado aos sintomas específicos de cada indivíduo. O paciente deve contar com uma equipe multiprofissional habilitada a gerenciar e suprir todas suas necessidades, sempre visando um tratamento integral e individualizado a cada paciente, além disso deve-se realizar o aconselhamento genético dos familiares do paciente (NORD, 2009). Espera-se que a intervenção precoce garanta que os pacientes atinjam sua potencialidade plena.

REFERÊNCIAS

Chromosome 18q- Syndrome. National Organization for Rare Disorders (NORD), Danbury. 2009. Rare Disease Information. Disponível em: <<https://rarediseases.org/rare-diseases/chromosome-18q-syndrome/>>. Acesso em: 01, out. 2019.

18q deletions: from 18q21 and beyond. Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders-UNIQUE, Oxted. 2016. Rare Chromosome & Gene Disorder Guides. Disponível em: <<https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2018/18q%20deletions%20from%2018q21%20and%20beyond%20FTNW.pdf>>. Acesso em: 01 de out. 2019.

Distal 18q- Treatment and Surveillance. UT Health San Antonio- Chromosome 18 Clinical Research Center, San Antonio. 2016. Clinical Management Guides. Disponível em: <<https://drive.google.com/file/d/1O-KP8A6YASq9nrrEF5doGLqeBTHOHuLD/view> >. Acesso em: 01 de out. 2019.

IMATAKA, G. et al. **Del(18)(q12.2q21.1) syndrome: a case report and clinical review of the literature.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 19(17):3241-3245. Set. 2015.

IMATAKA, G. et al. **Genotype–phenotype mapping of chromosome 18q deletions by high-resolution array CGH: An update of the phenotypic map.** American Journal of Medical Genetics Part A. 143A(16): 1858-67. Agost. 2007.

LUNGEANU, A., et al. **18q deletion syndrome – A case report.** Maedica (Buchar). V.5(2). abr. 2010.

OLIVEIRA, L. S., Couceiro, L. S. & Rocha, R. S. B. (2006). **Fisioterapia no desenvolvimento neuropsicomotor da Síndrome 18 Q-: Estudo de um caso.** Fisioterapia em Movimento. 19(4), 63-71.

TADA H., Takanashi, J-i. **MR spectroscopy in 18q- syndrome suggesting other than hypomyelination.** Brain and Development. 2014;36(1):57-60.

SÍNDROME DA MÃO ALIENÍGENA: UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 14/01/2020

Maceió – AL

Paulo José Medeiros de Souza Costa

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

Maceió – AL

Lousane Leonoura Alves Santos

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

Maceió – AL

Lorella Marianne Chiappetta

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

Maceió – AL

Euclides Mauricio Trindade Filho

Professor Doutor do Centro Universitário CESMAC

Maceió – AL

Anie Deomar Dalboni França

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário CESMAC
Maceió – AL

Rafaella Cavalcante Medeiros Sousa

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário CESMAC
Maceió – AL

Júlia Badra Nogueira Alves

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário CESMAC
Maceió – AL

Juliana Felizardo Viana

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário CESMAC
Maceió – AL

Natália Lima Andrade

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário CESMAC
Maceió – AL

Camila Maria Beder Ribeiro Girish Panjwani

Centro Universitário CESMAC
Maceió – AL

Aleska Dias Vanderlei

Centro Universitário CESMAC
Maceió – AL

Morgana Rolemberg de Melo

Centro Universitário CESMAC

RESUMO: A Síndrome da Mão Alienígena (SMA) é caracterizada como distúrbio neurológico autônomo em que não há o reconhecimento de um membro. Os sinais clínicos mais descritos da SMA incluem conflito intermanual, movimento espelhado, sincinesia, reflexo de apreensão, busca impulsiva por objetos e comportamento compulsivo de manipulação de objetos. O diagnóstico geralmente é clínico, mas lança mão de exames de imagem. O seguinte trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética com número de parecer 3.370.913. Este estudo tem como objetivo relatar o caso de uma paciente do

sexo feminino que há mais de dez anos realizou uma craniotomia e apresenta desde então movimentos involuntários. **Discussão:** São relatados na literatura três subtipos de SMA: lesões no corpo caloso, associada ao córtex cingulado ou lesões do córtex pré-frontal medial, e uma variante posterior, que afeta áreas corticais e subcorticais da circulação posterior. Este último é mais raro. Os três subtipos apresentam diferenças nos sintomas manifestados, porém é comum em todos os casos: a percepção estranha do membro e os movimentos involuntários. **Conclusão:** Constantemente novas síndromes são descobertas, porém poucas possuem um diagnóstico preciso. Dessa forma, estudos aprofundados para conhecer os mecanismos que as desencadeiam contribuirão com a descoberta de tratamentos adequados trazendo esperança e melhor qualidade de vida para os pacientes. Assim, é evidente a importância de divulgar para os profissionais da área da saúde o conhecimento dessa síndrome rara, bem como seu mecanismo de ação e suas manifestações.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome da Mão Alienígena; Distúrbio de movimento; Corpo caloso

ALIEN'S HAND SYNDROME: A CASE REPORT

ABSTRACT: Alien Hand Syndrome (SMA) is characterized as an autonomic neurological disorder in which there is no recognition of a limb. The most commonly described clinical signs of SMA include intermanual conflict, mirror movement, synkinesia, gripping reflex, impulsive object seeking, and compulsive object manipulation behavior. The diagnosis is usually clinical, but it uses imaging tests. The following work was approved by the Ethics Committee with opinion number 3,370,913. This study aims to report the case of a female patient who had a craniotomy for over ten years and has involuntary movements since then. **Discussion:** Three subtypes of SMA are reported in the literature: lesions on the corpus callosum associated with the cingulate cortex or lesions of the medial prefrontal cortex, and a posterior variant that affects cortical and subcortical areas of the posterior circulation. The latter is rarer. The three subtypes present differences in manifested symptoms, but are common in all cases: strange limb perception and involuntary movements. **Conclusion:** Constantly new syndromes are discovered, but few have an accurate diagnosis. Thus, in-depth studies to know the mechanisms that trigger them will contribute to the discovery of appropriate treatments bringing hope and better life quality for patients. Hence, it is evident the importance of disclosing to health professionals the knowledge of this rare syndrome, as well as its mechanism of action and its manifestations.

KEYWORDS: Alien Hand Syndrome; Movement disorder; Corpus callosum

1 | INTRODUÇÃO

A Síndrome da Mão Alienígena (SMA), também denominada de Síndrome da Mão Alheia, é uma síndrome clínica rara e ainda pouco estudada pela comunidade

científica. Sua primeira descrição na literatura foi em 1908 por Kurt Goldstein que a definiu como um tipo de apraxia e de sensação estranha entre o paciente e sua própria mão.

A SMA é caracterizada como um distúrbio neurológico motor autônomo, através de uma desconexão inter-hemisférica, no entanto os mecanismos neurais envolvidos ainda são controversos. A síndrome não está associada a uma etiologia determinada, são movimentos sem finalidades e facilmente diferenciáveis dos movimentos coreicos e atetóticos. A patologia é definida por o não reconhecimento do membro afetado, no qual age de forma involuntária, sem controle e comumente relatado pelos pacientes como se possuísse “vida própria”.

O comportamento da SMA varia de acordo com a topografia anatômica e na literatura são descritos principalmente três subtipos: 1) envolvendo lesões no corpo caloso, o qual é mais comum existir o conflito intermanual; 2) associada ao córtex cingulado ou lesões do córtex pré-frontal medial, onde geralmente caracteriza-se por apreensão reflexa e 3) uma variante posterior, que afeta áreas corticais e subcorticais da circulação posterior, este último sendo um subtipo ainda mais raro. Apesar de cada subtipo apresentar peculiaridades nos sintomas manifestados, em todos os casos a percepção estranha do membro e os movimentos involuntários são caracterizados.

O subtipo mais freqüente acontece na maior comissura cerebral, o corpo caloso. Esta estrutura conecta os dois hemisférios cerebrais e consiste de substância branca compacta composta de fibras nervosas transversalmente. Divide-se em quatro partes seguindo o plano crânio-caudal: rostro, joelho, corpo e esplênio; além de uma subdivisão em sete partes. Estabeleceu-se que as regiões mais anteriores e médias tem função de sensibilidade e motricidade, já as funções relacionadas à visão e à audição estão nas regiões médio-posteriores. Na embriogênese o corpo caloso adquire a forma adulta na 17^a semana gestacional quando a placa comissural já está formada, pois sem essa placa não existirá a decussação das fibras, acarretando em agenesia total primária do corpo caloso.

Comumente aos subtipos, seus sinais clínicos incluem conflito intermanual, movimento espelhado, sincinesia, reflexo de preensão, busca impulsiva por objetos e comportamento compulsivo de manipulação de objetos.

O membro afetado mais afetado geralmente é a mão, mas também foram descritos na literatura o envolvimento de membros inferiores. Outros déficits neurológicos podem estar associados, como diminuição motora, hesitação na fala e apraxia. As causas mais comuns incluem derrames nas artérias cerebrais anteriores, tumores na linha média e doenças neurodegenerativas.

O diagnóstico é essencialmente clínico, mas se tornam imprescindíveis exames de imagens neurológicas para identificar a localização da lesão cerebral e para

estudos mais aprofundados sobre a doença.

Quanto ao seu prognóstico, a SMA de origem em lesões focais agudas proporciona uma melhora do quadro dentro de um ano, já a com lesões cerebrais crônicas e degenerativas persiste até o fim da vida. Por ser uma condição rara e com poucos casos relatados na literatura é pouco estudada pelo meio científico e ainda é desconhecida por grande parte dos profissionais de saúde. Dessa forma, seu diagnóstico e terapêutica são diretamente afetados e prejudicam significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Dessa forma, o presente estudo visa relatar o caso de uma paciente portadora da síndrome da mão alienígena após uma craniotomia na cidade de Maceió, Alagoas.

2 | RELATO DE CASO

Paciente A.L.S.S., sexo feminino, 33 anos, destra, solteira, com formação superior em Serviço Social, natural de São Miguel dos Campos, Alagoas e sem comorbidades prévias. Relata que em 2007 iniciou quadro de edema em membro inferior direito e que em 2008 evoluiu com cefaléias de forte intensidade no lado esquerdo, parestesia do braço direito e disartria. Refere que realizou uma Ressonância Magnética do encéfalo que acusou um meningioma do lado esquerdo condicionando compressão e deslocamento inferior do corpo caloso assim como o corpo do ventrículo lateral ipsilateral. No decorrente ano realizou uma craniotomia frontoparietal esquerda sem intercorrências. Após a alta, apresentou hemiparesia e movimentos involuntários em membro superior direito (abdução do braço, semiflexão do antebraço e flexão dos dedos em posição sustentada no espaço).

A paciente procurou o Centro de Reabilitação do PAM Salgadinho - AL e deu início ao acompanhamento com fisiatra e reabilitação multiprofissional.

3 | DISCUSSÃO

Embora não exista ainda um método elegante de perscrutar os mecanismos nervosos da geração da consciência é possível traçarmos algumas hipóteses a partir dos estudos de pacientes que sobreviveram a lesões traumáticas neurológicas e a lesões provocadas pelos médicos com propósitos terapêuticos. A literatura médica é rica de casos clássicos de pacientes que sobreviveram a lesões neurológicas, especialmente bem definidas, e desenvolveram alterações específicas do comportamento. Da mesma forma existe histórico de ablações neurológicas cirúrgicas empreendidas pelos médicos que visavam corrigir um quadro clínico específico que resultaram em desastres na vida pessoal dos pacientes, mas que redundaram em

contribuições históricas fundamentais para o entendimento do funcionamento do sistema nervoso.

Desde os anos 40, pacientes epiléticos com crises resistentes à medicação têm sido submetidos à cirurgia de secção do corpo caloso. A calosotomia é eficiente em mais de 70% dos casos com excelentes resultados em crises tônicas, atônicas, tônico-clônicas generalizadas e frontais com bissincronia secundária. Como resultado, as crises diminuem em frequência e, quando surgem, ficam limitadas a uma metade do corpo sem perda da consciência.

No entanto, desde as primeiras cirurgias, alguns pacientes começaram a apresentar um comportamento estranho que, no entanto, ajudou na formulação de uma teoria científica da consciência. Este comportamento estranho ficou conhecido como síndrome da desconexão hemisférica, mas já havia sido relatada na literatura científica como síndrome da mão alienígena.

Os pacientes com esta síndrome apresentavam atividades motoras simples ou complexas da mão esquerda que estavam sem seu controle volicional. A mão esquerda fazia movimentos independentes ao propósito e que muitas vezes eram opostos à vontade do indivíduo. Os indivíduos tinham a percepção consciente de que a mão esquerda estava atuando sem seu controle consciente o que lhes conferiam uma sensação angustiante de estranheza. A mão esquerda chegava às vezes a machucar o rosto dos pacientes ou tentar impedir que a mão direita realizasse um ação proposital. Este comportamento deixava bem claro que o hemisfério direito, controlador dos movimentos da mão esquerda, estava atuando por conta própria sem a influência do hemisfério esquerdo e, sobretudo, sem a influência do "eu" consciente do indivíduo.

Para esclarecer este comportamento alguns pacientes foram colocados sentados diante de uma mesa com uma tela dividida em duas metades: direita e esquerda. Nestas telas eram apresentadas durante alguns milissegundos, uma palavra ou uma imagem em cada metade, assegurando que as informações apresentadas em cada metade fossem enviadas apenas a um hemisfério. Assim, quando uma imagem era projetada na metade direita da tela esta informação era conduzida, em função da decussação das vias visuais, apenas para o hemisfério esquerdo e quando a imagem era projetada na metade esquerda da tela a informação era conduzida para o hemisfério direito.

A mesa de estudo possuía ainda uma espécie de gaveta, também dividida em dois compartimentos, onde eram colocados objetos aos quais os pacientes tinham acesso apenas através das mãos. Quando aparecia na metade direita da tela uma palavra ou um objeto, o paciente prontamente pronunciava a palavra ou o nome do objeto. A informação era conduzida para o hemisfério esquerdo que conscientemente respondia a pergunta. No entanto, quando a palavra ou o objeto era apresentado

na metade esquerda, o indivíduo ficava calado e, quando instado a responder pelo pesquisador, pronunciava uma palavra ao acaso nunca acertando o nome real da palavra ou do objeto apresentado.

Quando uma palavra ou imagem carregada de conteúdo emocional era apresentada na metade esquerda da tela os pacientes continuavam sem identificar a palavra ou o objeto, no entanto, ficavam emocionalmente perturbados. Inicialmente os pesquisadores imaginavam que a falta de resposta pelos pacientes era fruto da incapacidade deles em utilizar a maquinaria da fala localizada no hemisfério esquerdo a qual o hemisfério direito não teria acesso por causa do corte das fibras do corpo caloso. No entanto, quando os pacientes eram questionados sobre o que havia sido projetado eles diziam que não sabiam, pois não tinham visto nada. Por outro lado, quando a imagem projetada era de um objeto igual ao que havia na gaveta do lado esquerdo, o indivíduo prontamente, mesmo involuntariamente, segurava o objeto com a mão esquerda e o apresentava.

Estes resultados mostraram que a ausência de resposta sobre as informações que chegavam ao hemisfério direito não era simplesmente porque os indivíduos não conseguiam falar através do hemisfério direito. A questão era que o indivíduo, ou seja, o seu “eu” consciente não teve acesso à informação. Por outro lado, a resposta deixa claro que o hemisfério direito teria uma consciência própria, capaz de interpretar um estímulo e elaborar uma resposta adequada embora esta resposta fosse geralmente de pequena complexidade. Esta consciência por não ter acesso ao instrumental da linguagem, localizada no hemisfério esquerdo, ficava impossibilitada de falar, mas, respondia prontamente utilizando-se de outras formas de comunicação.

Alguns pacientes, no entanto, eram capazes de fazer pequenas associações utilizando este hemisfério direito. Por exemplo, quando apresentado ao hemisfério direito a imagem de uma paisagem com neve, alguns pacientes escolhiam com a mão esquerda uma pá mostrando que ele havia reconhecido a imagem e escolhido um objeto que tivesse uma relação com a imagem, no caso a pá que era utilizada para fazer a retirada da neve.

Estes resultados, portanto, deixam bem claro que nós possuímos duas mentes independentes: uma localizada no hemisfério esquerdo e outra localizada no hemisfério direito. A primeira nos permite acesso consciente e é a responsável pelo que nós somos, ou seja, representa o “eu consciente” ou, utilizando o conceito freudiano, representa o nosso ego. A outra é normalmente inacessível conscientemente, representa um eu obscurecido, desconhecido ou o “eu inconsciente” que representaria o id proposto por Freud. Do ponto de vista anatômico fica bem claro que o “eu consciente” estaria localizado no hemisfério esquerdo enquanto que o “eu inconsciente” estaria localizado no hemisfério direito. No entanto, em quais regiões especificamente dos dois hemisférios estariam localizadas estas duas mentes?

A área heteromodal têmporo-occipito-parietal (TOP) localizada nos giros angular e supra-marginal parece ser uma área fundamental no processo de construção da mente. A área TOP do hemisfério esquerdo fica localizada na confluência de áreas sensoriais importantes para o processo de unidade conceitual. A área TOP do hemisfério esquerdo é uma região aglutinadora das informações provenientes das áreas sensoriais olfativas, gustativas, somestésicas, auditivas e visuais sendo capaz de unificar as informações em um conceito único.

A área TOP do hemisfério esquerdo é responsável pela capacidade que nós temos de entender o significado da linguagem. As informações sonoras captadas pelas nossas orelhas são conduzidas até a área auditiva primária. Daí as informações sonoras de natureza linguísticas são enviadas até a área de Wernicke, que é parte da área auditiva secundária, onde as informações são transformadas em traços, capazes de serem interpretados semanticamente pela área TOP. Portanto, a área TOP do hemisfério esquerdo é que nos permite reconhecer o significado das palavras e nos permite entender a fala. A fala, por sua vez, é elemento base do pensamento.

Desta maneira, faz sentido imaginarmos que a área TOP do hemisfério esquerdo, é a estrutura central no módulo nervoso responsável pela consciência. Poderíamos então dizer, tomando emprestados os conceitos emitidos por Freud, que o nosso ego é estruturado organicamente na área TOP do hemisfério esquerdo. Vale ressaltar que estamos utilizando unidades conceituais de Freud, mas, isto não quer dizer defendendo ou corroborando qualquer interpretação da mente advinda da psicanálise. Por outro lado, nós sabemos que existe uma área TOP correspondente no hemisfério direito. Esta área embora menor e menos desenvolvida, também é uma área heteromodal e, portanto, está conectada com as áreas sensoriais correspondentes do hemisfério direito.

Assim, poderíamos afirmar que nós temos uma outra mente, isto é, um outro eu localizado na área TOP do hemisfério direito. Esta hipótese parece inicialmente despropositada, uma vez que nós temos uma percepção unitária da nossa mente. Nós não nos sentimos duplos, a nossa mente nos proporciona ter uma história única e, portanto, fazemos um conceito único de nós mesmos. Mas, se é assim, o que acontece com a área TOP do hemisfério direito? Será que ela sofreu um processo de degeneração ou ficou atrofiada? Será que a sua capacidade de gerar uma mente foi substituída plasticamente por outras funções? Parece-nos que este não é o caso. O que provavelmente acontece durante o nosso amadurecimento é uma assimetria no desenvolvimento destas duas áreas motivadas pelos processos de aquisição e desenvolvimento da linguagem que é fundamental no desenvolvimento cognitivo, associado a um bloqueio fisiológico obtido durante a evolução.

No caso apresentado, o tumor no lado esquerdo invadindo o corpo caloso resultou em SMA no braço e na mão direita da paciente. Omovimento involuntário

continua sendo recorrente desde o pós-operatório, apesar dos sintomas diminuírem em 68% dos pacientes, além da sensação de estranheza do membro e do conflito intermanual.

O diagnóstico é essencialmente clínico, com anamnese e exame físico e neurológico, além de uma minuciosa investigação nos movimentos que não demonstram ter relação com a vontade do paciente. Mas tornam-se indispensáveis imagens neurológicas para identificar a localização da lesão cerebral e o tipo de SMA. Exames como a tomografia computadorizada, ressonância magnética e a eletrencefalografia (EEG) são instrumentos fundamentais para o estudo e maior compreensão dessa patologia.

4 | CONCLUSÃO

Constantemente novas síndromes são descobertas, porém poucas possuem um diagnóstico preciso. Atualmente ainda existem poucos relatos e pesquisas a respeito dessa doença. Dessa forma, fica evidente a importância de divulgar aos profissionais de saúde o conhecimento dessa síndrome rara, bem como seu mecanismo de ação e suas manifestações. Sendo assim, é preciso incentivar e contribuir com a comunidade científica na pesquisa e descoberta de tratamentos adequados para essa patologia a fim de proporcionar esperança e melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ALFARO, A. et al. **When playing is a problem: An atypical case of alien hand syndrome in a Professional pianist.** Case report article Front. Hum. Neurosci., 24 April 2017 .

CARRILHO, P. E. M. et al. **Involuntary hand levitation associated with parietal damage.** Arq. Neuropsiquiatr 2001;59(3-A):521-525.

GAO, X. et al. **Alien hand syndrome following corpus callosum infarction: A case report and review of the literature.** Experimental and therapeutic medicine 12: 2129-2135, 2016, China. DOI: 10.3892/etm.2016.3608.

JOSEPH, R. **The Right Brain and the Unconscious: Discovering the Stranger within.** Plenum Press, Michigan, 1992.

KIKKERT, M. A.; RIBBERS, G. M.; KOUDSTAAL, P. J. **Alien hand syndrome in stroke: a report of 2 cases and review of the literature.** Arch Phys Med. Reabilitação. 2006; 87 (5): 728-732. 10.1016 / j.apmr.2006.02.002

GAZZANIGA, M. S.; IVRY, R. B.; MANGUN, G. R. **Neurociência Cognitiva. A Biologia da Mente.** Artmed, 2006.

MONTANDON, C. et al. **Disgenesia do corpo caloso e más-formações associadas: achados de**

tomografia computadorizada e ressonância magnética. Radiol Bras 2003;36(5): 311-316.

MOTA, N. B.; RIBEIRO, S. T. G. **Comparação entre sonhos e psicose: do processamento de memórias aos déficits cognitivos.** Neurobiologia. 2011, 74:(3-4), 161-172.

OLIVEIRA, N. G.; FARJE, L. A. D. F. **A síndrome da mão alienígena.** 4ª Jornada Científica e Tecnológica. 2015. Botucatu, SP.

OLSZEWSKA, D. A. et al. **A Wolf in Sheep's Clothing: An "Alien Leg" in Corticobasal Syndrome.** Tremor and Other Hyperkinetic Movements, USA, 2017.

QURESHI, I. A. et al. **Case Report: 84 year-old woman with alien hand syndrome.** F1000Research 2016, 5:1564 Last updated: 09 DEC 2016.

SARVA, H.; DEIK, A.; SEVERT, W. L. **Pathophysiology and Treatment of Alien Hand Syndrome.** Tremor and Other Hyperkinetic Movements. USA, 2014; 4: 241. doi: 10.7916 / D8VX0F48.

SOLMS, M. **Dreaming and REM sleep are controlled by diferente brain mecanismo.** Behavioral and Brain Sciences. 2000, 23, 793-1121.

VIANA, C. A. P. et al. **Síndrome da Mão Alienígena após infarto no território da artéria cerebral posterior.** São Paulo: RevNeurocienc 2008;16/3: 215-219.

YUAN, J. L. et al. **Infarto agudo do corpo caloso que se apresenta como síndrome da mão alienígena: evidência de imagem ponderada por difusão e angiografia por ressonância magnética.** BMC Neurol . 2011; 11: 142. Publicado 2011 nov 9. doi: 10.1186 / 1471-2377-11-142.

ZICARELLI, C. A. M. et al. **Síndrome da mão alienígena.** Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria. 2015 Jan/Abr;19(1):39-48.

ZICARELLI, C. A. M. et al. **Síndromes do Corpo Caloso. Revisão da Literatura.** J BrasNeurocirurg25 (2): 121 - 126, 2014.

SCARONE, S. et al. **The Dream as a model for Psychosis: An Experimental Approach Using Bizarreness as a Cognitive Marker.** Schizophrenia Bulletin. 34(3): 515-522, 2007.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER ACOMPANHADA DE ALOPECIA: UMA NOVA APRESENTAÇÃO CLÍNICA?

Data de aceite: 14/01/2020

Márcio Alves da Cruz Júnior

Discente do Curso de Graduação em Medicina da
Universidade de Marília – Unimar
Marília – São Paulo – Brasil

Raissa Poletto Maluf

Discente do Curso de Graduação em Medicina da
Universidade de Marília – Unimar
Marília – São Paulo – Brasil

Jeferson Santiago

Docente do Curso de Graduação em Medicina da
Universidade de Marília – Unimar
Marília – São Paulo – Brasil

Heron Fernando de Sousa Gonzaga

Coordenador do Curso de Medicina da
Universidade de Marília – Unimar
Marília – São Paulo – Brasil

RESUMO: A Síndrome de Sturge-Weber (SSW) é a terceira patologia mais comum de um grupo heterogêneo de síndromes neurocutâneas marcadas pela presença de forte carga genética, com angiomas envolvendo a pele da face e leptomeninges, e glaucoma associado a anormalidades vasculares oculares. O presente relato de caso, trata de um paciente do sexo masculino, 39 anos, branco, natural do estado da Bahia, que desde os 2 anos de idade apresenta crises convulsivas de difícil controle,

diagnosticado com SSW após realização de neuroimagem há 2 anos, porém sem apresentar nevo flamíneo ou alterações oculares, mas com a presença de área de alopecia na região fronto-parietal direita de aproximadamente 5cms de diâmetro. À busca na literatura de dados relacionados a etiopatogenia da SSW e aos casos de síndromes neurocutâneas associadas a alopecia, presume-se que o angioma de leptomeninges, típico da SSW, esteja relacionado a gênese da alopecia. Frente à apresentação rara, procurou-se através deste relatar uma possível nova forma clínica da SSW. **PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Sturge-Weber. Alopecia. Angiomatose.

STURGE-WEBER SYNDROME ACCOMPANIED BY ALOPECIA: A NEW CLINICAL PRESENTATION?

ABSTRACT: Sturge-Weber Syndrome (SWS) is the third most common pathology of a heterogeneous group of neurocutaneous syndromes characterized by the presence of a strong genetic load, with angiomas involving the facial skin and leptomeninges, and glaucoma associated with ocular vascular abnormalities. The present case report deals with a 39-year-old male, white, from Bahia, who, since 2 years of age, had convulsive seizures of difficult control, diagnosed with SWS after neuroimaging 2

years ago, but without nevus flamineus or ocular changes, but with the presence of alopecia area in the right fronto-parietal region of approximately 5 cm in diameter. The search in the literature of data related to the pathogenesis of SWS and to the cases of neurocutaneous syndromes associated with alopecia, is presumed that the leptomeninges angioma, typical of SWS, is related to the genesis of alopecia. In view of the rare presentation, we attempted to report a possible new clinical form of SWS.

KEYWORDS: Sturge-Weber Syndrome. Alopecia. Angiomatosis.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sturge-Weber (SSW) é a terceira patologia mais comum de um grupo heterogêneo de síndromes neurocutâneas marcadas pela presença de forte carga genética, com manifestações de alterações neurológicas e tegumentares^{1,2,3}. Dentre elas incluímos a Neurofibromatose, a Síndrome de Klippel-Trenaunay, a Esclerose tuberosa e a Síndrome de von Hippel-Lindau².

A SSW, também denominada de angiomatose encefalotrigeminal, é uma condição que inclui angiomas envolvendo a pele da face e leptomeninges, e glaucoma associado a anormalidades vasculares oculares^{1,2,3}. Há variações na literatura que classificam a síndrome em 3 ou 4 tipos, sendo que a apresentação clínica mais recorrente é nevo flamíneo, chamado de mancha vinho do porto, além de alterações neurológicas causadas pelo angioma leptomeníngeo que cursam com crises convulsivas, atrofia de regiões cerebrais e déficits cognitivos^{1,2}.

A incidência da SSW não está totalmente esclarecida, sendo estimado em 1 a 20 000 até 50 000 nascidos vivos^{2,3}. Tal qual, a etiologia da SSW é foco de grandes estudos, ao passo que as últimas pesquisas mostram uma relação da doença com mutações em mosaico somático no gene GNAQ, localizado no braço longo do cromossomo 9^{2,3}.

O presente relato de caso, trata de um paciente do sexo masculino, 39 anos, branco, baiano, que desde os 2 anos de idade apresenta crises convulsivas de difícil controle, diagnosticado com SSW após realização de neuroimagem há 2 anos, porém sem apresentar nevo flamíneo ou alterações oculares, mas com a presença de área de alopecia associada ao angioma de leptomeninges.

Frente à apresentação rara, procurou-se através deste relatar uma possível nova forma clínica da SSW associada à alopecia, sob a perspectiva de conhecimento, diagnóstico e intervenção frente a patologia.

RELATO DE CASO

G. C. S., 39 anos, sexo masculino, solteiro, branco, ensino fundamental incompleto, procedente do interior da Bahia e residente no interior de São Paulo, aos

2 anos de idade iniciou episódios de crises epiléticas recorrentes, caracterizadas por paresia progressiva em todo o dimidio esquerdo evoluindo para movimentos tonico-clônicos com generalização secundária. Passou a fazer uso de Fenobarbital 100mg ao dia (que se estendeu até o início da vida adulta) sob orientação médica mantendo cerca de 5 episódios por mês com duração de até 20 minutos.

Aos 17 anos mudou-se para o interior de São Paulo, e aos 20 anos teve sua primeira consulta com neurologista. Na época realizou eletroencefalograma que registrou atividade cerebral normal, mantendo-se o tratamento com Fenobarbital

Logo após os 2 anos de acompanhamento, voltou para a Bahia perdendo seguimento. Retornou ao interior de São Paulo, e há um ano foi reencaminhado ao Neurologista devido persistência do quadro.

Na avaliação inicial foram descartados antecedentes mórbidos que pudessem justificar o quadro, tanto na vida fetal quanto após o nascimento do paciente e durante toda a sua vida até a presente data.

Ao exame físico foi identificada hipoestesia tátil em dimidio esquerdo além de ser observada área de alopecia na região fronto-parietal direita de aproximadamente 10 cm de diâmetro.



Fig. 1: Imagem paciente evidenciando área de alopecia e ausência de nevo flamíneo.

Solicitaram-se exames complementares: hemograma (dentro dos parâmetros de normalidade), exame oftálmico com PIO de 12 mmHg em ambos os olhos e

aumento do calibre e tortuosidade dos vasos sanguíneos, eletroencefalograma com atividade elétrica cerebral em repouso normal e ressonância magnética de crânio (RM) que evidenciou (1) Área de perda tecidual circundada por gliose comprometendo o polo temporal direito. (2) Redução volumétrica da substância branca associada a calcificação cortical e distorção arquitetural comprometendo parcialmente o restante do hemisfério cerebral direito, com retração e desvio das estruturas da linha média para a direita em cerca de 1 cm. (3) Dilatação do ventrículo lateral direito, sem sinais de transudato líquórico, e espessamento ósseo do assoalho da fossa craniana anterior à direita, de aspecto compensatório. (4) Imagem linear cortical com marcado hipossinal na sequência T2, devendo corresponder a calcificação cortical, associado a impregnação justacortical pelo gadolínio comprometendo parcialmente o hemisfério cerebral direito, devendo corresponder a estruturas vasculares justapiais. (5) Restante do parênquima encefálico apresentando forma e características de sinal normais.

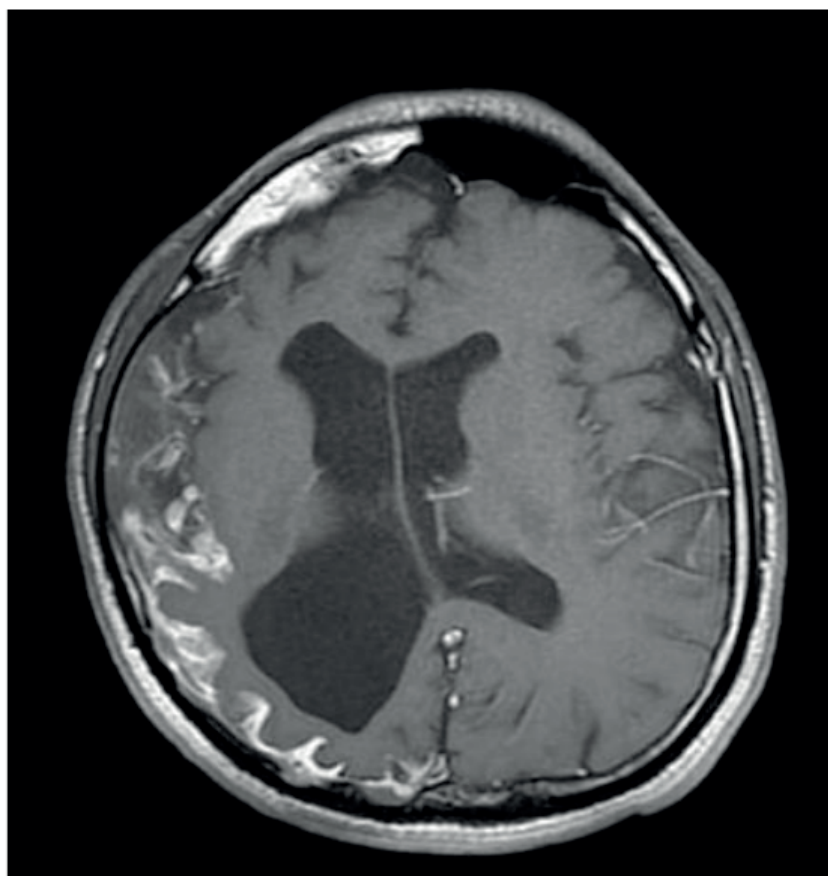


Fig. 2: Corte Transversal RM crânio.

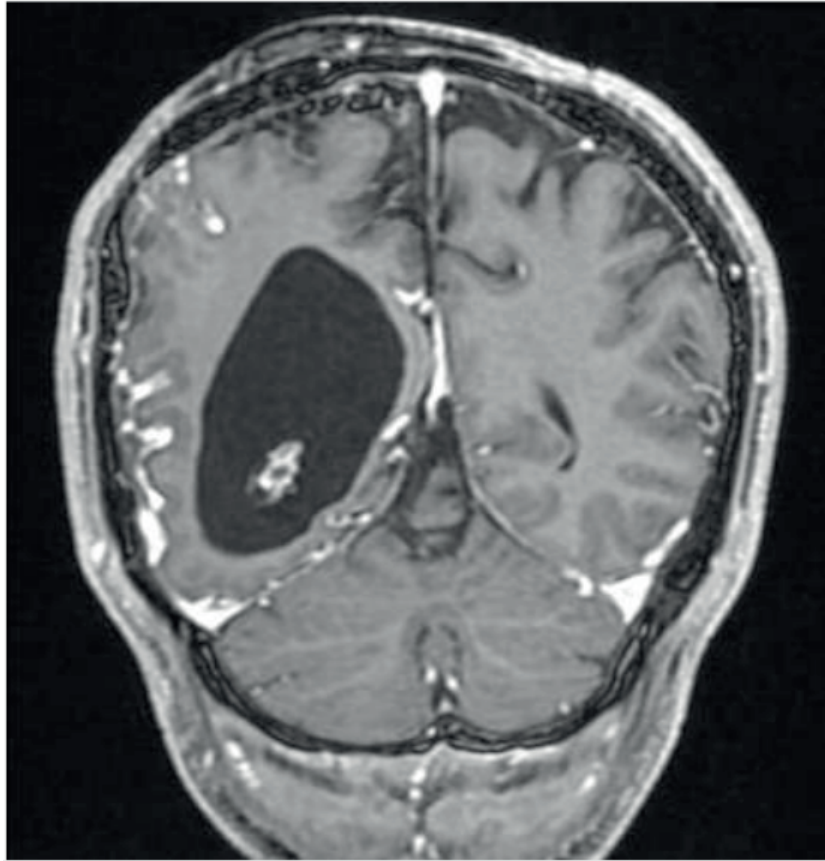


Fig. 3: Corte Coronal RM crânio.

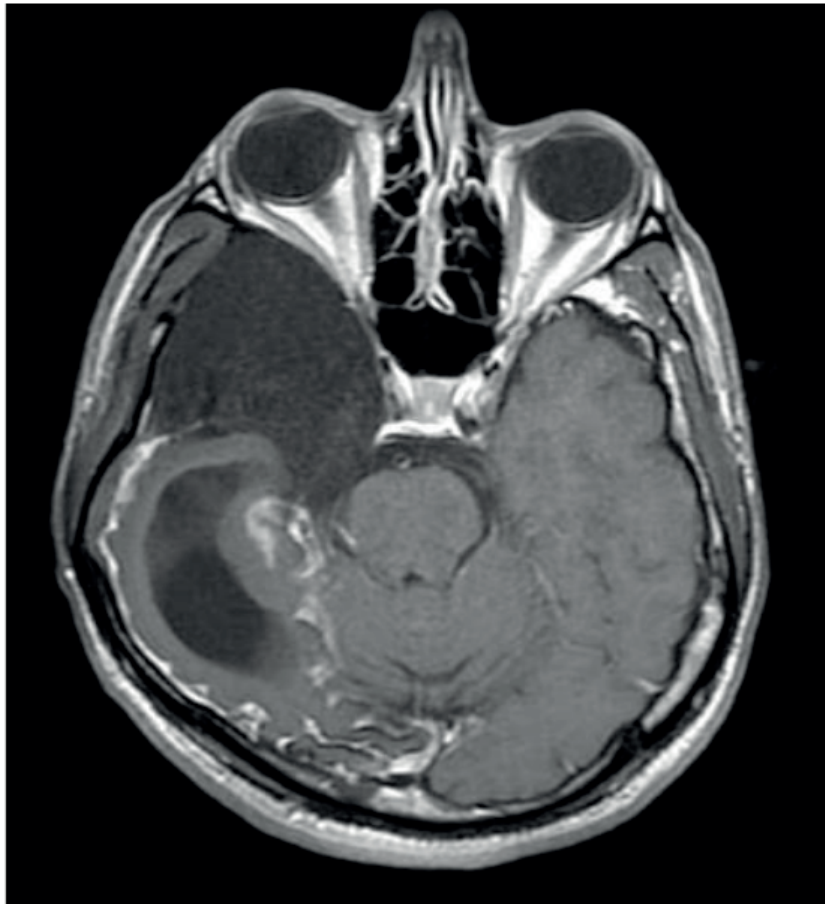


Fig. 4: Corte Transversal RM crânio.

O conjunto de achados descritos acima sugere o diagnóstico de Síndrome de

Sturge-Weber.

Atualmente o paciente está em uso de Ácido Valpróico de 2500mg/dia, com redução das crises para 1-2 crises/mês, com duração menor que 10 minutos, com as mesmas características descritas acima.

O paciente segue em acompanhamento regular com especialista, com ajuste de anticonvulsivante para melhor controle do quadro.

DISCUSSÃO

O conhecimento sobre a Síndrome de Sturge-Weber (SSW) é de interesse do médico generalista e do neurologista principalmente, visto que uma de suas principais características envolve a presença de crises convulsivas frequentes e refratárias. Este fato associado ao nevo flamíneo (ou mancha vinhosa), na maioria dos casos, leva ao diagnóstico mais rapidamente.

Tratando-se da etiopatogenia, as últimas investigações revelaram como principal causa para a SSW mutações em mosaico somático no gene GNAQ^{1,2,3,4,5}. Há evidências de que as células endoteliais em malformações capilares são enriquecidas para mutações no GNAQ e são provavelmente responsáveis pela fisiopatologia das malformações capilares^{1,4,5}. O gene GNAQ codifica a subunidade alfa (Gαq) da proteína G responsável pela ligação dos receptores acoplados a proteína G e a ativação da fosfolipase C¹. Além disso, encontramos um aminoácido na posição 183 na Gαq conservado na bolsa de ligação a GTP^{1,4}. Uma mutação nessa posição diminui a função da GTPase e a consequente ativação das vias efetoras a jusante faz com que ocorra uma modificação na sinalização normal para o desenvolvimento e função dos vasos sanguíneos¹.

Assim sendo, haveria uma persistência de um plexo vascular ao redor da porção cefálica do tubo neural – que se desenvolve entre a quarta e a oitava semana de vida intrauterina, e que sofre regressão durante a nona semana – do qual, parte-se do entendimento de que nesse período a vesícula óptica e o córtex visual do lobo occipital estão anatomicamente próximos, permitindo a prevalência da associação do nevo flamíneo com o hemangioma coróide e o envolvimento do lobo occipital. Uma falha do desenvolvimento das veias corticais superficiais daria suporte para a ocorrência do evento, e assim, o déficit na drenagem superficial venosa desviaria o sangue para as meninges em desenvolvimento, ocorrendo a formação de canais vasculares anormais, originando a angiomatose leptomenígea⁶.

A angiomatose encefalotrigeminal apresenta manifestações neurológicas, cutâneas, oculares e orais, que podem ou não estar associadas, permitindo a classificação em três tipos classicamente: (1) aparecimento de angioma facial e leptomenígea, com ou sem glaucoma – forma clássica da SSW, (2) presença

de angioma facial sem comprometimento cerebral, com ou sem glaucoma, e (3) relacionado a presença de angioma leptomeníngeo isolado, geralmente sem glaucoma – condição rara^{2,7,8}. Alguns autores ainda citam uma quarta forma de apresentação, que consiste em angioma facial e de leptomeninges, com ou sem glaucoma, associado a manifestações sistêmicas como esclerose tuberosa².

O curioso sobre o caso relatado, é o surgimento da área de alopecia proeminente na região fronto-parietal mais voltado para linha medial do hemicrânio direito sem o aparecimento da mancha vinhosa e alterações oculares indicativas de SSW.

À revisão da literatura encontramos um caso de alopecia associada ao angioma de leptomeninges, em que Okada et al. relatam o caso de um lactente de 5 dias do sexo masculino, que apresentava lesões papulosas ao redor do olho direito, associada a alopecia ipsilateral das regiões frontal e parietal, e angioma leptomeníngeo, sem nevo flamíneo⁹. Ao exame histopatológico da área de alopecia foi demonstrado grande número de folículos pilosos imaturos sem achados de aplasia cútis⁹. Apesar de no exame de ressonância magnética revelar o angioma de leptomeninges, não foi encontrado nevo típico da SSW nem anormalidades oculares frequentemente presentes na síndrome, fatos que fizeram os autores concordarem na hipótese de uma nova síndrome neurocutânea previamente desconhecida, que se expressa com nevo do folículo piloso e alopecia congênita acompanhada de angioma de leptomeninges⁹.

Embora outras investigações e observações sejam necessárias, os achados de imagem sugestivos de SSW juntamente com a clínica do caso relatado, faz com que acreditamos que nosso caso possa representar uma nova forma de apresentação da SSW nunca antes relatada.

CONCLUSÃO

Os achados clínicos e de neuroimagem do caso, vide busca na literatura de dados relacionados a etiopatogenia da SSW e aos casos de síndromes neurocutâneas associadas a alopecia, permite-nos correlacionar o angioma de leptomeninges da SSW à alopecia, de modo que acreditamos que nosso caso possa representar uma nova forma de apresentação clínica da SSW previamente desconhecida ou não relatada na literatura médica.

REFERÊNCIAS

- 1.0 PINTO, A.; SAHIN, M.; PEARL, P. L. **Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome**. F1000Research, v. 18, n.5, mar. 2016.
- 2.0 MANTELLI, F. et al. **Ocular manifestations of Sturge–Weber syndrome: pathogenesis,**

diagnosis, and management. Clin Ophthalmol, v. 10, 2016. p. 871-878.

3.0 SINGH, A. K.; DULEBOHN, S. C. **Sturge-Weber Syndrome.** Updated 2019. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Oct. 2017-2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459163/>>. Acesso em: 20 abr. 2018.

4.0 HILDEBRAND, M. S. et al. **Somatic GNAQ mutation in the forme fruste of Sturge-Weber syndrome.** e.236 Neurol Genet, v. 4, n. 3. 2018.

5.0 SHIRLEY, M. D. et al. **Sturge-Weber Syndrome and Port-Wine Stains Caused by Somatic Mutation in GNAQ.** N Engl J Med. v. 368, n. 21. maio 2013. p. 1971-1979.

6.0 GOMES, A. C. A.; SILVA, E. D. O.; ALBERT, D. G. M. **Síndrome de Sturge-Weber: Relato de Caso Clínico.** Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. v. 4, n. 1. 2004. p. 47-52.

7.0 SUDARSANAM, A.; ARDERN-HOLMES, S. L. **Sturge-Weber syndrome: from the past to the presente.** Eur J Paediatr Neurol. v. 18, n. 3. Maio 2014. p. 257-266.

8.0 DILBER, C. et al. **Sturge-Weber syndrome involved frontoparietal region without facial nevus.** Pediatric Neurology. v. 26, n. 5. maio 2002. p. 387-390.

9.0 OKADA, Y. et al. **Leptomeningeal angiomas accompanied by hair follicle nevus.** Childs Nerv Syst. v. 14, n. 4-5. 1998. p. 218-221.

SURGICAL MANAGEMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS COMPLICATED BY SUBARACHNOID HEMORRHAGE: CASE REPORT

Data de aceite: 14/01/2020

Rônney Pinto Lopes

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP

Natalia Trombini Mendes

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP

Lohana Santana Almeida da Silva

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP

Luiza Ramos de Freitas

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP

Moisés Antonio de Oliveira

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP

Paulo Diego Santos Silva

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP

Francisco Tomaz Meneses de Oliveira

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
São Paulo – SP

Rubens José Gagliardi

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
São Paulo – SP

ABSTRACT: A 25-year-old male, previously submitted to Ross procedure, presented to the hospital with a history of 3 months progressing edema in lower limbs associated with fever. Transthoracic echocardiography revealed aortic and pulmonary regurgitation, associated with multiple vegetations. The diagnosis of infective endocarditis (IE) was established after hemocultures were positive for *Enterococcus spp.* and the appropriate treatment with antibiotics was established. On the 5th day of admission, the patient suffered a sudden severe headache without any other neurological symptoms, and was diagnosed with subarachnoid hemorrhage. Cardiac surgery was postponed due to the neurological involvement and high mortality risk. The patient had a neurological and systemic deterioration after 18 days of treatment and, despite the intensive care, he died on the 40th day of hospitalization. Neurological complications of IE are frequent and possibly life-threatening, despite the correct management. Appropriate antibiotic therapy is the cornerstone of treatment, but patients will frequently need to undergo cardiac surgical

intervention. Available guidelines have established indications for surgical treatment, but are unclear as to risk stratification and the optimal timing of elective valve repair. Despite some controversial data, most studies agree that neurological outcomes and mortality rates are better when surgery is postponed for at least 3 to 4 weeks from the hemorrhagic event. This case report highlights the importance of how the diagnosis of an IE neurological complication affects the decision of the optimal timing of cardiac surgery, influencing the clinical outcome.

KEYWORDS: Endocarditis, bacterial. Subarachnoid hemorrhage. Cardiovascular surgical procedures.

MANEJO CIRÚRGICO DA ENDOCARDITE INFECCIOSA COMPLICADA COM HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA: RELATO DE CASO

RESUMO: Um homem de 25 anos, previamente submetido à cirurgia de Ross, é admitido no pronto-socorro com uma história de edema progressivo de membros inferiores há 3 meses, associado à febre. O ecocardiograma transtorácico revelou regurgitamento aórtico e pulmonar, associado à múltiplas vegetações. O diagnóstico de endocardite infecciosa (EI) foi estabelecido após hemoculturas positivas para *Enterococcus spp.* e a antibioticoterapia apropriada foi iniciada. No quinto dia de internação, o paciente apresentou cefaleia súbita de forte intensidade, sem outros sintomas neurológicos, e foi diagnosticado com hemorragia subaracnoidea. A cirurgia cardíaca foi adiada devido ao acometimento neurológico e alto risco de mortalidade. O paciente evoluiu com deterioração clínica e neurológica após 18 dias de tratamento e, apesar dos cuidados intensivos, faleceu no 40º dia de internação. As complicações neurológicas da EI são comuns e podem ter um desfecho dramático apesar dos cuidados apropriados. A antibioticoterapia adequada precoce é um dos pilares do tratamento, mas os pacientes frequentemente necessitarão de intervenção cirúrgica cardíaca. As diretrizes disponíveis estabelecem as indicações do tratamento cirúrgico, mas não definem de maneira clara a estratificação de risco e o melhor momento para o reparo valvar. Apesar de alguns dados conflitantes, a maioria dos estudos concorda que o desfecho neurológico e as taxas de mortalidade são melhores quando a cirurgia é adiada por pelo menos 3 a 4 semanas do evento hemorrágico. Esse relato de caso destaca como o diagnóstico de uma complicação neurológica da EI afeta a decisão do melhor momento para cirurgia cardíaca, influenciando o desfecho clínico.

PALAVRAS-CHAVE: Endocardite bacteriana. Hemorragia subaracnoidea. Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares.

1 | CASE REPORT

A 25-year-old man was admitted to the emergency department after presenting progressive symmetrical edema of lower limbs for the past three months, associated with recurrent fever, cutaneous-mucous parlor and weight loss. He was previously

submitted to aortic valve replacement with pulmonary autograft, called Ross procedure. There were 4 surgical procedures, the last one at the age of 18. On physical examination, he was in regular general condition, emaciated, with pallor of mucosas, and no petechiae could be seen. He was afebrile with blood pressure of 100/70 mmHg, a heart rate of 104 beats per minute, a respiratory rate of 20 breaths per minute, and an oxygen saturation of 99%.

Transthoracic echocardiography revealed severe aortic regurgitation and moderate pulmonary regurgitation, associated to multiple bivalve vegetations. The left ventricular ejection fraction was 0.30. Transesophageal echocardiography confirmed the presence of one vegetation in the pulmonary valve and three in the aortic valve, with one on the ventricular face and two inside the aorta, measuring 7mm in its larger diameter. Pulmonary artery systolic pressure of 53 mmHg was found. Hemocultures were positive for *Enterococcus* and the diagnosis of infective endocarditis (IE) was established. Penicillin G and gentamicin were initiated.

On the 5th day of admission, the patient progressed with sudden severe headache, without other complaints. The neurological exam was normal. Brain computed tomography (CT) was performed and showed subarachnoid hemorrhage (SAH) Fisher 3 at the left parietal convexity associated with edema of homolateral hemisphere (Figure 1). 3 days after CT, cerebral angiography exhibited discrete vasospasm in the M1 segment of the left middle cerebral artery (Figure 2). The patient remained without acute neurologic deficit. Although cardiac surgery was indicated, it was decided to delay it due to the neurological involvement and high mortality risk (>50% by EuroSCORE).

On the 18th day of hospital stay, the patient was admitted to the Intensive Care Unit after lowering of consciousness, respiratory distress and hypotension; as a result, was intubated and kept under vasoactive drugs. The antimicrobials were extended for piperacillin/tazobactam and vancomycin; gentamicin was maintained, but without hemodynamic improvement. The patient developed multiple organ dysfunction syndrome and died on the 40th day of hospitalization.



Figure 1. Brain CT depicting subarachnoid hemorrhage at the left parietal convexity associated with edema of homolateral hemisphere.

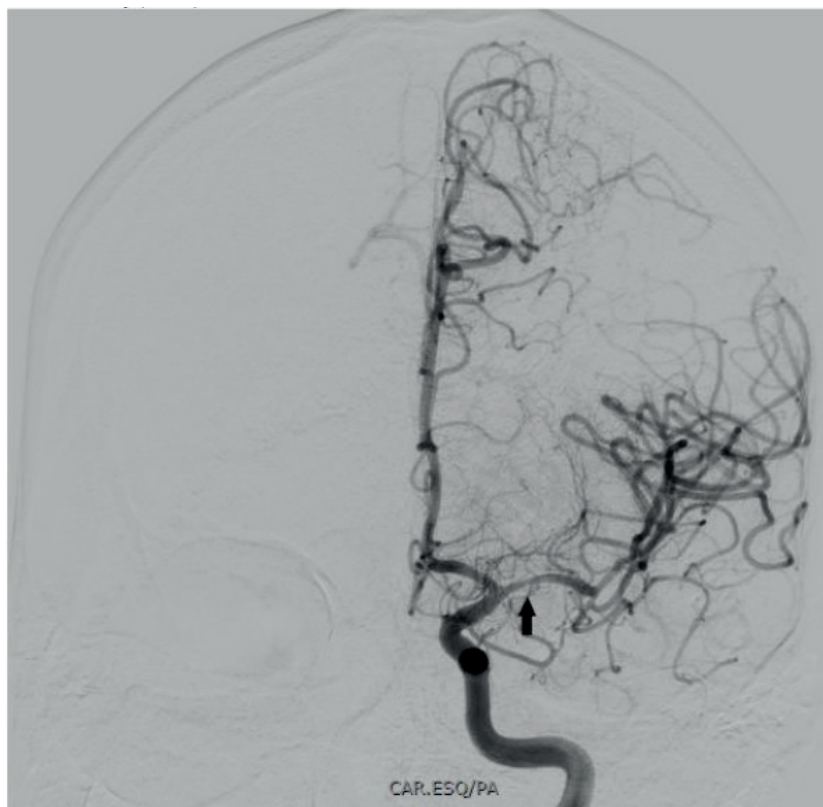


Figure 2. Cerebral angiography showing discrete vasospasm in the M1 segment of the left middle cerebral artery (arrow).

2 | DISCUSSION

IE is an uncommon and severe infectious disease of the cardiac endothelium that can progress rapidly with sepsis and systemic complications (BADDOUR et al., 2015; WANG; GACA; CHU, 2018). Despite advances in diagnostic and therapeutic strategies, IE continues to have high morbidity and mortality. A recent European study involving 156 centers from 40 countries found an in-hospital mortality rate of 17.1% (532 out of 3116 patients) (HABIB et al., 2019). Results are consistent with in-hospital mortality of 19.2% and 23.1% found in the International Collaboration on Endocarditis (ICE)–Prospective Cohort Study (PCS) and ICE-PLUS cohorts, respectively. At 6 months, about 30% of the patients studied in these cohorts died (PARK et al., 2016).

Neurological complications are present in the context of IE in 40% of patients (ASIF et al., 2017; SONNEVILLE et al., 2011; YANAGAWA et al., 2016). Clinical manifestations are diverse and include ischemic and hemorrhagic stroke, infectious aneurysm, meningitis, brain and spinal epidural abscesses and encephalopathy (CARNEIRO et al., 2019). Importantly, embolic events are common, even in asymptomatic individuals. Through brain MRI, subclinical cerebral embolization may be present in 60-70% of IE patients (CHAKRABORTY et al., 2019; COOPER et al., 2009; TAKAGI et al., 2011). Based on observational data, the main risk factors related to embolism are: infective agent, especially *Staphylococcus aureus*; vegetation size;

mobility and location; and history of embolism (YANAGAWA et al., 2016).

The presentation of IE complicating SAH shown in our case is rare and described only in case reports (ASIF et al., 2017; BOUKOBZA et al., 2017; CHUKWUDELUNZU et al., 2002). SAH is mainly associated with rupture of infectious intracranial aneurysm, accounting for 2% to 4% of all IE cases and 5% to 12% of those with neurological manifestation (MORRIS et al., 2014; PETERS; HARRISON; LENNOX, 2006). This association is strong even when the aneurysm is not shown, as in our case, because it may be obliterated by the hemorrhage produced (BOUKOBZA et al., 2017). Other hypothesized mechanisms for spontaneous non-aneurysmal SAH include erosive arteritis causing rupture of the artery wall and rupture of a venous or capillary vessel (CHUKWUDELUNZU et al., 2002).

Early institution of treatment with appropriate antibiotic is known to be the basis of the right management of patients with SAH and IE (ASIF et al., 2017; NOVY et al., 2013). Cardiac surgical intervention, performed in about half of patients with endocarditis (HABIB et al., 2019; KANG, 2015), is also indicated for a significant portion of patients with neurological complication of the disease, but the best time for the intervention remains controversial, since the decision must take into account multiple risks - including recurrent embolism and hypotension worsening cerebral ischemia (NOVY et al., 2013). When there is concomitant intracerebral hemorrhage or SAH, as in our case, this decision is even more complicated, because the total heparinization required in cardiopulmonary bypass may increase bleeding and be potentially fatal (THUNY et al., 2007).

Early cardiac surgery (before the end of the antibiotic treatment) is dictated by valvular competency (OSSORIO et al., 2003) and should also be considered in patients with persistent bacteremia despite appropriate antibiotics, and in those with large (>10mm) left-sided vegetations (CARNEIRO et al., 2019). The aim of the surgical approach should be the removal of infected tissue and improvement of valve function.

A large meta-analysis compared the outcomes of early and late intervention in IE with preoperative neurological events. The perioperative mortality rate and neurological exacerbation rates were higher in the early surgery group compared with the late surgery group for both hemorrhagic and ischemic stroke. Although early surgery was often performed for clinical deterioration, an important bias that should be taken in consideration (TAM et al., 2018).

Given the present data, patients with valvular-related heart failure, mechanical complications of IE and poor outcomes despite optimized antibiotic therapy should benefit of early surgery if the neurological event is small based on imaging criteria. Patients who do not meet the previous criteria to pursue early intervention, should wait at least 7-14 days after an ischemic stroke and 28 days after an hemorrhagic

stroke before the valve repair. The current recommendations from the American Association for Thoracic Surgery, the American Heart Association, the European Society of Cardiology and the Society of Thoracic Surgeons are summarized on Table 1 (BADDOUR et al., 2015; HABIB et al., 2015; NISHIMURA et al., 2017; PETTERSSON et al., 2017).

3 | CONCLUSIONS

This case report highlights the importance of how the diagnosis of SAH or other IE neurological complication affects the decision of the optimal timing of cardiac surgery. Therefore, it is necessary to balance the surgical urgency with precise indications and the risk prediction of exacerbation of the neurological lesion. Finally, even with a multidisciplinary team to treat complications and define the timing of surgical treatment, outcome can be fatal, as in our report.

Guideline	Year	Timing for surgery	
		Ischemic Stroke	Hemorrhagic stroke
STS	2011	Delay of < 4 week for decline in cardiac function, recurrent stroke or systemic embolism or uncontrolled infection despite adequate antibiotic therapy, particularly in patients with small areas of brain infarction (class IIb; LOE C). Delay for at least 4 weeks from the stroke, if possible (class IIa, LOE C)	Delay for at least 4 weeks, if possible (class IIa, LOE C)
AHA	2015	Without delay if neurological damage is not severe. Patients with subclinical cerebral emboli are included (class IIb; LOE B). Delay for at least 4 weeks in major ischemic stroke (class IIa; LOE B)	Delay for at least 4 weeks (class IIa; LOE B)

ESC	2015	Without any delay if indicated for heart failure, uncontrolled infection, abscess and persistent high embolic risk, with absence of coma (class IIa; LOE B)	Generally be postponed for ≥ 1 month (class IIa; LOE B)
AATS	2016	Earlier surgery for non-hemorrhagic strokes and a strong cardiac indication for urgent surgery (class IIa; LOE B). Neurologist should evaluate before being offered surgery if large and multiple strokes and severe neurologic symptoms (class I; LOE B)	Delay for 3 or more weeks in recent intracranial hemorrhage (class IIa; LOE B)
AHA/ACC	2017	Without delay if no evidence of extensive neurological damage. Delay for at least 4 weeks in major ischemic stroke (class IIb-NR; LOE B)	Delay for at least 4 weeks if the patient is hemodynamically stable (class IIb-NR; LOE B)

Table 1. Timing of cardiac surgery in patients with IE neurological complications according to current guidelines.

Table data from Byrne et al. (2011), Baddour et al. (2015), Habib et al. (2015), Pettersson et al. (2017) and Nishimura et al (2017). STS indicates Society of Thoracic Surgeons; LOE, level of evidence; AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; AATS, American Association for Thoracic Surgery; ACC, American College of Cardiology; NR, nonrandomized.

REFERENCES

- ASIF, T. *et al.* Infective Endocarditis Presenting as Subarachnoid Hemorrhage: An Appeal for Caution. **Cureus**, San Francisco, v. 9, n. 4, p. e1176, 2017. DOI: 10.7759/cureus.1176.
- BADDOUR, L. M. *et al.* Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. **Circulation**, Waltham, v. 132, n. 15, p. 1435-86, 2015. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296.
- BOUKOBZA, M. *et al.* Convexity Subarachnoid Hemorrhage, Pseudomonas Aeruginosa (PA) Infective Endocarditis and Left Atrial Appendage Occluder (LAAO) Device Infection. A Case Report. **Open Neuroimaging Journal**, Sharjah, v. 11, p. 26-31, 2017. DOI: 10.2174/1874440001711010026.
- BYRNE, J. G. *et al.* Surgical management of endocarditis: the society of thoracic surgeons clinical practice guideline. **Annals of Thoracic Surgery**, Chicago, v. 91, n. 6, p. 2012-9, 2011. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.106.
- CARNEIRO, T. S. *et al.* Neurological Complications of Endocarditis: A Multidisciplinary Review with Focus on Surgical Decision Making. **Seminars in Neurology**, New York, v. 39, n. 4, p. 495-506, 2019. DOI: 10.1055/s-0039-1688826.
- CHAKRABORTY, T. *et al.* Variable Significance of Brain MRI Findings in Infective Endocarditis and Its Effect on Surgical Decisions. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 94, n. 6, p. 1024-32, 2019. DOI:

10.1016/j.mayocp.2018.09.015.

CHUKWUDELUNZU, F. E. *et al.* Subarachnoid haemorrhage associated with infectious endocarditis: case report and literature review. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 9, n. 4, p. 423-7, 2002. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2002.00432.x.

COOPER, H. A. *et al.* Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. **Circulation**, Waltham, v. 120, n. 7, p. 585-91, 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834432.

HABIB, G. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). **European Heart Journal**, Zurich, v. 36, n. 44, p. 3075-3128, 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.

HABIB, G. *et al.* Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. **European Heart Journal**, Zurich, v. 0, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620.

KANG, D. H. Timing of surgery in infective endocarditis. **Heart**, London, v. 101, n. 22, p. 1786-91, 2015. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307878.

MORRIS, N. A. *et al.* Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery. **Neurohospitalist**, Boston, v. 4, n. 4, p. 213-22, 2014. DOI: 10.1177/1941874414537077.

NISHIMURA, R. A. *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, Waltham, v. 135, n. 25, p. e1159-e1195, 2017. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503.

NOVY, E. *et al.* Neurological complications of infective endocarditis: New breakthroughs in diagnosis and management. **Médecine et maladies infectieuses**, Grenoble, v. 43, p. 443-50, 2013. DOI: 10.1016/j.medmal.2013.09.010.

OSSORIO, M. *et al.* Neurological Complications of Infective Endocarditis. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, New York, v. 13, p. 21-24, 2003. DOI: 10.1007/s11910-013-0380-1.

PARK, L. P. *et al.* Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. **Journal of the American Heart Association**, Waltham, v. 5, n. 4, p. e003016, 2016. DOI: 10.1161/JAHA.115.003016.

PETERS, P. J.; HARRISON, T.; LENNOX, J. L. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 6, n. 11, p. 742-8, 2006. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70631-4.

PETTERSSON, G. B. *et al.* 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, Philadelphia, v. 153, n. 6, p. 1241-58, 2017. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.093.

SONNEVILLE, R. *et al.* Management of neurological complications of infective endocarditis in ICU patients. **Annals of Intensive Care**, Paris, v. 1, n. 1, p. 10, 2011. DOI: 10.1186/2110-5820-1-10.

TAKAGI, Y. *et al.* The importance of preoperative magnetic resonance imaging in valve surgery for

active infective endocarditis. **General Thoracic and Cardiovascular Surgery**, Tokyo, v. 59, n. 7, p. 467-71, 2011. DOI: 10.1007/s11748-011-0777-1.

TAM, D. *et al.* Early vs Late Surgery for Patients With Endocarditis and Neurological Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. **Canadian Journal of Cardiology**, Montreal, v. 34, p. 1185-1199, 2018. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.05.010.

THUNY, F. *et al.* Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. **European Heart Journal**, Zurich, v. 28, n. 9, p. 1155-61, 2007. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm005.

WANG, A.; GACA, J. G.; CHU, V. H. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 320, n. 1, p. 72-83, 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.7596.

YANAGAWA, B. *et al.* Surgical Management of Infective Endocarditis Complicated by Embolic Stroke. **Circulation**, Waltham, v. 134, p. 128-92, 2016. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024156.

SOBRE O ORGANIZADOR

Benedito Rodrigues da Silva Neto - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Absorção oral 26, 28
Acidente vascular cerebral 18, 19, 24, 25, 98, 114, 118, 119, 135
Acidente vascular encefálico 20, 24, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119
Alopecia 212, 213, 214, 218
Alzheimer 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 32, 36, 38, 40, 41, 43, 46, 193
Angiomatose 212, 213, 217
Antiepileptic drugs 47, 48, 71, 72, 73, 75, 77, 78, 79, 80, 83
Antipsicóticos 42
Apraxia 32, 33, 129, 205
Atenção primária à saúde 19
Atividade de risco 105
Autoimmune 87, 92, 97

B

Bahia 101, 152, 155, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 180, 212, 213, 214
Bainha do nervo óptico 120, 121
Biodisponibilidade 26, 27, 28

C

Canabidiol 26, 27, 28
Cannabis sativa 29
Cefaleia 107, 134, 135, 221
Ciclo menstrual 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16
Cognição 15, 17, 41, 44, 45, 87, 127
Corpo caloso 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211
Corticobasal syndrome 32, 33, 211
Criptococcose 105
Crossed cerebellar diaschisis 32, 33
Custo 43, 131, 159, 160, 161, 162, 164, 169, 170, 173, 176, 177, 178

D

Demencia 35
Diagnóstico 24, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 46, 86, 89, 91, 92, 94, 100, 107, 109, 113, 118, 120, 121, 129, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 143, 150, 153, 158, 159, 160, 161, 178, 179, 181, 182, 183, 186, 190, 192, 194, 195, 201, 203, 204, 205, 206, 210, 213, 216, 217, 221
Distúrbio de movimento 204
Distúrbio do metabolismo do cobre 188
Doença de wilson 188, 190, 192, 193, 194
Doença neurodegenerativa 2, 99
Doenças neurodegenerativas 4, 39, 99, 181, 205

E

Encefalite 87, 92

Endocardite bacteriana 221

Epidemiologia 2, 4, 6, 24, 99, 109, 119, 152, 154, 157, 158, 181

Epilepsia 26, 27, 79, 89, 126, 128, 132, 139, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 159, 160, 161, 162, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 198

Epilepsia do lobo temporal 146, 147, 149, 150, 151

Epilepsia refratária 26, 27, 139, 143, 146, 150

Epilepsia resistente a medicamentos 146

Esclerose lateral amiotrófica 93, 94

Esclerose múltipla 181, 182, 184, 185, 186

G

Genética 126, 189, 196, 212, 213, 230

H

Hemorragia subaracnoidea 221

Hormônios 9, 15, 201

Hospitalização 19, 24, 36, 112, 113, 163, 176, 177

I

Indicadores de morbimortalidade 99

Internações 2, 5, 19, 21, 22, 23, 98, 101, 102, 112, 115, 135, 159, 160, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178

L

Lewy 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43

Lobectomia temporal anterior 146, 149

M

Manifestações clínicas 105, 107, 108, 126, 128, 188, 189, 197, 199

Melanoma 120, 121, 122, 123

Meningite 106, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158

Metástase 121

Migraine 47, 48, 51, 52, 53, 54, 65, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84

Morbimortalidade 2, 3, 5, 6, 98, 99, 152, 153, 154, 157

Movement disorder 32, 87, 104, 204

N

Nervo óptico 120, 121

Neurologia 17, 32, 86, 88, 99, 119, 126, 134, 136, 181, 188, 196, 211

Neuropatia 134, 135

Neuropharmacology 48, 79

Neuropsicologia 41, 46
Neurossarcoidose 134, 136

O

Oligodendroglioma 139, 140, 142, 143, 144, 145

P

Parkinson 27, 30, 33, 37, 38, 39, 42, 43, 83, 98, 99, 101, 102, 103, 104

Parkinsonismo 37, 38, 100, 188

Pediatria 152, 154, 157, 158

Perfil de saúde 19

Perfil epidemiológico 4, 98, 101, 118, 152, 159, 160, 175, 181, 182, 183

Prevalência 15, 16, 20, 25, 36, 41, 45, 98, 102, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 147, 156, 157, 160, 175, 176, 178, 179, 181, 182, 186, 217

Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares 221

Psychiatric disease 87

R

Retina 47, 48, 50, 51, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 68, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 81, 82, 83, 84

S

Segurança 13, 26, 27, 29

Síndrome 18, 35, 36, 45, 87, 89, 94, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 153, 160, 161, 178, 179, 180, 189, 194, 195, 196, 197, 199, 201, 203, 204, 205, 206, 207, 210, 211, 212, 213, 216, 217, 218, 219

Síndrome da mão alienígena 203, 204, 206, 207, 211

Síndrome de sturge-weber 212, 213, 216, 217, 219

Síndrome ELA-like 94

Sintomatologia 35, 37, 108, 130, 181, 186

Sonhos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 211

Spreading depression 47, 48, 49, 50, 51, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84

T

Terapia antirretroviral 94

Tumor cerebral primário 139, 140

V

Vasculopatia 134

VIH tipo I 93, 94

 **Atena**
Editora

2 0 2 0