

Avanços na Neurologia e na sua Prática Clínica 3



Tallys Newton Fernandes de Matos
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2020

Avanços na Neurologia e na sua Prática Clínica 3



Tallys Newton Fernandes de Matos
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2020

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Karine de Lima Wisniewski

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos 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, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

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. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

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

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
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
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
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. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
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. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^a Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^a Dr^a Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

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 Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Eivaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza

Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Avanços na neurologia e na sua prática clínica

3

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecário: Maurício Amormino Júnior
Diagramação: Luiza Alves Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Tallys Newton Fernandes de Matos

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

A946 Avanços na neurologia e na sua prática clínica 3 [recurso eletrônico] /
Organizador Tallys Newton Fernandes de Matos. – Ponta Grossa
PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-288-3

DOI 10.22533/at.ed.883201208

1. Neurologia. 2. Sistema nervoso – Doenças. I. Matos, Tallys
Newton Fernandes de.

CDD 616.8

Elaborado por Maurício Amormino Júnior | CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br


Ano 2020

APRESENTAÇÃO

A dinâmica da saúde pública, na atualidade, ganha destaque pelas novas demandas oriundas de inúmeros e complexos contextos sociais. É importante, nesta situação, reconfigurar parâmetros frente ao desenvolvimento de tecnologias, comunicação e competição internacional, em um cenário na aceleração de informações.

Todavia, a importância da saúde pública, na dinâmica do cotidiano, se dá pela casualidade em que a problemática do adoecimento já passou a ser considerado “o novo normal” através das representações sociais, reconfigurada pelo sistema atual. Destaca-se, neste processo, a influência de um sistema de crenças e valores. Por conseguinte, tal percepção social passa a ser problemática, pois substitui a ideia de saúde por doença, modificando, também, hábitos e comportamentos, possibilitando novas demandas biopsicossociais frente ao cenário multiprofissional de saúde.

Neste aspecto, destaca-se a Neurologia, uma especialidade da Medicina que estuda as doenças estruturais do Sistema Nervoso Central e do Sistema Nervoso Periférico, na complexidade anatômica e funcional, por meio das alterações psíquicas; alterações motoras; alterações da sensibilidade; alterações da função dos nervos do crânio e da face; manifestações endócrinas por comprometimento do hipotálamo ou hipófise; alterações dependentes da função do sistema nervoso autônomo; manifestações devidas ao aumento da pressão intracraniana; crises epiléticas, com ou sem convulsões motoras, com ou sem alterações da consciência; e manifestações de comprometimento das meninges, principalmente rigidez de nuca; dentre outras.

Neste sentido, a obra “Avanços na neurologia e na sua prática clínica 3” aborda temas relacionados a infecções virais e bacterianas que afetam o sistema nervoso, doenças neurodegenerativas, doenças motoras, doenças sexualmente transmissíveis de impacto neural, e atuação do profissional de medicina.

Os tipos de estudos explorados nesta obra foram: revisão narrativa, relato do caso, revisão integrativa de literatura, estudo epidemiológico transversal, revisão de literatura, revisão de literatura sistematizada, pesquisa bibliométrica, estudo transversal, pesquisa etnográfica, relato de experiência e estudo reflexivo.

Neste âmbito, a obra “Avanços na neurologia e na sua prática clínica 3” explora a diversidade e construção teórica e científica no segmento da Medicina, através de estudos realizados em diferentes instituições e organizações de ensino superior no contexto nacional.

É de extrema importância a exploração, divulgação, configuração e reconfiguração do conhecimento através da produção científica, sendo este, de fato, um ciclo contínuo. Tais características fundamentam o desenvolvimento social e possibilitam o bem-estar e qualidade de vida da população.

Para tanto, a Atena Editora possui uma plataforma consolidada e confiável, sendo referência nacional e internacional. Ressalta-se, também, seu fator de impacto no meio científico para que estes pesquisadores explorem e divulguem suas pesquisas.

Tallys Newton Fernandes de Mato

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
NEURITE ÓPTICA BILATERAL SECUNDÁRIA À INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO	
Maria Clara Neres Lunes de Oliveira	
Amanda Vallinoto Silva de Araújo	
Matheus Sousa Alves	
Rita Helena Vallinoto Silva de Araújo	
DOI 10.22533/at.ed.8832012081	
CAPÍTULO 2	6
O RETARDAMENTO DO NEURODESENVOLVIMENTO FETAL CAUSADO PELO ZIKA VÍRUS NA INTERAÇÃO COM UMA PROTEÍNA	
Elisabeth Soares Pereira da Silva	
Rayssa Ferreira Sales de Prado	
Joerica da Silva	
Gilvan Carlos Xavier Candido	
DOI 10.22533/at.ed.8832012082	
CAPÍTULO 3	11
ANÁLISE ETIOLÓGICA DOS CASOS CONFIRMADOS DE MENINGITE SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA ENTRE OS ANOS DE 2016 E 2018	
Jessica Fernanda Gomes Rolim	
Julia Beatriz Borges Coelho Duarte Feitosa	
Ada Cristina Mendes Freitas	
Bruna Caroline Rodrigues da Silva	
Camila Souza Maluf	
Emille Ananda Lucena Pereira	
Flávia Carneiro Pereira	
João Geraldo Borges Coelho Duarte Feitosa	
Maria Arlete da Silva Rodrigues	
Valéria Carvalho Ribeiro	
Yasmim Campos Rodrigues	
Eliza Maria da Costa Brito Lacerda	
DOI 10.22533/at.ed.8832012083	
CAPÍTULO 4	19
MENINGITE CRIPTOCÓCCICA EM PACIENTE COM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM USO DE NATALIZUMAB – RELATO DE CASO	
Kamilla d’Aveiro Fernandez	
Felipe da Rocha Schmidt	
Cristina Benicio Henriques	
Mariana Spitz	
DOI 10.22533/at.ed.8832012084	
CAPÍTULO 5	24
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA PARALISIA FLÁCIDA AGUDA EM PACIENTES NOTIFICADOS NO MUNICÍPIO DE ALTAMIRA-PARÁ	
Felipe da Costa Soares	
Ana Beatriz Costa da Silva	
Nathan Henrick Sirqueira Kretli	
Gustavo Sales de Oliveira Lopes	
Osvaldo Correia Damasceno	
Ademir Ferreira da Silva Júnior	

CAPÍTULO 6 33

DIAGNÓSTICO PRECOCE PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: CRITÉRIOS CLÍNICOS E USO DE BIOMARCADORES

Ludmila Souza da Cunha
Raquel Carolina de Souza da Silva
Marcilene Maria de Almeida Fonseca

DOI 10.22533/at.ed.8832012086

CAPÍTULO 7 47

DOENÇA DE PARKINSON: ATUALIDADES SOBRE A ETIOLOGIA E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Naime Diane Sauaia Holanda Silva
Débora Luana Ribeiro Pessoa
Bruno Araújo Serra Pinto
Consuelo Penha Castro Marques
André Costa Tenorio de Britto
João de Jesus Oliveira Junior
Marilene Oliveira da Rocha Borges
Antonio Carlos Romão Borges

DOI 10.22533/at.ed.8832012087

CAPÍTULO 8 56

FATORES DE RISCO E CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DO AVC ISQUÊMICO NO BRASIL – REVISÃO SISTEMÁTICA

Cristianne Confessor Castilho Lopes
Norberto Luiz Cabral (In Memoriam)
Paulo Henrique Condeixa de França
Marcelo Pitombeira de Lacerda
Daniela dos Santos
Eduardo Barbosa Lopes
Lucas Castilho Lopes
Vanessa da Silva Barros
Viviane Dorgievicz
Marivane Lemos
Paulo Sérgio Silva
Youssef Elias Ammar
Heliude de Quadros

DOI 10.22533/at.ed.8832012088

CAPÍTULO 9 78

ANÁLISE DO IMPACTO DO USO DE IMUNOTERAPIA, GAMMA KNIFE E ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) NO TRATAMENTO DE TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO

Gabriela Coutinho Amorim Carneiro
Anna Marieny Silva de Sousa
Bruna Brito Feitosa
Cláudio Ávila Duailibe Mendonça
Déborah Calado Coelho
Eduarda Felipe Meinertz
Gabriel Costa Ferreira Andrade
Glória Maria Grangeiro Ferreira
Lucas Carreiro de Freitas
Thatiane Francielly de Almeida
Vitor Palmeira Salomão
Vitória Rios Bandeira Castro

DOI 10.22533/at.ed.8832012089

CAPÍTULO 10 105

ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA COM NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

Dalberto Lucianelli Junior
Juliano Mateus de Almeida
Ivanildo Siqueira Melo Júnior
Israel Souza Nascimento
Paulo Fernando Sandes Soares
Fernanda Nogueira Valentin

DOI 10.22533/at.ed.88320120810

CAPÍTULO 11 112

SÍNDROME DE GERSTMANN: RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Luis Felipe Haberfeld Maia
Thiago Duque Pinheiro
Rafael Prudêncio de Lemos
Thiago Aguiar Rodrigues
Gabriel Rodriguez de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.88320120811

CAPÍTULO 12 118

PANORAMA DAS PESQUISAS BRASILEIRAS SOBRE AS MAIS RELEVANTES DOENÇAS NEUROLÓGICAS EM HUMANOS: UMA ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA NA BASE SCOPUS

Renato Moran Ramos
Érica Vanessa Brum Lobo da Gama
Renato Faria da Gama

DOI 10.22533/at.ed.88320120812

CAPÍTULO 13 132

EFEITO DA DUPLA TAREFA NA MARCHA DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN

Regiane Luz Carvalho
Luciana Auxiliadora de Paula Vasconcelos
Giovana Gabrielly Alves Granito Botura
Tatiane Cristina Felix

DOI 10.22533/at.ed.88320120813

CAPÍTULO 14 140

PERCEPÇÃO ACERCA DA RESOLUTIVIDADE DO CAPS II E DO CAPS I NO CONTEXTO DE ALTAMIRA

Renata Cardoso Costa
Tamires Castro Chaves
Thayse de Oliveira Brito
Fernanda Nogueira Valentin Lucianelli
Dalberto Lucianelli Junior

DOI 10.22533/at.ed.88320120814

CAPÍTULO 15 145

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE SUBNOTIFICAÇÃO DA HANSENÍASE NO ESTADO DO TOCANTINS

Julia Beatriz Borges Coelho Duarte Feitosa
João Geraldo Borges Coelho Duarte Feitosa
Yasmim Campos Rodrigues
Jessica Fernanda Gomes Rolim
Camila Souza Maluf
Valéria Carvalho Ribeiro

Emille Ananda Lucena Pereira
Ada Cristina Mendes Freitas
Flávia Carneiro Pereira
Anderson Cândido Costa Silva
Alisson Cândido Costa Silva
Eliza Maria da Costa Brito Lacerda

DOI 10.22533/at.ed.88320120815

CAPÍTULO 16 153

RELATODE CASO: ASSOCIAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA FUNCIONAL À ETNA® NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE PARSONAGE-TURNER

Nicole Modesto Murad
Isabella Santos Silva
Marcos Lacerda Zimmermann
Lucas Lobato Isaac Gonçalves
Lucca Pereira Duvanel
Breno Villela Mendes
Gustavo Felipe Ribeiro Assis
Laila Cristina Moreira Damázio

DOI 10.22533/at.ed.88320120816

CAPÍTULO 17 161

NEURALGIA TRIGEMINAL ASSOCIADA A DOR ODONTOGÊNICA

Karine da Cruz da Silva Feitosa
Débora Furtado da Silveira
Elias Soares da Silva Neto
Evilen Cristina dos Santos Santana
Gustavo Antônio Bernardes Alves
Mariana Fernandes de Sousa
Rufino José Klug

DOI 10.22533/at.ed.88320120817

CAPÍTULO 18 168

ADAPTAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE “TESTE RÁPIDO” PARA SÍFILIS EM AMOSTRAS DE LÍQUOR PARA DIAGNÓSTICO DE NEUROSSÍFILIS EM PACIENTES VIVENDO COM HIV

Isabelle de Carvalho Rangel
Ricardo de Souza Carvalho
Walter de Araújo Eyer Silva
Beatriz Pereira de Azevedo
Dulcino Pirovani Lima
Alexandre de Carvalho Mendes Paiva
Fernando Raphael de Almeida Ferry

DOI 10.22533/at.ed.88320120818

CAPÍTULO 19 177

FATORES RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE CEFALEIA PÓS PUNÇÃO LOMBAR EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Ricardo de Souza Carvalho
Isabelle de Carvalho Rangel
Larissa Cristine de Souza Lopes
Walter de Araújo Eyer da Silva
Marcos Vinicius da Silva Coimbra Filho
Flávio Marques de Carvalho
Fernando Raphael de Almeida Ferry

DOI 10.22533/at.ed.88320120819

CAPÍTULO 20	185
BENEFÍCIOS DA MICRODISCECTOMIA DESCOMPRESSIVA NO PACIENTE COM HÉRNIA DISCAL LOMBAR (HDL): RELATO DE CASO	
Samuell Felipe Silva Lima Rogério Rodrigues Veloso José Roberto Lopez Rivero	
DOI 10.22533/at.ed.88320120820	
CAPÍTULO 21	193
O PRIMEIRO CONTATO DO ACADÊMICO DE MEDICINA COM O PROTOCOLO DE MORTE ENCEFÁLICA: PERCEPÇÃO SOBRE AS QUESTÕES ÉTICAS E MORAIS	
Tamires Castro Chaves Renata Cardoso Costa Matheus Duarte de Castro Moita Eliaquim Almeida dos Santos Thayse de Oliveira Brito Francisco Bruno Teixeira	
DOI 10.22533/at.ed.88320120821	
CAPÍTULO 22	199
NEUROFOBIA: REFLEXÕES SOBRE AS CAUSAS DO DESINTERESSE DE JOVENS MÉDICOS POR UMA ESPECIALIDADE TÃO PROMISSORA	
Renato Faria da Gama Sayonara Nogueira de Souza Camilla Cristina Alves Ribeiro	
DOI 10.22533/at.ed.88320120822	
SOBRE O ORGANIZADOR	211
ÍNDICE REMISSIVO	212

NEURITE ÓPTICA BILATERAL SECUNDÁRIA À INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 03/06/2020

Maria Clara Neres lunes de Oliveira

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8721835248482934>

Amanda Vallinoto Silva de Araújo

Faculdade de Medicina do Centro Universitário do Pará (CESUPA)
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/6213191374160613>

Matheus Sousa Alves

Faculdade de Medicina do Centro Universitário do Pará (CESUPA)
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/1623497240860730>

Rita Helena Vallinoto Silva de Araújo

Clínica Vallinoto
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/4089453459357945>

RESUMO: Relato de caso de um paciente com neurite óptica como complicação da infecção pelo vírus Chikungunya. Os dados contidos neste trabalho foram obtidos por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico de exame de imagem e revisão de literatura. O caso reportado e as publicações discutidas mostram a necessidade de considerar as arboviroses no manejo do paciente com neurite óptica, de modo a otimizar o tratamento e possibilitar melhor prognóstico visual.

PALAVRAS-CHAVE: Neurite óptica, Chikungunya, arboviroses.

OPTICAL NEURITIS SECONDARY TO CHIKUNGUNYA INFECTION: CASE REPORT

ABSTRACT: Case report of a patient with optic neuritis as a complication of infection by Chikungunya virus. Data contained in this work were obtained by charge review, patient interview, photographic record of imaging exam and literature review. The reported case and the discussed publications show the need to investigate arboviruses in patients with optic neuritis, in order to optimize treatment and enable a better optical prognosis.

KEYWORDS: Optic Neuritis, Chikungunya, arboviruses.

1 | INTRODUÇÃO

A febre chikungunya é uma doença causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), um *alphavirus* da família *Togaviridae*, transmitido por meio dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, espécies também responsáveis pela transmissão de outras arboviroses (BRASIL, 2017). De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre 29 de dezembro de 2019 e 2 de maio de 2020, 25.535 casos prováveis de chikungunya foram notificados no Brasil, com maior taxa de incidência nas regiões Nordeste e Sudeste (BRASIL, 2020).

A infecção pelo vírus Chikungunya se apresenta por meio de sintomas sistêmicos como febre, mialgia, cefaleia, astenia, náusea, vômitos, *rash* cutâneo e artrite grave, que pode persistir por anos após o desenvolvimento da infecção (BRASIL, 2017; MARQUES et al., 2017a). De forma frequente, a doença apresenta acometimento ocular, sendo a neurite óptica um possível padrão de lesão, com diferentes formas clínicas, incluindo papilite, neurite retrobulbar e neurorretinite, caracterizados por déficit visual rapidamente instalado (MAHENDRADAS; AVADHANI; SHETTY, 2013; MERLE et al., 2018).

Neurite óptica é uma neuropatia inflamatória, associada a processos desmielinizantes, que ocorre predominantemente em mulheres jovens. É classificada de acordo com as estruturas acometidas pelo processo inflamatório em neurite anterior e posterior, sendo que a anterior (ou papilite) apresenta inflamação de disco óptico, sendo visualizado edema peripapilar na fundoscopia. Já o acometimento posterior (ou retrobulbar), é menos relacionado a edema de disco e é visualizado por exames de neuroimagem, apresentando inflamação em qualquer porção até o quiasma óptico. Do mesmo modo, outras classificações podem ser empregadas, como a perineurite e a neurorretinite, sendo estas duas últimas mais relacionadas a causas infecciosas e inflamatórias (HOORBAKHT, 2012; KHAIRALLAH et al., 2015; PRASAD; VOLPE; BALCER, 2010). Essa afecção manifesta-se com perda visual aguda, dor retro orbital, alteração de campo visual, discromatopsia, escotomas e defeito pupilar aferente relativo, caso haja lesão unilateral da via aferente (PÉREZ-BARTOLOMÉ et al., 2015; HOORBAKHT, 2012).

Ademais, o acometimento ocular pode ser concomitante a febre ou se apresentar semanas ou meses após a infecção, e pode estar relacionado a um mecanismo viral direto ou ao desencadeamento de respostas de hipersensibilidade que promovem lesões nas células nervosas e acometimento axonal com degeneração de mielina, diretamente relacionado ao déficit visual (DE ANDRADE et al., 2017; HOORBAKHT, 2012; KHAIRALLAH et al., 2015; MAHENDRADAS; AVADHANI; SHETTY, 2013).

Não existe tratamento antiviral específico para essa doença. Dessa forma, a terapêutica estabelecida é com o uso de sintomáticos, principalmente antitérmicos e anti-inflamatórios. Os casos que desenvolvem neurite óptica devem ser submetidos a corticoterapia intravenosa, visando acelerar o processo de recuperação visual (GIACOMIN

et al., 2018; MARQUES et al., 2017b; MAHENDRADAS; AVADHANI; SHETTY, 2013). Associado aos corticoides, a terapia com imunomoduladores tem se mostrado eficaz (PRASAD; VOLPE; BALCER, 2010).

2 | MÉTODOS

Os dados contidos neste trabalho foram obtidos por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico de exame de imagem e revisão de literatura.

3 | RELATO DO CASO:

Paciente do sexo feminino, 43 anos, artesã, natural de Belém, veio à consulta queixando-se de cefaleia, dor ocular intensa e baixa de acuidade visual bilateral há 7 dias. Referiu que o quadro iniciou com febre alta, seguida de poliartralgia simétrica incapacitante e erupção maculopapular difusa. Ao exame inicial, apresentava acuidade visual (AV) de vultos em ambos os olhos (AO), biomicroscopia de segmento anterior evidenciou hiperemia conjuntival leve, precipitados ceráticos finos, reação em câmara anterior +2/+4, despigmentação difusa de íris, midríase e sinéquia posterior em AO. Tonometria de aplanção olho direito (OD) 28mmHg e olho esquerdo (OE) 32mmHg. Fundoscopia de OD com discreto apagamento das margens disciais e OE com edema de disco óptico. Visão de cores alterada. Ressonância magnética cranioencefálica sem alterações. Dentre as sorologias solicitadas, foi observado positividade para anticorpos anti-Chikungunya IgM e negatividade para as demais, assim como Fator Reumatoide negativo. Foi prescrito prednisona, entretanto a paciente suspendeu após 7 dias devido a picos hipertensivos, sendo administrado dose menor por mais 20 dias. Em seguida, foi prescrito acetazolamida, slow-k e colírios de prednisolona 1%, latanoprost, maleato de timolol e tropicamida 1%. Após um mês de tratamento, paciente apresentou melhora do quadro álgico articular, da dor ocular e da visão, evidenciando AV em OD 20/80 e OE 20/20 com correção. Evoluiu com desaparecimento dos precipitados ceráticos, melhora da pressão intraocular e fundoscopia dentro da normalidade. Porém sinéquias persistem, sendo encaminhada para iridectomia a laser.

4 | DISCUSSÃO:

A neurite óptica tem participação expressiva nas causas de perda de visão aguda em pacientes com sorologia positiva para febre chikungunya, o que torna essa associação foco crescente de debate na literatura. (KAHLOUN ET AL., 2015) Muitos pacientes acometidos pelo vírus em questão apresentam fotofobia e dor retro orbital, e, apesar de a maioria evoluir com inflamação autolimitada da retina, complicações ópticas associadas

a acometimento sistêmico são frequentes. (MAHENDRADAS; AVADHANI; SHETTY, 2013) Evidências crescentes mostram a necessidade de pensar nessa arbovirose como diagnóstico diferencial quando em confronto com um quadro de neuropatia óptica aguda que não esteja de acordo com os critérios clínicos usuais. (MOHITE; AGIUS-FERNANDEZ, 2015)

Os múltiplos sintomas decorrentes dessa complicação incluem, principalmente, acometimento do nervo óptico, uveíte granulomatosa e não granulomatosa, neurite retrobulbar e retinite, além de eventual episclerite, conjuntivite e ceratite. (LALITHA ET AL., 2007) A diversidade de manifestações culmina em um tempo de recuperação fragmentado, variando não somente de acordo com a resposta do paciente como em relação ao sintoma apresentado e a sua intensidade. Um estudo de caso realizado no nordeste brasileiro retratou uma evolução em que, no primeiro mês de seguimento, houve regressão do quadro álgico, e, dois meses depois, a remissão total do edema de disco óptico. (GIACOMIN ET AL., 2018)

Em relação ao tratamento de escolha na neurite óptica associada a febre chikungunya, os corticosteroides são os mais utilizados, apesar do baixo nível de evidência. Similarmente ao caso aqui relatado, um estudo realizado no sul da Índia, região acometida por surto recente da arbovirose, analisou 14 pacientes, dos quais 10 apresentaram melhora parcial ou completa após administração de corticosteroides por via parenteral, enquanto os outros precisaram somar terapias para alcançar um desfecho positivo. (MITTAL ET AL., 2007) Por outro lado, um estudo realizado na mesma região acompanhou 26 pacientes em relação à melhora da acurácia visual após tratamento clínico: 11 relataram melhora, em 12 não observou-se mudança e 3 evoluíram com piora do quadro, mesmo após administração dos corticosteroides. (LALITHA ET AL., 2007)

Manifestações diversas da neurite óptica por febre chikungunya incluem o acometimento de outros pares de nervos cranianos. Um relato de caso de uma paciente com queixa de perda do campo visual inferior direito e diminuição da intensidade da voz indicou, após uma série de exames, acometimento do 5º, 9º e 10º pares cranianos. (MOHITE; AGIUS-FERNANDEZ, 2015) A fisiopatologia da relação entre infecção pelo vírus Chikungunya e dano neuronal ainda permanece incerta, apesar de haver indicações de envolvimento ocular direto em alguns casos. Isso é corroborado pela associação entre sinais de acometimento sistêmico e neurais, e pelos relatos existentes de paralisia facial, perda auditiva neurossensorial aguda e oftalmoplegia externa em pacientes com sorologia positiva para a arbovirose. (MURTHY, 2009)

5 | CONCLUSÕES

Observa-se a necessidade de anamnese detalhada, sorologias e exames de imagem, e de considerar as arboviroses no manejo do paciente com neurite óptica, de modo a otimizar o tratamento e possibilitar melhor prognóstico visual.

REFERÊNCIAS:

- DE ANDRADE, G. C. et al. **Arboviruses and the eye**. International Journal of Retina and Vitreous, v. 3, n. 1, p. 4, dez. 2017.
- GIACOMIN, N. T. et al. **Optic neuritis secondary to chikungunya virus infection**. Revista Brasileira de Oftalmologia, v. 77, n. 4, 2018.
- HOORBAKHT, H. **Optic Neuritis, its Differential Diagnosis and Management**. The Open Ophthalmology Journal, v. 6, n. 1, p. 65–72, 24 jul. 2012.
- KHAIRALLAH, M. et al. **Infectious optic neuropathies: a clinical update**. Eye and Brain, p. 59, set. 2015.
- LALITHA, P. et al. **Ocular Involvement Associated With an Epidemic Outbreak of Chikungunya Virus Infection**. American Journal of Ophthalmology, v. 144, n. 4, p. 552–556, out. 2007.
- MAHENDRADAS, P.; AVADHANI, K.; SHETTY, R. **Chikungunya and the eye: a review**. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection, v. 3, n. 1, p. 35, 11 fev. 2013.
- MARQUES, C. D. L. et al. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, p. 421–437, 2017a.
- MARQUES, C. D. L. et al. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 – Tratamento**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, p. 438–451, 2017b.
- MERLE, H. et al. **Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever**. Journal Français d’Ophthalmologie, v. 41, n. 6, p. e235–e243, jun. 2018.
- MITTAL, A. **Optic Neuritis Associated With Chikungunya Virus Infection in South India**. Archives of Ophthalmology, v. 125, n. 10, p. 1381, 1 out. 2007.
- MOHITE, A. A.; AGIUS-FERNANDEZ, A. **Chikungunya fever presenting with acute optic neuropathy**. BMJ Case Reports, p. bcr2015210081, 28 jul. 2015.
- MURTHY, J. M. K. **Chikungunya virus: The neurology**. Neurology India, v. 57, n. 2, p. 113, 3 jan. 2009.
- PRASAD, S.; VOLPE, N. J.; BALCER, L. J. **Approach to Optic Neuropathies: Clinical Update**. The Neurologist, v. 16, n. 1, p. 23–34, jan. 2010.
- PÉREZ-BARTOLOMÉ, F. et al. **Diagnosis Approach of Optic Neuritis**. Journal of Neurology & Neurophysiology, v. 06, n. 06, 2015.

O RETARDAMENTO DO NEURODESENVOLVIMENTO FETAL CAUSADO PELO ZIKA VÍRUS NA INTERAÇÃO COM UMA PROTEÍNA

Data de aceite: 01/08/2020

Elisabeth Soares Pereira da Silva

Universidade Estadual do Ceará

Fortaleza - Ceará

<http://lattes.cnpq.br/6407292526468087>

Rayssa Ferreira Sales de Prado

Centro Universitário Ateneu

Fortaleza - Ceará

<http://lattes.cnpq.br/0438608357491480>

Joerica da Silva

Centro Universitário Ateneu

Fortaleza - Ceará

<http://lattes.cnpq.br/1546999252198570>

Gilvan Carlos Xavier Candido

Centro Universitário Ateneu

Fortaleza - Ceará

<http://lattes.cnpq.br/9684304981555078>

RESUMO: Recentemente o Brasil está vivenciando vários casos de microcefalia que estão diretamente relacionados ao Zika Vírus, esta relação foi comprovada depois da descoberta com estudos onde diz que a barreira placentária não obtém êxito ao tentar detê-lo. Devido a esta falha da placenta o vírus adentra pela corrente sanguínea do feto e chega até o encéfalo, onde agride o sistema nervoso central

do mesmo, causando má formação congênita do cérebro e calcificações intracranianas, além da circunferência frontal occipital sofrer uma diminuição e permanecer abaixo do padrão da idade gestacional, fechando assim o diagnóstico de microcefalia neonatal. O Zika Vírus acomete o neurodesenvolvimento fetal por sequestrar fatores de RNA-obrigatórios presentes no sistema nervoso central em desenvolvimento. Algumas proteínas estão diretamente relacionadas a este processo, elas são originadas nas células-tronco neurais e servem de alicerce para o desenvolvimento saudável do encéfalo neonatal, é o caso da família Musashi, essa por sua vez é uma família de proteínas que é originada nas células-tronco neurais, altamente conservada das proteínas de ligação do RNA Musashi-1 (MSI-1) e Musashi-2 (MSI-2), ambos importantes reguladores. A MSI-1 é a proteína responsável pela replicação e desenvolvimento dessas células.

PALAVRAS-CHAVE: Zika Vírus, microcefalia e musashi.

THE RETARDATION OF FETAL NEURODEVELOPMENT FACTORED BY ZIKA VIRUS IN THE INTERACTION WITH A PROTEIN

ABSTRACT: Recently the Brazil is experiencing several cases of microcephaly that are directly related to the Zika Virus, this relationship was proven after the discovery with studies where the placental barrier does not obtain success when trying to stop him. Due to this failure of the placenta the virus enters the bloodstream of the fetus and reaches the brain, where it hits the central nervous system, causing congenital malformation of the brain and intracranial calcifications, in addition to the occipital frontal circumference suffer a decrease and to stay below the default of gestational age, closing the diagnosis of microcephaly. The Zika Virus affects the fetal neurodevelopment by kidnap RNA-mandatory factors present in the central nervous system in development. Some proteins are directly related to this process, they are derived from neural stem cells and serve as a foundation for the healthy development of the neonatal brain, is the case of the Musashi, that your time is a family of proteins that originates in the Neural stem cell highly conserved RNA binding proteins Musashi-1 (MSI-1) and Musashi-2 (MSI-2), both important regulators. MSI-1 is the protein responsible for the development and replication of these cells.

KEYWORDS: Zika Virus, microcephaly and musashi.

1 | INTRODUÇÃO

Um vírus que já era preocupante por trazer um quadro clínico semelhante a dengue e a chikungunya, quadro este que ainda leva medo a população, mas que já estava sob controle do Ministério da Saúde, hoje tornou-se um temor a nível nacional, pois este vírus é responsável direto pela microcefalia em fetos. Depois da epidemia do Zika vírus no Brasil e a sua ligação ao aparecimento de vários fetos que eram diagnosticados com microcefalia, o Zika vírus tornou-se um problema mundial de saúde pública.

Seu primeiro aparecimento foi em 1947, na floresta Zika em Uganda, África, por este motivo o vírus leva este nome. O vírus não era ligado a infecção em humanos, apenas macacos eram infectados com o mesmo, isto durou até 1954, quando foram detectados três pacientes com zika durante um surto de icterícia no leste da Nigéria. Desde então foram relatadas evidências sorológicas de infecção por ZIKV de vários países africano¹.

No Brasil o primeiro relato oficial de zika foi destacado em 2015, quando houve uma competição esportiva mundial onde participaram atletas de países com surtos do vírus, este evento coincidiu com o primeiro relato da transmissão do ZIKV no Brasil e com a confirmação da linhagem asiática. Vale ressaltar que atualmente é o país com maior número de casos confirmados da América Latina e com o vírus circulando em quase todo território nacional¹.

2 | EFEITOS NÃO CONGÊNITOS NEUROLÓGICOS DO ZIKA VÍRUS

Apesar de ser um vírus que na maioria dos casos são assintomáticos, deve-se levar em consideração seus efeitos patológicos neurais em adultos, pois durante o surto na Polinésia Francesa durante os anos de 2013 a 2014, teve um aumento significativo da síndrome de GuillainBarré, que é uma doença onde os pacientes geralmente apresentam função motora afetada, começando distalmente e progredindo proximalmente. Nesse período cerca de 20 vezes mais casos foram relatados do que em anos anteriores, ou seja, há evidências significativas de que a infecção por ZIKV pode causar danos neurológicos¹.

3 | INFECÇÃO CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS

A microcefalia é uma doença que acomete o cérebro do feto, onde o crânio não apresenta tamanho padrão devido ao desenvolvimento anormal do encéfalo, causando danos irreversíveis a vida do recém-nascido, pois com o seu sistema nervoso central não desenvolvido, comprometerá quase que totalmente suas funções motoras e cognitivas, além de ter seu tempo de vida reduzido.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um recém-nascido com circunferência de cabeça igual ou inferior a dois desvios-padrão (≤ 2 SD) abaixo da média é caracterizado como microcefálico, e abaixo de 3SD é referido como prognóstico severo da microcefalia. Existem várias causas que podem influenciar no desenvolvimento desta patologia, como por exemplo os fatores ambientais, dentre eles os metais pesados, o tabagismo, o álcool e a radiação, também pode influenciar no aparecimento dessa anormalidade causas como a genética, diabetes materno e patógenos, rubéola, sífilis, dentre outras. Mas recentemente o Zika Vírus também foi associado ao desenvolvimento da microcefalia, esta associação foi feita depois da publicação de um relatório da Paraíba, onde pesquisadores relacionaram dois fetos com microcefalia por ultra-sonografia pré-natal de duas mulheres grávidas que apresentavam sintomas de ZIKV, mas que eram ZIKV RNA negativas no sangue e ZIKV positivo em líquido amniótico. Um dos fetos nasceu com 40 semanas de idade gestacional e com a circunferências craniana muito abaixo do padrão, já o outro além da anormalidade encefálica, ainda foi diagnosticado com ventriculomegalia severa, microftalmia e catarata².

Mlakar et al. (2016), também obteve resultados semelhantes onde o feto positivo com ZIKV, também apresentava outras patologias neurológicas graves como hidrocefalia interna, calcificações no córtex, matéria branca subcortical nos lobos frontal, parietal e occipital. Ou seja, os casos relatados demonstraram que os fetos não só apresentavam a microcefalia, mas também, outras anormalidades severas, além de casos relatados de mortes fetais e abortos espontâneos¹.

4 | A PROTEÍNA MUSASHI-1

O processo de desenvolvimento do sistema nervoso central começa quando as células-tronco dão início ao processo de separação de células específicas para cada parte do corpo humano, existem proteínas que fazem parte da regulação e que são importantes no neurodesenvolvimento fetal, a família Musashi é uma das famílias de proteínas que se originam nas células-tronco neurais, e é parte importante para o ciclo completo deste processo.

A família Musashi especificamente é compartimentada por duas proteínas de ligação com o RNA, são altamente conservadas e conhecidas como Musashi-1 (MSI-1) e Musashi-2 (MSI-2). A MSI-1 ativa genes de células-tronco neurais, fazendo com que essas células produzam mais proteínas para que o cérebro do feto venha a ter seu desenvolvimento completo³.

Em adultos essa proteína é mais rara, já que o principal objetivo de desenvolvimento é o cérebro, porém ela pode ser encontrada em algumas células do corpo como na retina ocular, intestino, células epiteliais na glândula mamária e testículos⁴.

5 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na qual foi realizada uma pesquisa em artigos primários onde foram utilizadas as bases de dados para auxílio da pesquisa Cochrane, Medline, Pubmed, periódicos CAPES e revista Science 2017. Os descritores utilizados na pesquisa: Zika Virus, microcephaly and musashi. O período pesquisado foi de 2015 a 2018, foram encontrados 6 artigos e todos foram selecionados, teve como critério de inclusão casos clínicos e Review, sendo os critérios de exclusão artigos fora do período definido, outras revisões bibliográficas secundárias e artigos que não traziam informações sobre a transposição placentária do vírus.

6 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

O ZIKV, ao se alojar nas células-tronco neurais, sequestra a proteína MSI-1 que por sua vez se liga ao genoma do vírus, fazendo com que essa proteína trabalhe somente para o mesmo, começando assim seu ciclo de vida destrutivo. Por ser uma proteína de replicação, a MSI-1 quando ligada ao vírus permite que o mesmo se multiplique, deixando as células mais vulneráveis à morte celular induzida pelo vírus. Além de ocasionar morte celular, o Zika também modifica de forma drástica o programa de desenvolvimento normal das células-tronco neurais. Esta teoria foi comprovada quando cientistas manipularam as células tornando-as incapazes de produzir a MSI1, e quando foram infectadas com o ZIKV, a replicação do mesmo foi consideravelmente reduzida.

É também pela presença de MSI-1 no globo ocular que os indivíduos que contraem o Zika vírus apresentam um quadro de conjuntivite viral. Outro registro importante a ser considerado é o fato do vírus permanecer nos testículos do indivíduo cerca de seis meses após seus primeiros sintomas, talvez por isso algumas gestantes apresentam ZIKV RNA-negativo no sangue, mas RNA-positivo em líquido amniótico, o que nos leva a compreender que o Zika vírus não só pode ser contraído através da infecção pelo mosquito, mas também pelo ato sexual, tornando assim transparente o fator congênito.

Segundo P. L. Chavali et al, (2017) a MSI-1 é de fundamental importância tanto para o feto, quanto para o vírus, pois esta proteína gera a quantidade suficiente de neurônios para a formação de um cérebro normal, no entanto a presença da mesma também aumenta a vulnerabilidade das células para uma eventual infecção pelo vírus, fazendo com essas células morram, resultando em microcefalia.

7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a descoberta dessa afinidade que o ZIKV tem com a proteína Musashi-1, abriu-se outras dúvidas em relação a este vírus, o que se faz necessários mais investimentos em pesquisa para que possa encontrar uma forma de não só inibir essa infecção, mas também desenvolver potenciais vacinas que controle a ação deste no organismo. Vale ressaltar ainda a importância deste trabalho para a área da saúde, pois o mesmo trouxe importantes descobertas, abrindo assim novas janelas para possíveis estudos que possam retardar essa infecção, ou até mesmo encontrar uma maneira de fortificar a barreira placentária para que o mesmo não venha a estabelecer uma conexão com as células-tronco neurais.

REFERÊNCIAS

1. S. N. Slavov, K. K. Otaguiri, S. Kashima, D. T. Covas, Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 49, e5420 (2016). doi:10.1590/1414-431X20165420.
2. A. S. Oliveira Melo, G. Malingier, R. Ximenes, P. O. Szejnfeld, S. Alves Sampaio, A. M. Bispo de Filippis, Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 47, 6–7 (2016). doi:10.1002/uog.15831.
3. P. L. Chavali et al, Neurodevelopmental protein musashi 1 interacts with the zika genome and promotes viral replication. *Science* 10.1126/science.aam9243 (2017).
4. Uraki et al, Zika virus causes testicular atrophy. *Sci. Adv.* 2017;3: e1602899 22 February 2017.
5. J. Mlakar, M. Korva, N. Tul, M. Popović, M. Poljšak-Prijatelj, J. Mraz, M. Kolenc, K Resman Rus, T. Vesnaver Vipotnik, V. Fabjan Vodusek, A. Vizjak, J. Pižem, M. Petrovec, T. Avšič Županc, Zika virus associated with microcephaly. *N. Engl. J. Med.* 374, 951–958 (2016). doi:10.1056/NEJMoa1600651 Medline.
6. F. R. Cugola, I. R. Fernandes, F. B. Russo, B. C. Freitas, J. L. Dias, K. P. Guimarães, C. Benazzato, N. Almeida, G. C. Pignatari, S. Romero, C. M. Polonio, I. Cunha, C. L. Freitas, W. N. Brandão, C. Rossato, D. G. Andrade, Dde. P. Faria, A. T. Garcez, C. A. Buchpigel, C. T. Braconi, E. Mendes, A. A. Sall, P. M. Zanotto, J. P. Peron, A. R. Muotri, P. C. Beltrão-Braga, The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* 534, 267–271 (2016).

ANÁLISE ETIOLÓGICA DOS CASOS CONFIRMADOS DE MENINGITE SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA ENTRE OS ANOS DE 2016 E 2018

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 12/05/2020

Jessica Fernanda Gomes Rolim

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/6977449113530601>

Julia Beatriz Borges Coelho Duarte Feitosa

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/6941290098396424>

Ada Cristina Mendes Freitas

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/6916147881738463>

Bruna Caroline Rodrigues da Silva

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/5924480329361017>

Camila Souza Maluf

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/7134387289803412>

Emille Ananda Lucena Pereira

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3674146539843654>

Flávia Carneiro Pereira

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/1755962587368860>

João Geraldo Borges Coelho Duarte Feitosa

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/1895637116166299>

Maria Arlete da Silva Rodrigues

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3674146539843654>

Valéria Carvalho Ribeiro

Universidade CEUMA (UNICEUMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/8731777714027195>

Yasmim Campos Rodrigues

Universidade Federal do Maranhão Campus Pinheiro (UFMA)

Discente curso Medicina

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/5188434702477334>

Eliza Maria da Costa Brito Lacerda

Universidade CEUMA

Departamento de medicina

Laboratório de Neurociências, São Luís - MA

<http://lattes.cnpq.br/0635742053223967>

RESUMO: A meningite é o processo inflamatório das leptomeninges, uma doença de caráter agudo e grave, que pode acometer indivíduos de qualquer faixa etária. Pode ser causada por diversos agentes patogênicos, como fungos, bactérias e vírus. Há probabilidade de ocorrer em surtos e por isso está inserida nas doenças de notificação compulsória. Este estudo tem por objetivo observar, segundo a etiologia, o número de casos confirmados de meningite na faixa pediátrica para que se verifique a sua prevalência. Trata-se de uma análise retrospectiva feita a partir do DATASUS, envolvendo a etiologia dos casos de meningite por faixa etária pediátrica, no período de 2016 a 2018, sendo excluídos os casos não especificados e ignorados. Nesses anos, houve um total de 26.471 casos registrados de meningite, na faixa pediátrica. A meningite de etiologia viral apresentou um maior número de casos, com 16.287 registros, principalmente entre a faixa de um aos quatro anos. Já em relação à meningite bacteriana a etiologia mais prevalente foi a meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* com 734 casos, seguida da meningite causada por *Neisseria meningitidis* com 592 registros. Sendo, nos dois casos, a faixa etária mais acometida, aqueles com menos de um ano de idade. Na meningococemia houve 479 registros, sendo mais prevalente entre um e quatro anos de idade. Já a causada pelo *Haemophilus influenzae* apresentou 265 casos, com maior prevalência em menores de um ano de idade. A etiologia menos prevalente entre as bacterianas fora a meningite tuberculósica com 127 casos, acometendo, principalmente, crianças de um aos quatro anos. Observa-se uma alta prevalência da meningite bacteriana principalmente em crianças menores de um ano de idade, assim, é fundamental como medida de prevenção primária a imunização e uma vigilância epidemiológica ativa.

PALAVRAS-CHAVE: Meningite; Etiologia; Faixa etária; Pediátrica.

ETIOLOGICAL ANALYSIS OF MENINGITIS' CONFIRMED CASES ACCORDING TO AGE GROUP BETWEEN THE YEARS 2016 AND 2018

ABSTRACT: Meningitis is the inflammatory process of leptomeninges, a disease of acute and severe nature, which can affect individuals of any age group. It can be caused by several

pathogens, such as fungi, bacteria and viruses. It is likely to occur in outbreaks and, therefore, it is part of compulsory notification diseases. This study aims to observe, according to the etiology, the number of confirmed cases of meningitis in the pediatric range in order to verify its prevalence. This is a retrospective analysis made from DATASUS, involving the etiology of cases of meningitis by pediatric age group, from 2016 to 2018, excluding unspecified and ignored cases. In those years, there were a total of 26,471 registered cases of meningitis in the pediatric group. Meningitis of viral etiology presented a greater number of cases, with 16,287 records, mainly between the age range of one to four years. Regarding bacterial meningitis, the most prevalent etiology was meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, with 734 cases, followed by meningitis caused by *Neisseria meningitidis* with 592 records. In both cases, the most affected age group was those under one year of age. In meningococemia there were 479 records, being more prevalent among children aged one to four. The one caused by *Haemophilus influenzae* had 265 cases, with a higher prevalence in children under one year of age. The least prevalent etiology among bacterials was tuberculosis meningitis, with 127 cases, affecting mainly children aged one to four years. A high prevalence of bacterial meningitis is observed, especially in children under one year of age, therefore, it is essential, as primary preventive measure, immunization and active epidemiological surveillance.

KEYWORDS: Meningitis; Etiology; Age group; Pediatrics.

1 | INTRODUÇÃO

A meningite é definida como um processo inflamatório das membranas cerebrais (pia-máter e aracnoide) e do líquido cefalorraquidiano, podendo ser causada por diversos fatores, infecciosos ou não. Ela causa danos ao sistema nervoso central, levando o indivíduo a óbito rapidamente (TEIXEIRA, 2018).

Dentre as meningites de origem infecciosa, há a de etiologia viral, e bacteriana, causada principalmente pelos agentes *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae tipo b* e *Streptococcus pneumoniae*, as quais são as mais importantes bactérias do ponto de vista da saúde pública pela magnitude de sua ocorrência, potencial de transmissão, patogenicidade e relevância social (SCHOSSLER, 2012).

A meningite viral é a etiologia de maior frequência, entretanto, a bacteriana é relatada como uma afecção de grande relevância, devido à sua alta taxa mortalidade e morbidade em comparação com as meningites virais, e ocorre principalmente em crianças de regiões de baixa situação econômico-social (TEIXEIRA, 2018).

A Organização Mundial da Saúde estima que ocorrem cerca de 170.000 mortes anualmente de meningite no mundo, sendo a taxa de letalidade tão alta quanto 50% se não for tratada. Após alta hospitalar, o risco médio estimado de pelo menos alguma sequela é 19.9%. Resultados adversos variam de acordo com a idade, localização geográfica e organismo infectado (ARBUÉS et al., 2019).

A meningite bacteriana que geralmente ocorre em crianças e idosos é a pneumocócica (MP), sendo mais frequente em menores de 5 anos. Contudo, pode ocorrer em qualquer idade, sendo esta bactéria associada a uma letalidade mais elevada, quando comparada a *N. meningitidis* e *Haemophilus influenzae tipo b*. No Brasil, entre os anos de 2001 e 2006, o coeficiente médio de letalidade foi de 30%. A partir do ano 2000, após a introdução da vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae tipo b*, houve uma queda de 90% na incidência de meningites por este agente. Assim, a segunda maior causa de meningites bacterianas passou a ser representada pelo *Streptococcus pneumoniae* (ARBUÉS et al., 2019).

No Brasil, a meningite bacteriana ou doença meningocócica é endêmica, com ocorrência de surtos de forma esporádica. A taxa de incidência tem diminuído nos últimos anos, sendo registrado menos de um caso para cada 100 mil habitantes entre os anos de 2014 e 2016. Com relação aos níveis de letalidade da doença, foram registrados em torno de 20% nos últimos anos, chegando a quase 50% na forma mais grave (TEIXEIRA, 2018).

A meningite bacteriana apresenta-se como um quadro mais dramático e agudo enquanto a inflamação das membranas cerebrais causada por vírus expressa, em geral, uma evolução benigna em que o paciente encontra-se em bom estado geral e, pode ser precedida por manifestações respiratórias como tosse e faringite. No entanto, inicialmente os sinais e sintomas são semelhantes não sendo possível distingui-las (RIBEIRO, 2019).

As manifestações clínicas clássicas são caracterizadas por febre alta, cefaleia intensa, sonolência, náuseas e vômitos, inapetência, rigidez, sinais de irritação meníngea e alterações do estado mental acompanhadas de modificação no líquido cefalorraquidiano (LCF). Pode haver ainda fotofobia, fadiga e mialgia. Quadros com maior comprometimento neurológico podem apresentar-se com convulsões, paralisias, tremores, hipoacusia, transtornos pupilares, ptose palpebral e nistagmo. Na meningite causada pelo meningococo pode ocorrer erupções cutâneas avermelhadas resultados da septicemia meningocócica sob a pele. (GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2010).

Sinais clássicos de irritação meníngea como o sinal de Kerning e de Brudzinsk usualmente estão presentes. Contudo, estes e outros sinais e sintomas sugestivos podem ser inexistentes em crianças de até nove meses. Nessa faixa etária deve-se observar outros indícios como febre, irritabilidade ou agitação, choro persistente, grito meníngeo (choro agudo incomum), recusa alimentar acompanhada ou não de vômitos e diarreia, convulsões e abaulamento da fontanela decorrente do aumento da pressão intracraniana. Ademais, febre e rigidez da nuca podem ser leves ou ausentes em idosos, imunossuprimidos e alcoólatras (BRANCO, 2007).

O exame do líquido é fundamental para o diagnóstico desta doença. A análise líquórica é realizada para celularidade (citometria e citologia), bioquímica (proteína, glicose), Gram e cultura, pesquisa de antígenos e reação em cadeia da polimerase (PCR). As hemoculturas são positivas em 80 a 90% dos casos (DAS NEVES, 2012).

As alterações liquóricas com pleocitose e proteína elevada são suficientes para o diagnóstico, sendo a pleocitose com predomínio de linfócitos sugestiva de meningite bacteriana, enquanto o predomínio de neutrófilos sugere meningite viral (DAS NEVES,2012).

Quando houver suspeita de meningite, tem-se o início imediato do antibiótico, escolhido de acordo com a faixa etária. Em adultos de 18 a 50 anos ceftriaxone ou cefotaxima 100 mg/kg/dia, 4g/dia em intervalos de 12/12h de 7 a 10 dias. Acrescentar vancomicina 30 a 40 mg/kg/dia, 2g/dia em intervalos de 6/6h de 10 a 14 dias. Indica-se o uso de glicocorticoides, visando reduzir a inflamação no sistema nervoso central e as chances de óbitos e sequelas neurológicas (RABELO,2017).

Além da antibioticoterapia, são necessária medidas como: isolamento respiratório por 24 horas em meningites por meningococo ou hemófilo; hidratação com solução isomolar evitando a super-hidratação, o que agrava o edema cerebral e a secreção inapropriada do hormônio antidiurético; elevar a cabeceira da cama e manitol para promover diurese osmótica e melhora do edema cerebral nos paciente com hipertensão intracraniana (RABELO,2017).

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, com abordagem quantitativa, baseado em análise retrospectiva, que considerou como variáveis a etiologia da meningite e o número de casos confirmados por faixa etária, excluindo os casos não especificados e ignorados. Foram analisados dados nacionais do período de 2016 a 2018.

Os dados obtidos nesta pesquisa foram coletados no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), um banco de dados que exhibe informações que contribuem para análises objetivas dos agravos de maior prevalência e auxilia na formulação de programas de ação em saúde.

3 | RESULTADOS

No período de 2016 a 2018 foi registrado um total de 26.471 casos de meningite na faixa etária entre crianças menores de um ano a catorze anos de idade, sendo a faixa etária entre primeiro ano de vida e os quatro anos a mais acometida, com um total de 9.328 casos. A meningite viral representou a forma clínica com maior número de casos, com cerca de 16.287 registros confirmados da doença, principalmente entre aqueles com idade de um aos quatro anos, em que foram apontados 6.377 casos, conforme observado no gráfico 1.

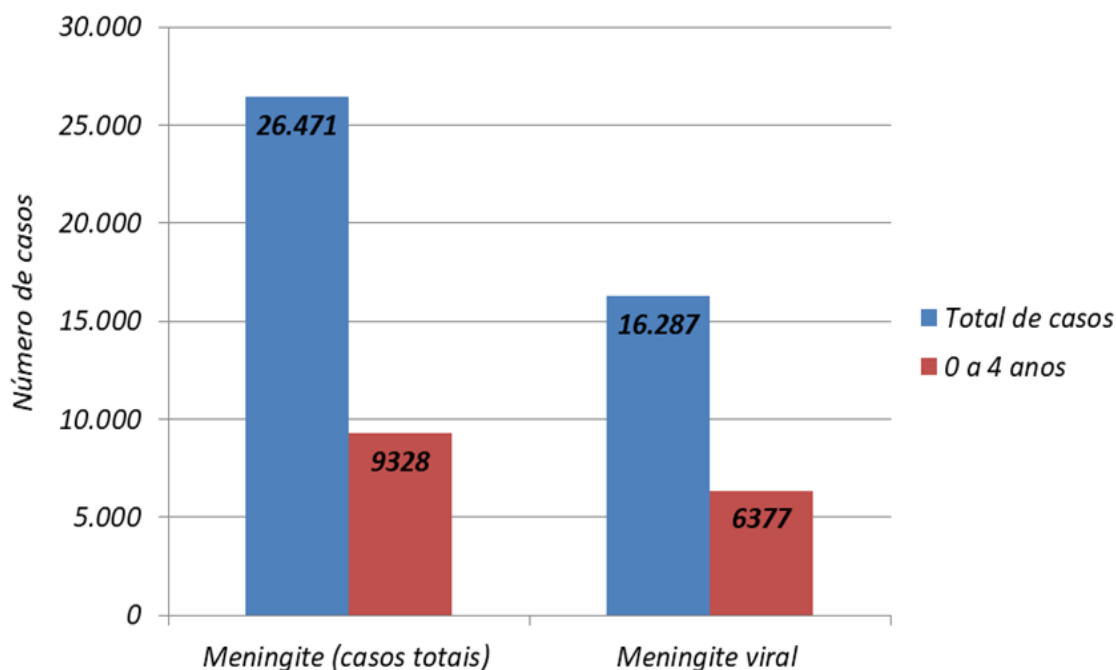


Gráfico 1: Faixas etárias de maior prevalência dentre os casos totais de meningite e meningite viral.

FONTE: DATASUS (2018)

Em relação à meningite bacteriana, a forma mais prevalente fora a meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* com 734 casos registrados, sendo os pacientes menores de um ano de idade a faixa etária mais acometida, com 269 casos. Na sequência, a meningite causada por *Neisseria meningitidis* somou 592 casos, acometendo preferencialmente aqueles com menos de um ano, no total de 187 casos. Na forma de meningococemia houve um total de 479 casos, sendo mais prevalente a faixa etária de crianças entre um e quatro anos de idade, com 171 casos.

A meningite por *Haemophilus influenzae* apresentou 265 casos, sendo 137 entre aqueles com menos de um ano de idade, faixa etária de maior prevalência. Dentre as causas bacterianas, a etiologia menos prevalente fora a meningite tuberculósica, com 127 casos, acometendo, principalmente, pacientes entre o primeiro e os quatro anos de vida, que somaram 55 casos. A frequência das etiologias bacterianas e as respectivas faixas etárias de maior prevalência podem ser observadas no gráfico 2.

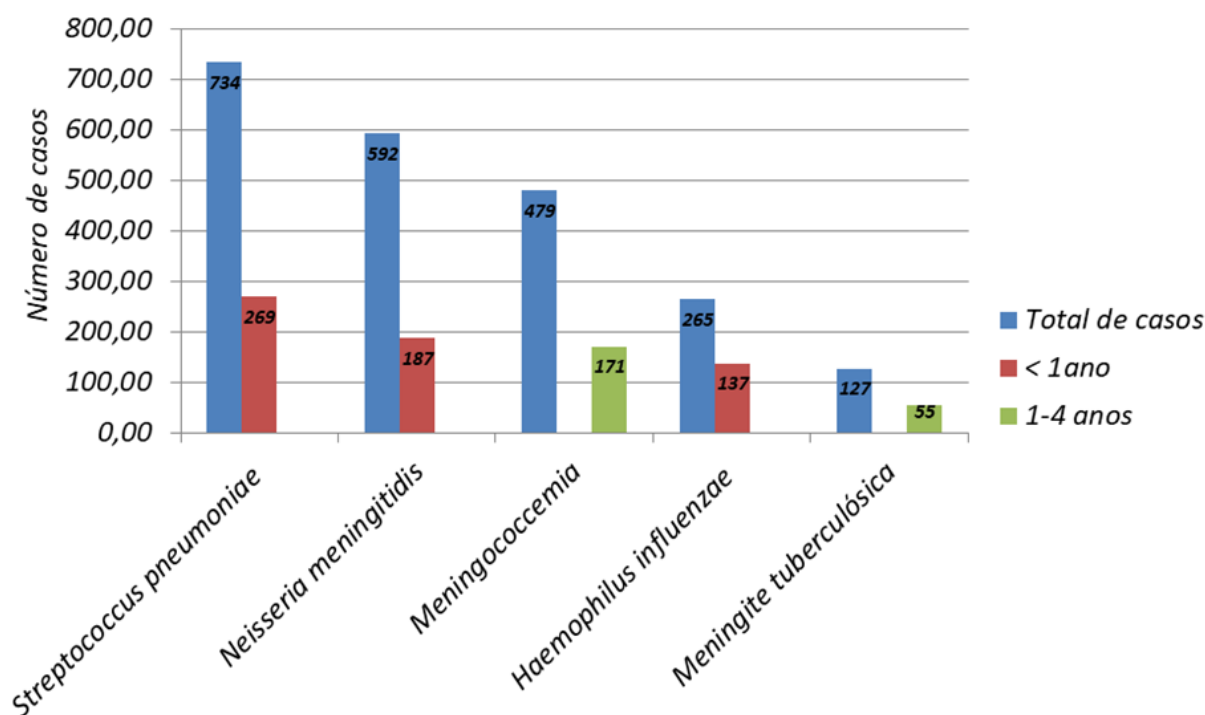


Gráfico 2: Faixas etárias mais prevalentes por meningites de etiologias bacterianas.

FONTE: DATASUS (2018)

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há uma alta taxa de meningite na faixa pediátrica, sendo a de etiologia viral a mais prevalente, com alto índice de casos em crianças de um a quatro anos. A meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* é a segunda etiologia mais prevalente. Tanto esta como as meningites causadas por *Neisseria meningitidis* e por *Haemophilus influenzae*, acometem predominantemente crianças menores de um ano. Isto reflete a importância da imunização no primeiro ano de vida a fim de reduzir a sua transmissibilidade, e consequentemente, o seu número de casos.

Em relação a infecção generalizada causada pela *Neisseria meningitidis*, a chamada meningococemia, observou-se sua predominância na faixa etária de um a quatro anos. A que apresentou menor número de casos dentre as bacterianas foi a meningite de etiologia tuberculóide. Sendo assim, são imprescindíveis o acompanhamento e a notificação dos casos através da vigilância epidemiológica, visando a compreensão do comportamento da doença nas diferentes faixas etárias, tal como a essencialidade e o impacto de ações de imunização.

Potencial conflito de interesses: Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS:

ALLEN, Stephen D. et al. **Koneman diagnóstico microbiológico: texto y atlas color**. Médica Panamericana, 2008.

ARBUÉS, Mohanna Damasceno et al. **Estudo do Perfil Etiológico da Meningite Bacteriana no Estado do Tocantins**. REVISTA CEREUS, v. 11, n. 3, p. 13-28, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

DAS NEVES SZTAJNBOK, Denise Cardoso. **Meningite bacteriana aguda**. Revista de pediatria SOPERJ, v. 13, n. 2, p. 72-76, 2012.

DATASUS - **Departamento de Informática do SUS**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>>. Acesso em: 07 abr. 2019.

DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, Guia. 7ª edição (1ª impressão). **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2010.**

RABELO, Bruno et al. **Aspectos microbiológicos e imunológicos da meningite meningocócica**. Mostra Científica em Biomedicina, v. 1, n. 1, 2017.

RIBEIRO, Igor Gonçalves et al. Meningite Viral. **Boletim Epidemiológico**, p. 51.

SCHOSSLER, João Guilherme Stadler et al. **Perfil etiológico das meningites bacterianas, notificadas entre 1999 e 2010 no Rio Grande do Sul**. Saúde (Santa Maria), v. 38, n. 2, p. 65-76, 2012.

TEIXEIRA, Andréa Bessa. **Meningite bacteriana: uma atualização**. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 50, n. 4, p. 327-9, 2018.

MENINGITE CRIPTOCÓCCICA EM PACIENTE COM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM USO DE NATALIZUMAB – RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/08/2020

Data da Submissão: 05/05/2020

Kamilla d’Aveiro Fernandez

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/2497952772925493>

Felipe da Rocha Schmidt

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/3841874638177751>

Cristina Benicio Henriques

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/5460671785803877>

Mariana Spitz

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/8528217660679799>

RESUMO: Natalizumabe é um anticorpo monoclonal usado no tratamento de casos graves de Esclerose Múltipla na forma Remitente Recorrente, sendo considerada uma droga de alta eficácia e bom perfil de segurança quando seguidas suas recomendações de acompanhamento. Causa uma severa imunossupressão no Sistema Nervoso Central,

umentando o risco de infecções oportunistas localizadas, sendo a principal patologia a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva. Recentemente foram descritos associações com Meningite Criptocócica, porém publicações sobre o tema são extremamente escassas. Nesse relato, apresentamos um caso sobre Meningite Criptocócica em paciente utilizando Natalizumabe e discutimos as terapias subjacentes nos casos dessa complicação baseados na nossa experiência e de outros poucos relatos da literatura.

PALAVRAS-CHAVE: Meningite Criptocócica, Natalizumabe, Esclerose Múltiplas, Infecções Oportunistas, *Cryptococcus spp.*

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN PATIENT WITH MULTIPLE SCLEROSIS USING NATALIZUMAB – A CASE REPORT

ABSTRACT: Natalizumab is a monoclonal antibody used for the treatment of aggressive cases of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis which is considered a high-efficacy drug with a good safety profile when the recommendations are followed. It causes an intense immunosuppression in the Central Nervous System that increases the rates of central opportunist infections, in which the

main agent is Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Recently new association with Cryptococcal meningitis was described but publications are extremely lacking about it. In this report, we present a new case of Cryptococcal Meningitis in a patient using Natalizumab and discuss the following therapies in cases with this complication based on our experience and the others few cases in the literature.

KEYWORDS: Cryptococcal meningitis, Natalizumab, multiple sclerosis, opportunist infections, *Cryptococcus spp.*

1 | INTRODUÇÃO

Esclerose Múltipla é a doença inflamatória crônica do sistema nervoso central (SNC) mais prevalente no mundo, acometendo mais de 2 milhões de pessoas (Reich, 2018). É caracterizada por episódios recorrentes de lesões desmielinizantes no nervo óptico, no cérebro ou na medula espinhal com recuperação variável. É uma enfermidade que ainda não tem cura, de alta morbidade, que seu tratamento baseia-se na regulação da atividade inflamatória (Pucci, 2011).

O Natalizumabe é um anticorpo monoclonal que é utilizado desde 2004 para o tratamento de Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR). Atua bloqueando a transmigração de leucócitos pela barreira hemato-encefálica ao se ligar as integrinas alfa4beta1 e alfa4beta7. O resultado é a redução da atividade inflamatória no SNC assim como a progressão do recrutamento de células imunes, levando as contagens de linfócitos CD4 e CD8 intratecais a níveis semelhantes aqueles com HIV (Polman, 2006, Gundacker 2016, Kaufman, 2018).

Devido à imunossupressão localizada unicamente no SNC, sabe-se do risco aumentado de infecções oportunistas centrais com Natalizumabe. A principal afecção é a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, que é decorrente da infecção pelo vírus John Cunningham (JC) e está fortemente associada a esta medicação tendo sido a causa da sua retirada do mercado em 2005, com seu posterior retorno somente após liberações de suas recomendações de uso para acompanhamento. Outras associações também descritas são com a criptosporidíase gastrointestinal (Pucci, 2011), encefalite herpética (Sharma 2013) e infecções por germes comuns dos tratos urinário e respiratório (Polman, 2006, Rudick, 2006, Oconnor 2014, Butzkueven 2014). Porém, desde 2014 surgiram descrições de casos de pacientes com Natalizumab que apresentaram meningite criptocócica. (Valenzuela, 2014 e Gundacker, 2016).

2 | OBJETIVO

O objetivo desse artigo é apresentar um novo caso de Meningite Criptocócica em paciente utilizando Natalizumabe, discutir a terapêutica utilizada assim como as expostas previamente na literatura.

3 | RELATO DE CASO

Paciente de 30 anos, masculino, com Esclerose Múltipla remitente-recorrente desde 2015, em uso de Natalizumabe por 2 anos após falha terapêutica com interferon 1A e acetato de glatiramer, já com Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) de 4,5, procura serviço de pronto-atendimento apresentando cefaleia holocraniana associada a fotofobia de evolução em dias, sem febre. Realizados Tomografia Computadorizada de Crânio com resultado normal e análise líquórica que evidenciou pressão de abertura elevada, pleocitose linfocítica, alta proteinorraquia e teste de aglutinação pelo látex para *Criptococo* positivo. Todos os resultados para vírus JC foram negativos. Realizada Ressonância Magnética de Crânio que demonstrou espessamento e realce meníngeo difuso. Confirmado o diagnóstico de Meningite Criptocócica, foi iniciado tratamento com Anfotericina B, sendo suspenso o Natalizumabe. Evoluiu com melhora inicial do quadro, porém 10 dias após apresenta crises tônico-clônicas generalizadas com progressão para Status Epilepticus Refratário, quando foi iniciado corticoterapia. Permaneceu em suporte ventilatório por 15 dias com melhora progressiva, quando recebe alta hospitalar com EDSS 6,5, utilizando Fluconazol por tempo indeterminado. Na consulta de retorno um mês após, apresentava EDSS 6,5 e foi optado por iniciar Acetato de Glatiramer como imunomodulador. Após 9 meses estável com EDSS 4,5, paciente apresenta novo surto medular cervical grave sendo optado pela troca para Dimetil Fumarato. Atualmente mantém o mesmo, já há 2 anos sem sinais clínicos ou radiológicos de atividade de doença.

4 | DISCUSSÃO

O *Cryptococcus spp.* é o agente causador da Meningite Criptocócica e tem predileção pelo SNC, desencadeando infecções graves e com altas pressões intracranianas. Caracteristicamente afeta paciente imunocomprometidos, podendo acometer portadores de HIV, neoplasias ou de qualquer terapia que reduza a imunidade celular, como quimioterapias, imunossupressores e até mesmo corticoterapia. Porém também são capazes de infectar imunocompetentes que podem ter a mesma gravidade dos anteriores. Sua evolução costuma ser subaguda, com cefaleia, alteração do estado mental, febre, náuseas e vômitos, além de diplopia, lesões do nervo e tratos ópticos, convulsões e coma (Williamson, 2016).

O Natalizumabe é considerado uma droga de alta eficácia para EMRR utilizado em casos de doença mais agressiva, sendo demonstrado por vários estudos altas taxas de controle de surtos clínicos e de surgimento de novas lesões (Polman 2006, Rudick 2006, Oconnor 2014, Butzkueven 2014, Clerigo 2017). Todos os estudos até o momento demonstraram que o Natalizumabe é uma droga com bom perfil de segurança, com baixas taxas de efeitos adversos graves, mesmo em uso prolongado. (Pucci, 2011, Oconnor 2014,

Butzkueven 2014, Kaufman 2018) Porém, não são descritos nos estudos pivotais nem em estudos de grandes coortes a ocorrência de infecção Criptocócica. (Polman 2006, Rudick 2006, Oconnor 2014, Butzkueven 2014).

Valenzuela et al. em 2014 descreveu o primeiro caso de Meningite Criptocócica em paciente utilizando Natalizumabe após 2 anos, tendo evoluído com boa recuperação porém com importante sequela visual. Já Gudancker et al em 2016 apresentaram outro caso em que o paciente evolui com sintomas similares aos da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica (IRIS) e que o desfecho foi morte encefálica. Devido a ausência de informações literárias a respeito de terapêutica voltada para esta etiologia específica em paciente em uso de Natalizumabe, nosso grupo optou por realizar tratamento convencional para Meningite Criptocócica com Anfotericina B e Fluconazol. Não há Flucitosina disponível no Brasil. O paciente apresentava previamente uma forma de EMRR bastante agressiva, cuja terapia com drogas injetáveis falharam no controle. Devido ao risco de recidiva com terapias de alta imunossupressão, após negativação líquórica e sérica do antígeno criptocócico optou-se por iniciar Acetato de Glatiramer. Porém talvez a terapêutica inicial já tivesse que ser mais agressiva, uma vez que sabe-se que é comum o aumento da atividade inflamatória após suspensão do Natalizumabe. Tendo em vista as diversas descrições de casos de Meningite Criptocócica em uso de Fingolimod (Chong 2018) optamos por trocar para Dimetil Fumarato e manter o uso contínuo de Fluconazol por tempo indeterminado.

5 | CONCLUSÃO

Expomos um caso de um efeito adverso do uso de Natalizumabe pouco descrito na literatura, porém atualmente o conhecimento permanece limitado sobre a evolução desses pacientes durante o episódio e posteriormente ao mesmo, assim como a melhor terapia modificadora de doença. Relatos como esse ajudam na tentativa de expor o quadro, porém mais estudos são necessários.

REFERÊNCIAS

Butzkueven H, et al. **Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:1190–1197

Chong I, Wanga KY, Lincoln CM. **Cryptococcal meningitis in a multiple sclerosis patient treated with Fingolimod: a case report and review of imaging findings.** Clin Imaging. 2018;54:53-6.

Clerico M, et al. **Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management.** Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 940.

Gundacker ND, et al. **Acute Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Patient on Natalizumab.** Open Forum Infectious Diseases, march 2016, 01-03.

Kaufmann M, et al. **Real-World Lab Data in Natalizumab Treated Multiple Sclerosis Patients Up to 6 Years Long-Term Follow Up.** *Frontiers in Neurology* December 2018, 9, 1071.

O'Connor P, et al. **Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study.** *Neurology* 2014;83;78-86, June 2014.

Polman CH et al. **A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis.** *N Engl J Med* 354;9, 899-910, março 2006.

Pucci E, Giuliani G, Solari A et al. **Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis (Review).** *Cochrane Database Syst Rev* 2011,10,1-107.

Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. **Multiple Sclerosis.** *n engl j med* 378;2. Janeiro 2018

Rudick RA et al. **Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis.** *N Engl J Med* 354;9 março 2006.

Sharma K, et al. **Does natalizumab treatment increase the risk of herpes simplex encephalitis in multiple sclerosis? Case and discussion.** *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2013) 2, 385–387.

Valenzuela RM, et al. **Cryptococcal meningitis in a multiple sclerosis patient taking natalizumab.** *Journal of the Neurological Sciences* 340 (2014) 109–111

Williamson PR, et al. **Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy.** www.nature.com/nrneurol. Publicado online 25 Novembro 2016. DOI:10.1038/nrneurol.2016.167.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA PARALISIA FLÁCIDA AGUDA EM PACIENTES NOTIFICADOS NO MUNICÍPIO DE ALTAMIRA-PARÁ

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 06/05/2020

Felipe da Costa Soares

Acadêmico da Universidade Federal do Pará,
Faculdade de Medicina
Altamira-Pará

<http://lattes.cnpq.br/7464922028282936>

Ana Beatriz Costa da Silva

Acadêmica da Universidade Federal do Pará,
Faculdade de Medicina
Altamira-Pará

<http://lattes.cnpq.br/8863574583943452>

Nathan Henrick Sirqueira Kretli

Acadêmico da Universidade Federal do Pará,
Faculdade de Medicina
Altamira-Pará

<http://lattes.cnpq.br/8193159524883738>

Gustavo Sales de Oliveira Lopes

Acadêmico da Universidade Federal do Pará,
Faculdade de Medicina
Altamira-Pará

<http://lattes.cnpq.br/3432514630589386>

Oswaldo Correia Damasceno

Docente da Universidade Federal do Pará,
Faculdade de Medicina
Altamira-Pará

<http://lattes.cnpq.br/5776172516395343>

Ademir Ferreira da Silva Júnior

Docente da Universidade Federal do Pará,
Faculdade de Medicina
Altamira-Pará

<http://lattes.cnpq.br/2096552818464556>

RESUMO: **Introdução:** A Paralisia Flácida Aguda (PFA) é uma síndrome que diminui a força muscular e tem como causa principal a Poliomielite que é transmitida por via fecal-oral através de objetos e alimentos contaminados de pessoa a pessoa. A poliomielite é uma doença debilitante e sem cura, sendo a vacina a única forma de evita-la, por isso a importância da imunização. **Objetivo:** Avaliar o perfil de pacientes com Paralisia Flácida Aguda do município de Altamira-Pará, no período de 2015 a 2019. **Metodologia:** É um estudo do tipo descritivo com abordagem quantitativa, realizado através do levantamento de dados epidemiológicos referentes à Paralisia Flácida Aguda no município de Altamira-PA, na base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Resultados:** Foram notificados 3 casos de PFA nos anos de 2016 e 2017, sendo 2 do sexo masculino e 1 do sexo feminino com faixas etárias entre 1 a 14 anos. Apenas dois indivíduos tomaram a vacina contra

a poliomielite, e um deles evoluiu com sequelas, mas felizmente todos deram teste negativo para a poliomielite. **Considerações finais:** Foi constatado subnotificação dos casos de PFA e uma baixa cobertura vacinal, por isso é necessário preparar melhor os profissionais de saúde para uma adequada notificação e aumentar as campanhas de vacinação, para que dessa forma não ocorra reincidência da poliomielite.

PALAVRAS-CHAVE: Poliomielite; Paralisia Flácida Aguda; Imunização; Subnotificação.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF ACUTE FLACCID PARALYSIS IN NOTIFIED PATIENTS IN THE MUNICIPALITY OF ALTAMIRA-PARÁ

ABSTRACT: Introduction: The acute flaccid paralysis (AFP) is a syndrome that decreases the muscle strength and has poliomyelitis, which is transmitted by the faeco-oral route through contaminated objects and food from a person to another, as main cause. The poliomyelitis is a debilitating and incurable disease, being vaccination the only way to avoid it, that's why immunization is important. **Objective:** To evaluate the epidemiological profile of patients with acute flaccid paralysis in the county of Altamira-Pará, in the years 2015 to 2019. **Methodology:** It is a descriptive study with quantitative approach, made through epidemiological data survey referent to AFP in Altamira-PA county, in the Information System for Notifiable Diseases (SINAN) data base. **Results:** 3 AFP cases were notified in years 2016 and 2017, being 2 male and 1 female aged between 1 to 14 years old. Only two individuals took vaccination against poliomyelitis and one of them evolved with sequelae, but fortunately all of them tested negative for poliomyelitis. **Final Considerations:** Acute flaccid paralysis cases underreporting and low vaccination cover were found, so its necessary to prepare the health professionals better for a proper notification and increase the vaccination campaigns, so that way poliomyelitis recidivism will not happen.

KEYWORDS: Poliomyelitis; Acute Flaccid Paralysis; Immunization; Underreporting.

1 | INTRODUÇÃO

A Paralisia Flácida Aguda (PFA) caracteriza-se como um quadro clínico de perda súbita da força muscular associada à flacidez do segmento acometido. A principal causa para a PFA é a poliomielite, doença infectocontagiosa grave de notificação compulsória, isto é, que se notifica a suspeita do agravo independente da confirmação diagnóstica. A doença é causada pelo poliovírus selvagem, o qual possui tropismo por neurônios motores da medula espinal, causando a paralisia (SILVEIRA et al., 2019).

Por ser um vírus que se aloja no tubo digestório, sua contaminação ocorre por contato direto pessoa-pessoa, via fecal-oral através de objetos, alimentos contaminados ou gotículas de secreção orofaríngea. Nesse sentido, é evidente que as famílias mais carentes são as mais suscetíveis à contaminação, visto que, condições habitacionais precárias e saneamento básico inadequado favorecem a sua proliferação. Logo, torna-se

imprescindível atenção especial para esse grupo (BRASIL, 2017).

Segundo Mondardo (2017), não existe cura para a poliomielite, apenas tratamento, conforme o quadro clínico do paciente. Os sinais e sintomas decorrentes da doença podem variar de quadro febril acompanhado de dores à paralisia irreversível ou morte. Dependendo da situação do paciente, os problemas decorrentes da doença podem ser atenuados com terapia medicamentosa - anti-inflamatórios e analgésicos - ou fisioterapia e exercícios físicos - nos casos de paralisia. Isso pode demandar recursos assistenciais, saturar o serviço público de saúde e elevar os gastos hospitalares, mas com uma maior intervenção da Atenção Primária à Saúde (APS) podem ser evitados.

Diante disso, é fundamental um enfoque para a principal forma de prevenção que é por meio da vacinação em menores de 5 anos através da Vacina Injetável Poliomielite (VIP) e Vacina Oral Poliomielite (VOP), conforme Dos Santos et al. (2017). Embora a paralisia infantil, seja mais incidente em crianças, os adultos não imunizados também podem ser infectados e de forma mais grave. Portanto, manter a carteirinha de vacinação atualizada cursa como principal meta no combate à Pólio.

No Brasil, o número de casos de poliomielite em crianças era alarmante até o ano de 1980, quando se iniciou a campanha de vacinação nacional contra a poliomielite. Em 1989 foi registrado o último caso, na Paraíba, mas em 1994, o país ganhou um certificado internacional de erradicação junto aos demais países das Américas emitido pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) e os países se comprometeram em manter erradicada. Com isso, a doença tornou-se incidente apenas em 3 países: Nigéria, Paquistão e Afeganistão. (ISHIKAWA e GOMIDE, 2019).

Apesar desses esforços, conforme expõe Mello et al. (2018), existe um quadro de subnotificação no Brasil, o que pode comprometer o fornecimento de dados reais das PFA, prejudicando, assim, as campanhas de prevenção, busca ativa e assistência ambulatorial à poliomielite. Além disso, existem outras doenças com sinais e sintomas semelhantes à essa patologia e que são diagnosticados a partir da suspeita de caso de PFA, como por exemplo, a síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa, meningite viral e meningoencefalite, acrescenta Silveira et al. (2019).

Deve-se destacar também que, segundo Darolt et al. (2019), foi registrada vacinação em menores de 5 anos abaixo da meta nos últimos anos. Isso evidencia o reflexo de um controle preventivo deficitário a doenças imunopreveníveis, como a poliomielite, o que aumenta o risco de reincidir doenças já controladas. A principal causa disso mostrou ser a falta de conhecimento dos pais quanto aos efeitos da vacinação, sendo, portanto, essencial se atentar para esse fator.

Nesse cenário, conhecer o perfil epidemiológico das doenças ou agravos é fundamental para orientar o município a subsidiar o planejamento de ações de saúde e melhorar a qualidade da vigilância. Para tanto, analisar dados de uma série histórica constitui uma forma de analisar a tendência de um agravamento, uma vez que existe escassez

de trabalhos relacionados à vigilância epidemiológica das paralisias flácidas agudas, contribuindo assim, para o enriquecimento da literatura PFA.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de paciente com Paralisia Flácida Aguda do município de Altamira-Pará, no período de 2015 a 2019, mediante a coleta de dados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, para a descrição de sua ocorrência segundo ano da notificação, idade, raça, escolaridade, zona de residência, sexo, evolução dos casos, vacinação, critério de confirmação e classificação final.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo é do tipo descritivo de corte transversal com abordagem quantitativa, realizado através do levantamento de dados secundários referentes à Paralisia Flácida Aguda no município de Altamira-PA, na base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) disponível para livre acesso no portal Sinanweb.

A descrição do perfil epidemiológico da PFA foi realizada através da análise de dados da notificação do agravo no SINAN, disponibilizados pela Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA). Foram pesquisados todos os casos de PFA notificados em pessoas com idade entre 0 a 14 anos, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019.

Foi utilizado o aplicativo TabNet nesta pesquisa para a coleta dos casos de PFA notificados no SINAN. Esse aplicativo é uma ferramenta disponível no portal Sinanweb criado pelo DATASUS que permite a geração de tabelas epidemiológicas sobre um agravo de notificação em determinado período e local, neste caso no período de 2015 a 2019 no município de Altamira-PA. A coleta dos dados ocorreu entre os meses de janeiro a março de 2020.

As variáveis do SINAN utilizadas foram: ano da notificação, faixa etária, idade, raça, escolaridade, vacinação contra Poliomielite, zona de residência, sexo, evolução dos casos, critério de confirmação e classificação final. Os dados coletados foram processados utilizando o software Microsoft Office Excel 2010 e analisados através da estatística descritiva.

Por se tratar de estudo realizado com dados secundários, acessado de um banco de domínio público, não foi necessário submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos.

3 | RESULTADOS

O estudo constatou 3 casos de PFA, notificados nos anos de 2016 e 2017, no município de Altamira, sendo 2 do sexo masculino e 1 do sexo feminino com faixas etárias

variando entre 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos de idade. Os pacientes eram das raças parda e indígena, tendo a maioria residência na zona urbana do município e com ensino fundamental incompleto.

Em relação à situação vacinal dos pacientes notificados com PFA, o estudo contactou que apenas os pacientes do ano de 2017 haviam tomado a vacina contra a poliomielite. Quanto ao diagnóstico dos pacientes com PFA, todos foram confirmados através de exames laboratoriais, os quais atestaram resultados para enterovírus não-pólio, com classificação final descartado para poliomielite, conforme podemos observar na tabela 1.

Variáveis	Classificações	Casos em 2015	Casos em 2016	Casos em 2017	Casos em 2018	Casos em 2019
Sexo	Masculino	-	1	1	-	-
	Feminino	-	-	1	-	-
Idade	1-4 anos	-	-	1	-	-
	5-9 anos	-	-	1	-	-
	10-14 anos	-	1	-	-	-
Grau de Escolaridade	EF incompleto	-	1	1	-	-
	EF completo	-	-	1	-	-
Zona de Residência	Rural	-	1	-	-	-
	Urbana	-	-	2	-	-
Raça	Parda	-	-	2	-	-
	Indígena	-	1	-	-	-
Evolução do Caso	Cura sem sequelas	-	1	1	-	-
	Cura com sequelas	-	-	1	-	-
Imunização	Vacinado para poliomielite	-	-	2	-	-
	Desconhecido	-	1	-	-	-
Critério de Confirmação	Laboratorial	-	1	2	-	-
Classificação Final	Descartado para Poliomielite	-	1	2	-	-

Tabela 1. Notificações por ano do 1º Sintoma (s) no município de Altamira

Legenda: EF: Ensino Fundamental.

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2020.

A pesquisa realizada no SINAN, não evidenciou casos notificados nos anos de 2015, 2018 e 2019 no município investigado.

4 | DISCUSSÃO

A paralisia flácida aguda se mostrou de distribuição uniforme em relação ao sexo no município de Altamira. Quanto à etnia é relevante salientar que os casos apresentados

são dos grupos pardos e indígenas. Não foram encontrados registros que provem a maior prevalência da doença em determinadas etnias, porém sabe-se que, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020), a maior parte da população brasileira é parda, logo, esses números de casos podem estar relacionados à predominância de pardos na sociedade.

Em relação à idade dos pacientes, observou-se um padrão heterogêneo de distribuição, variando entre as faixas etárias de 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos, porém mantendo-se o padrão típico de acometimento infantil. A escolaridade predominantemente fundamental não surpreendeu, visto que as idades são correspondentes com o grau de ensino. Apesar da erradicação da poliomielite, ainda há casos de PFA afetando principalmente crianças devido seu sistema imunológico ainda estar em desenvolvimento. É possível haver relação desses casos com infecção por enterovírus não pólio (EVNP), pois foi identificado em uma pesquisa o isolamento viral principalmente de Coxsackievirus e Echovirus em casos de PFA em crianças na região norte (ALVES et al., 2014).

No presente estudo, foi observado que a maioria dos casos notificados de PFA ocorreu em pessoas residentes da zona urbana, além disso, foi constatado que esses casos não estavam associados à poliomielite, conforme revelou o diagnóstico laboratorial (Tabela 1).

Schatzmayr et al. (2002) revelam que a maioria dos casos de PFA estão relacionados à falta de saneamento básico e condições de higiene adequada para a população. Os autores observaram na região Nordeste, casos de PFA em áreas urbanas com baixo nível de saneamento básico.

Embora não tenha informações precisas das condições de saneamento básico de Altamira, mas é sabido que o município passou por inúmeras transformações sociais, econômicas e ambientais, além da reestruturação espacial, desencadeados pela usina hidrelétrica de Belo Monte (UHE), a qual propiciou baixa taxa de urbanização, fraca industrialização, dificuldades de acesso rodoviário e insipiente instalação de instituições financeiras e demais iniciativas empresariais (MIRANDA NETO, 2017).

Segundo Fragelli e Oliveira (2017), afirmam que Altamira passou por um significativo aumento populacional fora da curva regular de crescimento e migração, resultando em sérias consequências à saúde pública da região, pois com aumento do número de residências sem planejamento e estruturas inadequadas, vários problemas sanitários foram gerados, facilitando o aparecimento de doenças associadas à higiene precária, dentre elas a PFA.

O documento Mapa dos Caminhos de Saneamento em Altamira (2015), revela que a maior parte dos domicílios da cidade usam fossas do tipo “fossa negra” cujas escavações não contam com revestimentos interno, o que agrava o risco de degradação dos recursos hídricos. Vale ressaltar que a água é um dos principais carreadores de vírus, logo a sua contaminação pode facilitar transmissão do vírus da pólio e o reaparecimento de casos de

paralisia flácida aguda (OLIVEIRA et al., 2020; PEREIRA et al., 2020).

No presente estudo, apenas 2 pacientes com PFA haviam recebido a vacinação contra a poliomielite, o que denota a fragilidade na cobertura vacinal realizada pela atenção básica do município.

Como já mencionando anteriormente, a construção da Usina impactou negativamente a assistência à saúde no município, em especial a Rede de Atenção Básica (AB), visto que o quantitativo de equipes de saúde da família não se equiparou ao aumento populacional do município, deixando assim, algumas famílias descobertas de assistência à saúde (SOUZA et al., 2018; FRAGELLI e OLIVEIRA, 2017).

Souza et al. (2018) revelam que a atenção básica é essencial para o combate a diversas doenças por meio da vacinação, promoção à saúde e campanhas de educação em saúde. Logo, uma distribuição ineficiente desses serviços pode ocasionar a volta devastadora de doenças até então erradicadas como a poliomielite.

Na atenção básica, a política de imunização é valorizada e de grande eficácia para o controle e prevenção de doenças no país. As vacinas podem ser consideradas vítimas do seu próprio sucesso. Com a disponibilidade de novas e eficazes vacinas, a epidemiologia das doenças infecciosas sofreu grandes modificações (SUCCI, 2018).

A pesquisa ainda constatou que a maioria dos casos notificados com PFA teve uma boa evolução e não apresentou sequelas, ou seja, incapacidade devido a paralisia muscular. Nota-se que a falta de dados do diagnóstico final dificulta o esclarecimento sobre a patologia causadora dessa síndrome, contudo as sequelas podem estar relacionadas com a Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Essa doença é causada pela ação do sistema imunológico do paciente contra suas próprias células nervosas secundária a uma infecção. E o fato de ser a paralisia flácida aguda e subaguda do mundo com maior ocorrência desde a erradicação da poliomielite torna-a a enfermidade com maior potencial diagnóstico nos casos apresentados (SOUZA; DE OLIVEIRA AFONSO; CALMON, 2018).

Um dos problemas enfrentados no referido estudo foi a falta de dados consolidados de algumas variáveis de preenchimento obrigatório, referentes ao município, que são apresentadas na ficha de notificação do SINAN para PFA e que possuem grande relevância para o presente estudo, como: sintomas e diagnósticos diferenciais dos casos notificados.

De fato, as notificações no SINAN devem ser realizadas corretamente e com frequência, visando permitir que as informações sejam utilizadas pelos gestores e profissionais da saúde em tomada de decisões sobre ações de saúde e controle das doenças. Conforme um estudo feito em municípios do estado Goiás no qual se perguntou aos profissionais de saúde sobre os principais fatores que seriam relevantes para o não preenchimento de informações destacam-se: “notificação manual ou burocrática”, “médico não notifica” e “paciente vai embora sem ser notificado”. Tudo isso compromete a prevenção e controle epidemiológico da doença (MELLO et al. 2018).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo constatou 3 casos de paralisia flácida aguda, ocorridos apenas nos anos de 2016 e 2017, no município de Altamira, sendo que 2 casos obtiveram cura sem sequelas e 1 caso com sequelas.

A pesquisa ainda verificou que existe uma baixa cobertura vacinal e quadro de subnotificação da doença na região. Dessa forma, sugerimos que os gestores da atenção básica do município, invistam em campanhas de vacinação, visando ampliar a cobertura vacinal para a prevenção da doença e em treinamentos para o preenchimento correto das fichas de notificação para PFA para que não ocorra mais as subnotificações, que tem sido um problema em toda a região Norte.

REFERÊNCIAS

ALVES, Jainara Cristina dos Santos et al. Isolamento e identificação molecular dos enterovírus não pólio em casos de paralisia flácida aguda, ocorridos na Região Norte do Brasil, no período de 1996 a 2006. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 1, p. 35-42, 2014.

DAROLT, Jaqueline Beatriz et al. **Taxa de cobertura vacinal infantil brasileira de 2009 a 2018**. 2019.

DOS SANTOS, Tiago et al. Avaliação da campanha de vacinação contra a poliomielite nos anos de 2010 a 2014, no município de Tabaporã-MT. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, v. 1, n. 06, 2017.

FRAGELLI, I. K. Z.; Oliveira, L. S. S. Considerações sobre os impactos em saúde, no contexto do deslocamento forçado de ribeirinhos em Belo Monte. In: Magalhães, S. B.; Cunha, M. C. (Orgs). **A Expulsão de Ribeirinhos em Belo Monte: Relatório da SBPC**. São Paulo: Sbpc, 2017. p. 203-234. Disponível em: <http://portal.sbpnet.org.br/livro/belomonte.pdf>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acessado em: 26 de março de 2020.

ISHIKAWA, Érica Kaori Shimabukuro; GOMIDE, Lígia Maria Micai. DOENÇAS EMERGENTES E REEMERGENTES: UM PROBLEMA DO PASSADO QUE PERSISTE NO PRESENTE. **Revista InterSaúde**, v. 1, n. 1, p. 59-72, 2019.

MELO, Maria; COLETA, Marília; COLETA, José; BEZERRA, José; CASTRO, Ana; MELO, Ana; TEIXEIRA, Ricardo; GOMES, Daniel; CARDOSO, Huilma. Percepção dos profissionais de saúde sobre os fatores associados à subnotificação no Sistema Nacional de Agravos de Notificação. **Revista de Administração em Saúde**, [s. l.], v. 18, n. 71, 2018. Disponível em: <http://www.cqh.org.br/ojs-2.4.8/index.php/ras/index>. Acesso em: 27 fev. 2020.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 2ª ed., 705 p., Brasília - DF, 2017.

Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/pfapa.def>. Acesso em: 23 de out. de 2019.

MIRANDA NETO, José Queiroz de. **Revista Formação (ONLINE)**. Vol. 24; n.43, set-dez/2017. p. 65- 95.

MONDARDO, Juliana Scarpato. Síndrome pós-poliomielite. **Fisioterapia Brasil**, v. 10, n. 3, p. 210-214, 2017.

OLIVEIRA, F. C. et al. Víruses entéricas: principais patologias de veiculação hídrica e suas manifestações clínicas. **Revista Conhecimento Online**. Novo Hamburgo, RS, v. 1, p. 191-217, jan, 2020.

PEREIRA, L. L. et al. Saneamento e saúde pública sob a perspectiva da população local: estudo de caso do município de Altamira – PA, após a implantação da Usina Hidrelétrica de Belo Monte. Altamira - PA: UFPA, 2020.

SCHATZMAYR, H. G.; et al. **Erradicação da poliomielite no Brasil: a contribuição da Fundação Oswaldo Cruz**. História, Ciências, Saúde. v. 9, n. 1, p. 11-24, 2002

SILVEIRA, Bárbara et al. Atualização em poliomielite. **Rev Med Minas Gerais**, v. 29, n. Supl 13, p. S74-S79, 2019.

SOUZA, D. P. et al. Desenvolvimento urbano e saúde pública: impactos da construção da UHE de Belo Monte. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**. Curitiba, PR, v. 46, p. 154-173, ago, 2018.

SOUZA, Nathalye Emanuelle; DE OLIVEIRA AFONSO, Elisangela; CALMON, Ana Beatriz. Síndrome de Guillain-Barré e sua relação com o calendário vacinal brasileiro: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 54, n. 1, 2018.

SUCCI, Regina Célia de Menezes. Recusa vacinal - que é preciso saber. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 94, n. 6, p. 574-581, dezembro de 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572018000600574&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 10 de mar. de 2020.

DIAGNÓSTICO PRECOCE PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: CRITÉRIOS CLÍNICOS E USO DE BIOMARCADORES

Data de aceite: 01/08/2020

Ludmila Souza da Cunha

Discente do Curso de Graduação em Medicina do UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda
Volta Redonda – RJ

Raquel Carolina de Souza da Silva

Discente do Curso de Graduação em Medicina do UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda
Volta Redonda – RJ

Marcilene Maria de Almeida Fonseca

Docente do Curso de Graduação em Medicina do UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda
Volta Redonda – RJ

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é por definição um declínio cognitivo funcional que causa perda gradual de memória, comprometendo áreas do cérebro responsáveis pela cognição, função e comportamento, correspondendo a 60-70% das demências. Logo, a precocidade do seu diagnóstico possibilita a intervenção terapêutica com prolongamento da autonomia e retardo no início do processo demencial. A pesquisa bibliográfica foi realizada em plataformas digitais, utilizando artigos e tratados publicados nos últimos 11 anos em espanhol, inglês e português. Os

trabalhos foram analisados nos seus aspectos de diagnóstico clínico precoce e comparados com os resultados observados na realização de exames clínicos e de imagem. No DSM-5, a DA foi separada em três estágios: pré-clínico, comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência. Estudos indicam que alterações sutis podem ser detectadas anos/décadas antes dos primeiros sintomas clínicos que caracterizam o CCL através dos biomarcadores. Hoje, não há obrigatoriedade da perda de memória anteceder os outros sintomas, mudanças sensoriais e motoras podem estar presentes em estágios iniciais, 5-15 anos antes do surgimento da DA. Clinicamente, o paciente precisa apresentar sintomas cognitivos e comportamentais que causam uma redução no seu desempenho que não podem ser atribuídas a outros transtornos neurocognitivos, evidenciados em uma anamnese colhida do paciente e de um familiar que tenha conhecimento do quadro, e a realização de testes neuropsicológicos ou de avaliação cognitiva, como o Mini-Mental. É importante lembrar que os exames como TC ou RM do crânio devem ser realizados para descartar diagnósticos diferenciais, já o exame do líquido pode auxiliar identificando quadros demenciais infecciosos do sistema nervoso central. Por conseguinte, a porcentagem de

casos identificados clinicamente diminui conforme os estágios da DA são mais precoces. Todavia, biomarcadores são mais sensíveis e específicos ao diagnóstico da DA, podendo expor a doença antes mesmo do aparecimento dos sintomas, devido à marcação do gene desencadeador da demência.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; Diagnóstico Precoce; Biomarcadores; Critérios Clínicos.

EARLY DIAGNOSIS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: CLINICAL CRITERIA AND USE OF BIOMARKERS

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a functional cognitive decline that causes gradual memory loss, compromising areas of the brain responsible for cognition, function, and behavior, being responsible for 60-70% of dementias. Therefore, the early diagnosis allows therapeutic intervention with prolongation of autonomy and delay in the onset of the dementia process. The bibliographic research was performed in digital platforms, using articles published in the last 11 years in Spanish, English, and Portuguese. Its aspects of early clinical diagnosis were analyzed and compared with the results observed in clinical and imaging examinations. In DSM-5, AD was separated into three stages: preclinical, mild cognitive impairment (MCI) and dementia. Studies indicate that subtle changes can be detected years / decades before the first clinical symptoms that characterize MCI through biomarkers. Today, there is no obligation for memory loss to precede other symptoms, sensory and motor changes may be present 5-15 years earlier in the early stages. Clinically, the patient needs to have cognitive and behavioral symptoms that show a reduction in their performance that cannot be attributed to other neurocognitive disorders, evidenced in anamnesis taken from the patient and a family member who is aware of the condition, and conducting neuropsychological tests or cognitive assessment such as the Mini-Mental. It is important to remember that tests such as computed tomography or magnetic resonance imaging of the skull should be performed to rule out differential diagnoses, since CSF examination may help to identify infectious dementia of the central nervous system. Consequently, the percentage of clinically identified cases decreases as the stages of AD are earlier. However, tests with biomarkers are at the same time more sensitive and specific to the diagnosis of AD and may expose the disease even before the onset of symptoms due to the marking of the dementia triggering gene.

KEYWORDS: Alzheimer's Disease; Early Diagnosis; Biomarkers; Clinical Criteria.

1 | INTRODUÇÃO

A população mundial está passando por um processo de envelhecimento, inclusive em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil, gerando mudanças no perfil demográfico nas últimas décadas. No Brasil, a população de idosos com 60 anos ou mais, em 2000, representava 8,6% da população geral e, até 2050, estima-se

que representará 25% deste contingente (DICK, 2015). Já levando em consideração o cenário mundial, é estimado que o número de pessoas com mais de 60 anos até 2050 represente 22% da população mundial, com 79% dessas pessoas vivendo nas regiões menos desenvolvidas do planeta (PRINCE, et al., 2013).

Com a mudança do perfil demográfico, marcado pelo envelhecimento populacional, há o aumento da incidência das doenças demenciais, principalmente a Doença de Alzheimer (DA), pois estão mais correlacionadas com idosos. De acordo com Martin Prince, a demência é uma síndrome clínica causada por neuro degeneração e caracterizada por deterioração progressiva e definitiva na habilidade cognitiva e na capacidade de viver independentemente. Estima-se que em 2005 havia no mundo cerca de 24,3 milhões de pacientes com demência, podendo chegar a 81,1 milhões no ano de 2040 e a 114 milhões em 2050.

A Doença de Alzheimer, que corresponde de 60% a 70% das causas de demências, é definida como sendo “uma desordem neurodegenerativa crônica, acompanhada por disfunção cerebral complexa, manifestando-se clinicamente por um declínio cognitivo e funcional, com progressão gradual e por frequentes perturbações psicológicas e do comportamento” (SOBRAL; PAÚL, 2013). Com a evolução, a doença pode causar um grande impacto no cotidiano do indivíduo, afetando a capacidade de aprendizado, atenção, orientação, compreensão e linguagem. Atualmente, segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS (2016), a DA atinge cerca de 25 milhões de pessoas em todo o mundo com altos custos anuais de tratamento, tornando-se, assim, grande prioridade na saúde pública em vários países.

Para isso, o Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM) V, da Associação Americana de Psiquiatria, apresenta os critérios para o diagnóstico da Doença de Alzheimer. A respeito à nomenclatura, não é mais utilizado o termo “demência”, devido à má aceitação dos pacientes afetados e seus familiares, passando a utilizar na nova nomenclatura “transtornos neurocognitivos”, caracterizando-os em transtorno leve e maior. Quanto ao diagnóstico, foi reconhecido que a memória não era o primeiro aspecto a ser acometido em todos os tipos de demência, sendo necessária, além dos critérios clínicos e cognitivos avaliados, a realização do exame neuropatológico (CERA; ORTIZ; MINETT, 2015).

Apesar de todo avanço científico relacionado com a DA, é fundamental considerar a avaliação clínica e funcional do indivíduo, uma vez que o diagnóstico diferencial é, primariamente, clínico, sobretudo em países menos desenvolvidos em que verbas direcionadas à saúde são escassas, impossibilitando o acesso às novas tecnologias, como os biomarcadores. Estes aumentam a probabilidade de acerto no diagnóstico, mas o uso ainda não é factível, atualmente, na prática clínica. Torna-se fundamental, então, a atualização sobre os principais sinais e sintomas precoces da doença e sobre testes e exames que possam ser aplicados para o diagnóstico no âmbito clínico, sendo esse

conjunto uma importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico clínico precoce (PRINCE, 2013; BLENNOW, et al., 2015).

2 | METODOLOGIA

O trabalho trata-se de um artigo de revisão de literatura sobre o tema: Diagnóstico precoce para doença de Alzheimer: aspectos clínicos. A amostra foi obtida através de uma extensa pesquisa bibliográfica nas plataformas: Pubmed, Google Acadêmico, BVS, Scielo e Scopus, utilizando artigos e tratados publicados nos últimos 11 anos. Sendo 1 em espanhol, 16 em inglês e 15 em português.

Os trabalhos serão analisados nos seus aspectos de diagnóstico clínico precoce e comparados com os resultados observados na realização de exames clínicos e de imagem. A partir disso, o tema será desenvolvido e ao final concluído.

3 | DESENVOLVIMENTO

3.1 Aspectos Gerais

A expectativa de vida mundial nunca esteve tão alta quanto agora. No Brasil, segundo o IBGE 2014, a estimativa de vida é de 75 anos e, proporcionalmente a isso, o número de casos de doenças associadas à idade também está aumentando, principalmente as demências.

Os transtornos que causam demência são caracterizados, segundo John Wiley et al. (2016), por um grupo de problemas cerebrais que causam a deterioração gradual da função cerebral, das habilidades de pensamento e da capacidade para cumprir tarefas cotidianas. De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria (APA), a Doença de Alzheimer (DA) representa de 50 a 75% dos casos de demência, sendo a causa mais comum, e é a quarta causa de morte em pessoas com 80 anos ou mais. De acordo com a OMS, a cada 4 segundos um novo caso de DA é diagnosticado no mundo e para 2050 a projeção cai para cada 1 segundo.

Atualmente, de acordo com a OMS (2013), a DA é caracterizada por um declínio cognitivo funcional que causa perda gradual de memória, de comunicação e capacidade de aprender, sendo mais prevalente em maiores de 65 anos. Além disso, compromete as áreas do cérebro responsáveis pela cognição, função e comportamento, prejudicando, assim, as atividades de vida diárias (DECESARO; MELLO & MARLON, 2009).

O Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM) elaborado pela APA apresenta os critérios para o diagnóstico da Doença de Alzheimer desde 1987, porém, nas últimas edições, houve algumas mudanças por conta de um maior conhecimento da DA.

As alterações consistem na troca do termo a que se refere à DA, que ao invés de demência passou a ser transtornos neurocognitivos (NCD), e na separação da doença em três estágios: pré-clínico (pré-sintomático), comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA e demência devido à DA (Araújo et al., 2014).

No pré-clínico, reconheceu-se a importância dos biomarcadores como meio de se diagnosticar a DA. Nesse estágio, as mudanças já estão acontecendo no corpo humano em sua esfera biológica, porém sem os sintomas clínicos serem notados (Alzheimer's Association, 2016). Segundo Sperling et al. (2011), estudos indicam que alterações cognitivas sutis podem ser detectadas anos ou até mesmo décadas antes dos primeiros sintomas clínicos que caracterizam o CCL.

De acordo com a Alzheimer's Association (2016), no CCL, o indivíduo apresenta alguns sintomas, como leve perda de memória ou modesto declínio da habilidade cognitiva, que não interferem na sua independência. Visto que com algum esforço, é possível a realização de tarefas complexas como, por exemplo, pagar contas e administrar a própria medicação. Por último, no estágio de demência devido à DA, o paciente possui significativa perda cognitiva da memória e de outra habilidade cognitiva, como linguagem ou aprendizado. Neste caso, a independência do indivíduo é afetada, precisando, na maioria dos casos, da ajuda de terceiros para realizar tarefas complexas.

Além disso, outra modificação do DSM V foi a não obrigatoriedade da perda de memória anteceder os outros sintomas. Isso é, inclusive, evidenciado em estudos clínicos, os quais mostram que mudanças sensoriais e motoras podem estar presentes em estágios iniciais da doença, iniciando de 5 a 15 anos antes do surgimento da DA como, por exemplo, alterações na audição e no olfato (ALBERS et al., 2015).

3.2 Critérios Clínicos

Em 2011, foi publicado pelo National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke e The Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) novos critérios para o diagnóstico da Doença de Alzheimer que, assim como o DSM V publicado em 2013, estabelece um protocolo diagnóstico da DA. Dessa forma, usados de maneira correta podem prevenir o avanço do transtorno neurocognitivo ou possibilitar o seu reconhecimento precoce. Sendo assim, segue abaixo os critérios atualizados utilizados para a realização do diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer.

I. Critérios Clínicos: Demência

Para a demência ser diagnosticada, o indivíduo precisa apresentar alguns sintomas cognitivos e comportamentais que:

1. Afetem a habilidade de realizar atividades diárias e usuais; e

2. Evidenciem uma redução no desempenho e funcionamento em relação a níveis anteriores; e
3. Não podem ser atribuídas ao delírio ou outros transtornos neurocognitivos;

O declínio cognitivo pode ser detectado e, conseqüentemente, diagnosticado através de uma combinação de história clínica colhida do paciente e de algum outro indivíduo relacionado a ele que tenha conhecimento da situação. Dessa forma, são realizados testes de avaliação cognitiva, podendo ser testes mentais, principalmente o Mini Exame do Estado Mental (MEEM – Figura 1), ou testes neuropsicológicos (Caramelli et al., 2011; Bateman et al, 2012).

Para que o declínio cognitivo ou comportamental seja determinado é necessário que haja pelo menos dois dos seguintes itens:

- a. Dificuldade para adquirir e lembrar de novas informações. Os sintomas podem incluir: perguntas ou conversas repetitivas, posicionamento errado de pertences pessoais, esquecimento de eventos ou compromissos ou, até mesmo se perder em trajetos familiares.
- b. Dificuldade para entender e realizar tarefas complexas. Os sintomas podem incluir: incompreensão de possíveis riscos à própria segurança, incapacidade de administrar as finanças, dificuldade para a tomada de decisões e inaptidão para planejar atividades complexas ou sequenciais.
- c. Perda de habilidades espaço-visuais. Os sintomas podem incluir: inabilidade para reconhecer rostos ou objetos comuns, incapacidade de encontrar objetos em seu campo de visão apesar de boa acuidade visual ou se vestir.
- d. Perda de funções linguísticas (falar, ler, escrever). Os sintomas podem incluir: incapacidade de pensar em palavras comuns durante a fala ou erros de fala, de escrita e para soletrar.
- e. Alterações de personalidade ou comportamento. Os sintomas podem incluir: mudanças de humor não usuais como, por exemplo, agitação, perda de motivação, apatia, inabilidade para dirigir, dificuldade para interagir socialmente, perda de interesse em atividades que gostava anteriormente, perda de empatia e comportamentos obsessivos e compulsivos.


Memória	Mini Exame do Estado Mental (MEEM)
3 () Peça ao paciente que repita as três palavras. Dê um ponto para cada resposta correta.	Orientação
Linguagem	5 () Em que ano, mês, estação do ano estamos? 5 () Onde estamos: estado, país, cidade, hospital?
9 () Mostre um lápis e um relógio, peça-lhe que os nomeie (2 pontos). Repita o seguinte: "Nem sim, nem não, nem por que" (1 ponto). Dê as três seguintes ordens: "Pegue esta folha de papel com a mão direita, passe a folha para a mão esquerda, coloque a folha no chão" (3 pontos). "Leia e faça o que está escrito": "Feche os olhos" (1 ponto). "Escreva uma frase" (1 ponto). "Copie este desenho" (1 ponto). 	Registros
Total ()	3 () Nomeie três objetos: diga palavra por palavra, devagar; peça ao paciente que repita as três palavras. Dê um ponto para cada resposta correta. Então, repita todas novamente, para que ele aprenda.
	Atenção e cálculo
	5 () Peça ao paciente que conte de trás para frente, começando do número 100, de 7 em 7. Pare depois da quinta resposta. Alternativamente, peça para soletrar a palavra "mundo" de trás para frente.

Figura 1. Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Fonte: Folstein et al., 1975

II. Critérios Clínicos Gerais: Doença de Alzheimer

A DA é diagnosticada se o paciente:

1. Apresenta os critérios diagnósticos para a demência descritos anteriormente;
2. Apresenta desenvolvimento lento dos sintomas, ou seja, eles aparecem de forma lenta e gradual no decorrer dos meses e anos, não de forma súbita;
3. Relato de piora cognitiva seja pelo paciente ou por algum familiar.

Além disso, os déficits cognitivos iniciais e mais alarmantes são evidentes na história clínica e durante o exame do paciente. Para identificá-los, é preciso se atentar para os seguintes fatores:

I. Na Anamnese: os déficits devem incluir declínio no aprendizado e dificuldade para lembrar informações aprendidas recentemente. Deve ainda haver evidência de disfunção cognitiva e em, pelo menos, outro domínio.

II. No Exame Físico:

Na linguagem: as disfunções mais comuns são para lembrar palavras, mas outros declínios cognitivos também podem existir. Para identificar essa disfunção, é realizado o teste de semântica.



Figura 2. Teste de Semântica. Fonte: Matioli, 2005

No aspecto espaço-visual: as disfunções mais comuns são na cognição espacial, incluindo deterioração da capacidade para reconhecer ou identificar objetos (agnosia), dificuldade para reconhecimento de faces e incapacidade de compreender os sinais escritos e impressos (alexia). Para identificar essa disfunção, é realizado o teste do relógio (Figura 3).

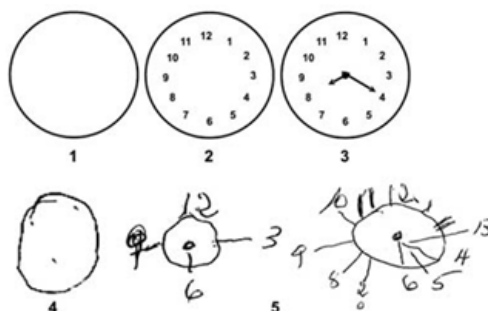


Figura 3. Teste do Relógio. Fonte: Maciel Jr., 2006

No aspecto de realização de funções, os déficits mais comuns são a perda de julgamento e a dificuldade para resolução de problemas. Além disso, para o diagnóstico ser definitivo, é importante lembrar que os exames de neuroimagem como tomografia de crânio ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio devem ser realizados para descartar outras possibilidades diagnósticas e comprovar a existência da DA. Visto que outras comorbidades podem ser a causa de alguns dos sintomas como, por exemplo, a doença vascular cerebral (Frota, 2011; Caramelli, 2011).

Segundo a Portaria N° 1298 do Ministério da Saúde (2013), deve-se também pedir alguns exames laboratoriais, como hemograma completo, concentrações séricas de ureia e creatinina, TSH e ALT/AST, glicemia, albumina, enzimas hepáticas, eletrólitos (sódio e potássio), vitamina B12, ácido fólico, cálcio e reações sorológicas para sífilis (VDRL). Se o paciente for menor de 60 anos com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas

sugestivos, é recomendada a realização de sorologia para HIV. Esses exames devem ser empregados para a investigação de causas secundárias potenciais de síndrome demencial, sendo, assim, pedidos para excluir outras possíveis causas (Nitrini et al., 2005; Caramelli et al., 2011).

Aliás, também é de grande importância saber que a doença é mais comum em mulheres, em pessoas com menor grau de instrução e em maiores de 49 anos, dessa maneira, quando houver sintomatologia semelhante ao DA, esta deve ser considerada como possibilidade diagnóstica (Gonçalves et al., 2012; Scherer e Carretta, 2012; Da Costa Dias et al., 2013).

De acordo com o Manual de Recomendações em Alzheimer da Associação Brasileira de Neurologia (ABN), outro exame que integra a propedêutica complementar do diagnóstico de diversas causas de demência é o exame do Líquido Cefalorraquidiano (LCR). Ele auxilia na identificação de quadros demenciais infecciosos do sistema nervoso central, como neurosífilis, neurocisticercose, neuro-Aids (complexo demência-Aids); em quadros demenciais de doenças neoplásicas, paraneoplásicas e linfoproliferativas; em quadros demenciais de doenças inflamatórias e auto-imunes; bem como em hidrocefalias. Por isso, é de grande utilidade para a determinação da causa dos sintomas do paciente (Caramelli et al., 2011).

O diagnóstico da DA não deve ser aplicado quando há evidência de doença cerebrovascular concomitante relacionado à uma história de acidente vascular cerebral recente que pode ter sido a causa da piora cognitiva, quando há extensos infartos cerebrais, quando há características de outras demências, evidência de outras doenças neurológicas ou uso de medicação e drogas que possam ter efeito substancial sobre a cognição (Frota, 2011; McKhann, 2011).

III. Critérios para o diagnóstico de Demência devido à Doença de Alzheimer

Sabendo-se os critérios clínicos gerais para o diagnóstico da DA, é possível realizar o diagnóstico da Demência devido à Doença de Alzheimer em três categorias: Demência da Doença de Alzheimer provável, Demência da Doença de Alzheimer Possível e Demência da Doença de Alzheimer Definida (Frota et al, 2011; Sperling et al, 2011; Morris et al., 2014).

a. Demência da doença de Alzheimer provável

Além de preencher os critérios mencionados para demência, também apresenta as características apresentadas pela doença de Alzheimer como início insidioso, piora cognitiva e déficits cognitivos iniciais em mais de uma categoria (por exemplo, perda de memória, dificuldade para lembrança de palavras, agnosia e alexia, alteração de raciocínio, de julgamento e de solução de problemas). Deve-se também ser realizada a tomografia computadorizada de crânio e, de preferência, a ressonância magnética de

crânio. Como já dito acima, o diagnóstico não deve ser realizado se houver outra doença neurológica ou não neurológica pré-existente, ou alguma outra comorbidade como, por exemplo, acidente vascular cerebral, relacionadas com a piora cognitiva do paciente. O uso de biomarcadores aumenta o grau de confiabilidade do diagnóstico.

b. Demência da Doença de Alzheimer Possível

O diagnóstico é realizado quando o paciente preenche os critérios clínicos para a demência, porém, apresenta algumas características diferentes em relação aos critérios definidos anteriormente para a doença de Alzheimer como início súbito e padrão evolutivo mais rápido, presença de outras doenças ou uso de drogas e medicamentos relacionados à piora cognitiva.

c. Demência da Doença de Alzheimer Definida

O diagnóstico é realizado quando o paciente preenche os critérios clínicos para a demência e para a doença de Alzheimer. Além disso, os exames neuropatológicos confirmam a doença.

IV. Critérios para o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve devido à Doença de Alzheimer

O diagnóstico de CCL é realizado quando o paciente não preenche os critérios clínicos para demência, mas apresenta comprometimento de um ou mais domínios cognitivos, especialmente da memória. Esse comprometimento é identificado através de avaliação clínica pelos testes neuropsicológicos que possuem uma sensibilidade maior aos estágios mais precoces da doença. Também há queixa de alteração cognitiva pelo próprio paciente ou por algum informante próximo a ele e dificuldade para a realização de tarefas complexas anteriormente habituais, porém, com preservação da independência. Assim como nos outros estágios da doença, deve-se descartar outras doenças ou possíveis causas para os sintomas antes de definir o diagnóstico de CCL. O uso de biomarcadores pode ser útil para a confirmação diagnóstica, porém, mais estudos ainda precisam ser realizados para aumentar o grau de certeza do diagnóstico (McKhann et al., 2011; Albert et al., 2011; Morris et al., 2014).

V. Critérios para o Diagnóstico do Estágio Pré-Clínico

Antes do aparecimento dos sintomas clínicos, é possível realizar o diagnóstico da doença de Alzheimer através de informações obtidas pelo uso de biomarcadores (Sperling et al., 2011; McKhann et al., 2011; Bateman et al., 2012; DSM V, 2013). Porém, apesar de ainda não serem comuns na prática clínica, é possível que ganhem cada vez mais espaço conforme as pesquisas avancem e o uso se torne mais barato. Nesse sentido, o diagnóstico pré-clínico através do uso de biomarcadores é dividido em três estágios:

- Estágio 1: Amiloidose cerebral assintomática.
 - a. Elevada captação de marcador β A em PET.
 - b. Redução de β A-42 no líquido.
- Estágio 2: Amiloidose + Neurodegeneração inicial.
 - a. Marcadores de deposição β -amilóide positivos.
 - b. Disfunção neuronal no FDG-PET/fMRI.
 - c. Aumento de tau/fosfo-tau no líquido.
 - d. Redução da espessura cortical/atrofia hipocampal por RM.
- Estágio 3: Positividade para amiloide + evidência de neurodegeneração + declínio cognitivo sutil (testes de alta demanda cognitiva).
 - a. Preenchimento dos estágios 1 e 2.
 - b. Evidência de alteração sutil do nível cognitivo prévio.
 - c. Baixo desempenho em testes cognitivos mais complexos.
 - d. Não preencher critérios para CCL.

3 | IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

A DA é uma doença que atinge grande parte da população e é previsto que, até 2040, 4,6 milhões de novos casos de demência surjam por ano (Prince et al., 2013). Além disso, estima-se que, até 2050, a população idosa no Brasil representará cerca de 25% da população geral (Fagundes et al., 2011). Com o diagnóstico precoce, o número de novos casos cairia drasticamente e o risco de surgimento desta também diminuiria. Estudos sugerem que com intervenções que atrasem a manifestação clínica da DA, como, por exemplo, o diagnóstico precoce na fase pré-clínica com tratamento correto, o número de casos diminuiria em 57% (Sperling et al., 2011).

O uso de biomarcadores aumentaria a quantidade de casos identificados na fase pré-clínica da doença e facilitaria o tratamento, já que grande parte dos indivíduos diagnosticados não apresentam nenhuma ou pouca A β patologia no cérebro, o que diminui a eficácia do tratamento, pois não possuem a causa patológica da doença para a qual estão sendo tratados (Blennow et al., 2015). Uma vez que o diagnóstico da doença de Alzheimer é fundamentalmente clínico (McKhann et al., 2011), a precisão diagnóstica, sem a informação de biomarcadores, é geralmente baixa, pois é difícil identificar a doença antes do aparecimento dos sintomas clínicos e, por isso, a porcentagem de casos identificados clinicamente diminui conforme os estágios da DA são mais precoces (Sperling et al., 2011; McKhann et al., 2011; Ringman et al., 2012).

No entanto, apesar dos seus inúmeros benefícios, o uso de biomarcadores ainda é bastante limitado e isso ocorre por diversos motivos. O principal motivo é que o custo da sua utilização para auxiliar no diagnóstico clínico é bastante elevado e, de acordo com dados de 2001, 60% das 24,3 milhões de pessoas com demência no mundo vivem em países pouco desenvolvidos ou em desenvolvimento, o que torna impraticável o gasto com essa tecnologia (Prince et al., 2013). Além da dificuldade para o acesso, outro aspecto que impede na utilização dos biomarcadores é a necessidade de mais pesquisas que os aperfeiçoem para aumentar, ainda mais, sua sensibilidade e especificidade (Albert et al., 2013).

4 | CONCLUSÃO

Após a reunião e estudos de vários artigos acerca do tema, foi possível concluir que o diagnóstico precoce essencialmente clínico da DA não é possível. Visto que, para isso, é necessário o aparecimento dos primeiros sintomas, mesmo que de forma leve, revelando que o transtorno neurocognitivo já se instalou.

No entanto, testes com biomarcadores são ao mesmo tempo mais sensíveis e específicos ao diagnóstico da DA, podendo expor a doença antes mesmo do aparecimento dos sintomas, devido à marcação do gene desencadeador da demência. Por conseguinte, é necessário maior incentivo aos estudos em relação aos biomarcadores, para que, em breve, o teste esteja mais disseminado. Com isso, tornando-se uma realidade na prática médica, podendo prevenir a DA e diminuir a estatística crescente de incidência.

REFERÊNCIAS

ALBERS, Mark W. et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n. 1, p. 70-98, 2015. Disponível em <[http://aandjournal.net/article/S1552-5260\(14\)00642-6/fulltext](http://aandjournal.net/article/S1552-5260(14)00642-6/fulltext)>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

ALBERT, Marilyn S. et al. **The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.** **FOCUS**, v. 11, n. 1, p. 96-106, 2013. Disponível em <<http://focus.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.focus.11.1.96>>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

Alzheimer's Association, **New Diagnostic Criteria and Guidelines for Alzheimer's Disease**, 2016. Disponível em <http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

American Psychiatric Association, **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)**, 2016. Disponível em <<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>>. Acesso em 4 de novembro de 2016.

ARAÚJO, Álvaro Cabral; LOTUFO NETO, Francisco. A nova classificação americana para os transtornos mentais: o DSM-5. **Revista brasileira de terapia comportamental e cognitiva**, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-55452014000100007>. Acesso em 4 de novembro de 2016.

BATEMAN, Randall J. et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 9, p. 795-804, 2012. Disponível em <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1202753#t=article>>. Acesso em 2 de novembro de 2016.

BLENNOW, Kaj et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, The Journal of the Alzheimer's Association, v. 11, n. 1, p. 58-69, 2015. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386839/>>. Acesso em 8 de junho de 2016.

CARAMELLI, Paulo et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. **Brazil: Dementia e Neuropsychologia**, p. 1, 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642011000300167>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

CERA, Maysa Luchesi; ORTIZ, Karin Zazo; MINETT, Thaís Soares Cianciarullo. Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 71, n. 11, p. 403-409, 2014. Disponível em <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5947&fase=imprime>. Acesso em 3 de junho de 2016.

CON PERMISO De John Wiley, Usado et al. Mini-mental state examination (mmse) para la detección de la demencia en personas de 65 años o mayores sin evaluación clínica en poblaciones de atención primaria y de la comunidad. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 27, n. 3, p. 404-406, 2016. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300414>>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

DA COSTA DIAS, Filipi Leles et al. Perfil clínico e autonômico de pacientes com doença de Alzheimer e demência mista. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 435-441, 2013. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423013001449>>. Acesso em 23 de maio de 2016.

DICK, Paulo César. **Considerações sobre os itens do Mini-Exame do Estado Mental para população de idosos assistida pelo Programa Saúde da Família**. 2015. Dissertação de Mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Disponível em <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-762126>>. Acesso em 22 de maio de 2016.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

FROTA, Norberto Anízio Ferreira et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. **Dement. neuropsychol**, v. 5, n. supl 1, 2011. Disponível em <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:76nR7BaeyIEJ:www.demneuropsy.com.br/audiencia_pdf.asp%3Faid2%3D281%26nomeArquivo%3Dv5s1a02.pdf+%cd=2&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

GONÇALVES, Endy-Ara Gouvea; CARMO, João dos Santos. Diagnóstico da doença de Alzheimer na população brasileira: um levantamento bibliográfico. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 4, n. 2, p. 170-176, 2012. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2177-093X2012000200010>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

MACIEL JR, Jayme Antunes. Demências primárias e doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 63, p. 65-97, 2006. Disponível em <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3484&fase=imprime>. Acesso em 4 de novembro de 2016.

MATIOLI, Maria Niures Pimentel dos Santos. **Estudo comparativo do desempenho em testes neuropsicológicos de pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer e demência vascular**. 2005. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-01022006-212034/en.php>>. Acesso em 4 de novembro de 2016.

MCKHANN, Guy M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011. Disponível em <[http://www.dadm.alzdem.com/article/S2352-8729\(16\)30022-7/fulltext](http://www.dadm.alzdem.com/article/S2352-8729(16)30022-7/fulltext)>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde, **Portaria N° 1298**, 2013. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_doen%C3%A7a_de_alzheimer_2013.pdf>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

MORRIS, J. C. et al. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. **Journal of internal medicine**, v. 275, n. 3, p. 204-213, 2014. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.12199/full>>. Acesso em 4 de novembro de 2016.

NITRINI, Ricardo et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 3-A, p. 713-719, 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000400034>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

PRINCE, Martin et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. **Alzheimer's&Dementia**, The Journal of the Alzheimer's Association, v. 9, n. 1, p. 63-75.e2, 2013. Disponível em <[http://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260\(12\)02531-9/abstract?cc=y](http://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260(12)02531-9/abstract?cc=y)>. Acesso em 21 de maio de 2016.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, **Doença De Alzheimer**, 2013. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013.pdf>>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

RINGMAN, John M. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and proximity to diagnosis in preclinical familial Alzheimer's disease. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 33, n. 1, p. 1-5, 2012. Disponível em <<http://www.karger.com/Article/Fulltext/335729>>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

SOBRAL, Margarida; PAÚL, Constança. Reserva Cognitiva e Doença de Alzheimer. In: **Actas de Gerontologia: Congresso Português de Avaliação e Intervenção em Gerontologia Social**. 2013. Disponível em <<http://actasdegerontologia.pt/index.php/Gerontologia/article/view/37>>. Acesso em 22 de maio de 2016.

World Health Organization (WHO), **Dementia**. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>>. Acesso em 27 de maio de 2016.

DOENÇA DE PARKINSON: ATUALIDADES SOBRE A ETIOLOGIA E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 02/07/2020.

Naime Diane Sauaia Holanda Silva

Universidade Federal do Maranhão –
Coordenação do Curso de Medicina
Pinheiro – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/1021548442467284>

Débora Luana Ribeiro Pessoa

Universidade Federal do Maranhão –
Coordenação do Curso de Medicina
Pinheiro – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/2537676284852975>

Bruno Araújo Serra Pinto

Universidade Federal do Maranhão –
Departamento de Ciências Fisiológicas
São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/2118005601454216>

Consuelo Penha Castro Marques

Universidade Federal do Maranhão –
Coordenação do Curso de Medicina
Pinheiro – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/1798891921776793>

André Costa Tenorio de Britto

Universidade Federal do Maranhão –
Coordenação do Curso de Medicina
Pinheiro – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/7761285159039429>

João de Jesus Oliveira Junior

Universidade Federal do Maranhão –
Coordenação do Curso de Medicina
Pinheiro – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/0457894786091598>

Marilene Oliveira da Rocha Borges

Universidade Federal do Maranhão –
Departamento de Ciências Fisiológicas
São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3283574594616838>

Antonio Carlos Romão Borges

Universidade Federal do Maranhão –
Departamento de Ciências Fisiológicas
São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/4315209704773266>

RESUMO: A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio caracterizado principalmente por seus sintomas motores e cognitivos. O objetivo deste estudo é apresentar uma revisão de literatura baseada em artigos e livros publicados nos últimos vinte anos sobre os fundamentos, fisiopatologia e tratamento farmacológico da Doença de Parkinson (DP). A etiologia da DP ainda permanece desconhecida, porém vários estudos têm considerado que a causa da DP é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, e dentre os fármacos utilizados estão Levodopa, Pramipexol, Amantadina,

Selegilina, Biperideno, Entacapona e Tolcapona. As terapias farmacológicas atualmente propostas têm ação sintomática e não diminuem ou param a degeneração neuronal, por isso pesquisas com novos agentes que apresentem propriedades neuroprotetoras representam uma importante fonte de compostos bioativos contra esta enfermidade.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson. Etiologia. Farmacologia.

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD) is a disorder characterized mainly by its motor and cognitive symptoms. The aim of this study is to present a literature review based on articles and books published in the last twenty years on the fundamentals, pathophysiology and pharmacological treatment of Parkinson's disease (PD). The etiology of PD remains unknown, but several studies have considered that the cause of PD is multifactorial, involving genetic and environmental factors, and among the drugs used are Levodopa, Pramipexole, Amantadine, Selegiline, Biperiden, Entacapone and Tolcapone. The pharmacological therapies currently proposed have symptomatic action and do not decrease or stop neuronal degeneration, so research with new agents that have neuroprotective properties represents an important source of bioactive compounds against this disease

KEYWORDS: Parkinson Disease. Etiology. Pharmacology.

1 | INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tem sido observado um aumento da expectativa de vida da população mundial resultando em um aumento no número de idosos. Em 2010, esse número no Brasil era de 14 milhões de pessoas, no entanto em 2050, estima-se que mais de 38 milhões de brasileiros terão mais de 65 anos. Associado ao processo de envelhecimento populacional, também se observa um aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas (CHAIMOWICZ, 2013).

Doenças neurodegenerativas são desordens progressivas do sistema nervoso que afetam a função e manutenção de populações neuronais específicas (EMERIT et. al., 2004). A maioria destas doenças partilha várias características comuns, tais como: ausência de sintomas durante os primeiros estágios da doença e rápida progressão com o envelhecimento; perdas cognitivas (principalmente aprendizado e memória); transtornos afetivos, de humor e de comportamento; desordens motoras; surgimento de depósitos proteicos anormais (proteínas mal enoveladas) e perda progressiva neuronal e/ou glial (EMERIT et. al., 2004; COSTELLO et. al., 2009).

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio caracterizado principalmente por seus sintomas motores e cognitivos, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum afetando 10 milhões de idosos no mundo, sendo no Brasil uma média de 200 mil pessoas acometidas pela doença, segundo dados da OMS publicados em 2014 (SILVA; CARVALHO, 2019). A incidência e prevalência da DP aumentam com a idade, caracterizando o envelhecimento como o fator de risco mais importante para esta doença.

Nos últimos anos, o aumento da prevalência da DP tem gerado altos custos econômicos para os sistemas de saúde e para as famílias dos pacientes (LAU; BRETELER, 2006; PRINGSHEIM et. al., 2014; REEVE; SIMCOX; TURNBULL, 2014).

A etiologia da DP ainda permanece desconhecida, porém vários estudos têm considerado que a causa da DP é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais (DEXTER; JENNER, 2013). A principal característica patológica é a degeneração de neurônios dopaminérgicos e consequente redução da concentração de DA no estriado, o que tem sido associado aos sintomas cardinais da DP: rigidez muscular, bradicinesia, tremor de repouso e instabilidade postural (GOPALAKRISHNA; ALEXANDER, 2015; MILLER; O'CALLAGHAN, 2015; WU et. al., 2012). Ocorre ainda um processo neuroinflamatório com ativação de células da glia e liberação de óxido nítrico (RODRÍGUEZ et. al., 2013).

A deficiência de terapias neuroprotetoras para a DP e as complicações associadas elas têm incentivado o desenvolvimento de estudos com o objetivo de desvendar os mecanismos fisiopatológicos desta doença, bem como formular estratégias terapêuticas capazes de prevenir a neurodegeneração (RIZEK; KUMAR; JOG, 2016; TAGLIAFERRO; BURKE, 2016).

Nenhum dos tratamentos disponíveis é capaz de prevenir a progressão ou restaurar o dano neuronal característico da DP. Portanto, o tratamento dos pacientes com DP é apenas sintomático (DEXTER; JENNER, 2013), ou seja, até o momento não foi encontrado uma terapêutica definitiva que cure ou impeça, de forma efetiva, a progressão da DP, sendo que, as drogas utilizadas atualmente no tratamento são apenas sintomáticas, uma vez que nenhuma delas faz desaparecer o dano neuronal caracterizado pela doença. Desta forma, os estudos atuais buscam substâncias naturais e de baixo custo que possam atuar protegendo as células do estresse oxidativo, minimizando as alterações mitocondriais, da inflamação e apoptose, são fortes candidatas ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas de neuroproteção, em busca da cura e da prevenção (HALLIWELL, 2006).

O objetivo deste estudo é apresentar uma revisão de literatura baseada em artigos e livros publicados nos últimos vinte anos sobre os fundamentos, fisiopatologia e tratamento farmacológico da Doença de Parkinson (DP).

2 | DOENÇA DE PARKINSON: GENERALIDADES

O envelhecimento populacional, decorrente do aumento da expectativa de vida, é uma conquista em nível global, no entanto em conjunto verifica-se um aumento progressivo de enfermidades relacionadas à idade, como doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas (SHIMADA et. al., 2003).

As doenças neurodegenerativas são condições debilitantes e incuráveis que resultam na degeneração progressiva devido a morte de neurônios, que entre outras coisas causam

ataxias, problemas como o movimento e com funcionamento cerebral (SHIMADA et. al., 2003). São patologias caracterizadas pela destruição irreversível de certos neurônios, o que leva à perda progressiva e incapacitante de determinadas funções do sistema nervoso (FALCO et. al., 2016).

A maioria destas doenças partilham várias características comuns, tais como: ausência de sintomas durante os primeiros estágios da doença e rápida progressão com o envelhecimento; perdas cognitivas (principalmente aprendizado e memória); transtornos afetivos, de humor e de comportamento; desordens motoras; surgimento de depósitos proteicos anormais (proteínas mal enoveladas) e perda progressiva neuronal e/ou glial (EMERIT et al, 2004; COSTELLO et al, 2009).

Dentre essas as mais recorrentes e comuns são a doença de Alzheimer (DA), a doença de Parkinson (DP) e a doença de Huntington (DH) (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2008). A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio caracterizado principalmente por seus sintomas motores e cognitivos, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum afetando 10 milhões de idosos no mundo, sendo no Brasil uma média de 200 mil pessoas acometidas pela doença, segundo dados da OMS publicados em 2014 (SILVA; CARVALHO, 2019).

A DP causa um dano direto sobre o estriado que pode levar a um quadro chamado de parkinsonismo, caracterizado por tremor de repouso, rigidez, lentidão ou ausência de movimento voluntário, instabilidade postural e *freezing*. A DP é o tipo mais comum de parkinsonismo, atingindo aproximadamente 80% dos casos (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003).

Não existe um biomarcador até o momento que possa ser utilizado como diagnóstico validado para a DP. Desta forma, o diagnóstico da DP ainda é baseado nas características clínicas e histórico do paciente, bem como na resposta dos sintomas a agentes dopaminérgicos (RIZEK; KUMAR; JOG, 2016).

Os sintomas motores mais frequentes são o tremor de repouso unilateral, a bradicinesia, rigidez muscular, instabilidade postural, alterações na marcha e 30 alterações de voz (LEES et. al. 2009; BOLOGNA et. al., 2016; KARUNANAYAKA et. al., 2016).

Um crescente número de evidências tem sugerido que sintomas não-motores, incluindo distúrbios olfatórios, desordens do sono, dor, ansiedade, depressão, déficits cognitivos e disfunção autonômica, estão presentes em pacientes com DP e podem preceder os sintomas motores em alguns anos (DEXTER; JENNER, 2013; PARKER et. al., 2013). Dentre os sintomas não motores a Depressão Maior (DM) é o distúrbio psiquiátrico mais frequentemente associado à Doença de Parkinson, afetando quase 35% dos pacientes (AARSLAND et. al., 2012).

O comprometimento da neurotransmissão da dopamina é tido como uma das causas da depressão associada à DP, porém, além do déficit de dopamina, outros neurotransmissores também estão reduzidos, como a serotonina (5-HT) e a noradrenalina

(NA). Portanto, a hipótese da redução das aminas cerebrais, associada à hipótese psicogênica como consequência das limitações motoras, são as mais aceitas na tentativa de esclarecer a fisiopatologia da depressão na DP (KANDA et. al., 2008; POLITIS et. al., 2012; SANTIAGO et. al., 2015).

3 | ETIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

Em relação a etiologia da DP acredita-se que é um resultado de uma combinação de fatores ambientais e genéticos (CORTI et. al., 2011; ZAVARIZ, 2012).

A maioria dos casos ocorre de forma esporádica, afetando aproximadamente 95% dos pacientes, geralmente com mais de 50 anos. Embora nesses casos a doença não seja herdável, uma história familiar positiva está associada com um risco elevado da DP (CORTI et. al., 2011).

Com relação aos fatores ambientais, tem se notado que a exposição frequente a herbicidas e pesticidas está relacionada com o desenvolvimento da doença, além da exposição crônica a metais pesados, como chumbo, manganês e cobre que está relacionada ao aparecimento de sintomas típicos da DP (GORELL et. al., 2004; HANCOCK et. al., 2008).

Estudos de longa data fazem referência a hereditariedade da DP, mesmo não se manifestando a doença, existe a chamada predisposição para o seu desenvolvimento e requer acompanhamento constante. Isso foi explicado por possíveis alterações genéticas que podem ocorrer com 10 genes diferentes já elucidados, condicionando a DP como uma doença de herança autossômica dominante e recessiva (ABELIOVICH; GITLER, 2016; ABID SHEIKH et. al., 2016; LIU et. al., 2016). A caracterização dessa forma da doença permitiu descoberta de dezoito *locus* cromossômicos denominados “PARK” que estão associados à DP (KLEIN; WESTENBERGER, 2012). Algumas das mutações nestes genes estão associadas à forma familiar autossômica dominante (PARK 1, 4 e 8), ou autossômica recessiva da DP (PARK 2, 6,7, e 13) (DUQUE et. al., 2015).

No entanto, a etiologia da DP ainda permanece desconhecida, porém é considerada um processo complexo que envolve vários mecanismos, tais como disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, fatores genéticos, exposição a toxinas ambientais e processo inflamatório, porém o envelhecimento é considerado o principal fator de risco para a DP (DEXTER; JENNER, 2013; RIZEK; KUMAR; JOG, 2016).

4 | TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DP

O tratamento da DP é fundamentalmente farmacológico, iniciando com a levodopa é o precursor metabólico da dopamina e isoladamente o fármaco mais eficaz para o tratamento da DP, este fármaco ao entrar no sistema nervoso central (SNC), é convertido

em dopamina por descarboxilação, principalmente dentro das terminações pré-sinápticas dos neurônios dopaminérgicos do estriado. Na prática, o uso deste fármaco está associado à Carbidopa ou Benserazida, pois administrada isoladamente ela é em grande parte descarboxilada pelas enzimas presentes na mucosa intestinal e em outros tecidos periféricos. O uso desta alivia alguns dos sintomas relacionados à função motora da DP (RANG et. al., 2007; FERREIRA et. al., 2010). O quadro 01 apresenta um resumo dos fármacos disponíveis para a DP e suas aplicações.

Fármaco	Principais aplicações na DP
Pramipexol	Eficaz quando utilizado como monoterapia no parkinsonismo leve. (AMINOFF, 2006; FERREIRA et. al., 2010).
Amantadina	A droga pode potencializar a função dopaminérgica, com efeito de curta duração (RIBEIRO, 2002; FERREIRA et. al., 2010).
Selegilina	Como monoterapia pode ser eficaz no paciente recém-diagnosticado com DP, pois seu efeito farmacológico potencializa ações da dopamina endógena, podendo ser utilizada em associação com levodopa-carbidopa no estágio mais avançado do parkinsonismo (SONSALLA, 2005; FERREIRA et. al., 2010).
Biperideno	Uso no controle sintomático do parkinsonismo, sendo útil para a diminuição dos tremores, bradicinesia, rigidez, melhora da fala e marcha (RIBEIRO, 2002).
Entacapona Tolcapona	Prolongam a ação da levodopa ao diminuir o seu metabolismo periférico podendo serem úteis em pacientes que fazem uso de levodopa, que desenvolveram flutuações da resposta resultando em resposta mais atenuada, e na opção de reduzir a dose diária total de levodopa (AMINOFF, 2006; FERREIRA et. al., 2010).

Quadro 01: Principais aplicações dos fármacos para DP. Fonte: autores

O tratamento farmacológico da DP não mudou substancialmente nos últimos 30 anos e a terapia dopamimética é o padrão-ouro. A L-dopa e os agonistas dopaminérgicos são os principais fármacos utilizados, mas uma série de inibidores enzimáticos (inibidores periféricos da descarboxilase, inibidores da catecol-O-metiltransferase e inibidores da monoaminoxidase-B, MAO-B) também apoiam a terapia dopamimética (FRIAS et. al., 2014).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Parkinson apresenta etiologia e fisiopatologia bastante complexas, e de ordem multifatorial, conforme discutido nesta revisão. Os tratamentos disponíveis não possuem efeito neuroprotetor comprovado, por isso, ao longo dos últimos anos, estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de identificar novas drogas com atividade neuroprotetora capazes de prevenir ou retardar a progressão da DP. As terapias farmacológicas atualmente propostas têm ação sintomática e não diminuem ou param a degeneração neuronal, por isso pesquisas com novos agentes que apresentem propriedades neuroprotetoras representam uma importante fonte de compostos bioativos contra esta enfermidade.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D.; PAHLHAGEN, S.; BALLARD, C. G.; EHRT, U.; SVENNINGSSON, P. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management. **Nature Reviews Neurology**, [s. l.], v. 8, p: 35–47, 2012.
- ABELIOVICH, A.; GITLER, A. Defects in trafficking bridge Parkinson's disease **Nature**, [s. l.], v.539, p. 207–216, 2016.
- ABID SHEIKH, M., SAEED MALIK, Y., XING, Z., GUO, Z., TIAN, H., ZHU, X., CHEN, X., 2016. Polylysine-modified polyethylenimine (PEI-PLL) mediated VEGF gene delivery protects dopaminergic neurons in cell culture and in rat models of Parkinson's Disease (PD). **Acta Biomater**, [s. l.], v. S1742-7061, n. 16, p. 30717-6.
- AMINOFF, M. J. Tratamento Farmacológico do Parkinsonismo e de Outros Distúrbios do Movimento. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 375-386.
- BOLOGNA, M.; LEODORI, G.; STIRPE, P.; PAPARELLA, G.; COLELLA, D.; BELVISI, D.; FASANO, A.; FABBRINI, G.; BERARDELLI, A. Bradykinesia in early and advanced Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 69, p: 286-29, 2016.
- CHAIMOWICZ, F. **Saúde do Idoso**. 2. ed. Belo Horizonte: NESCON, UFMG, 2013. 169p.
- CORTI, O.; LESAGE, S.; BRICE, A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 91, p: 1161– 1218, 2011.
- COSTELLO, S. COCKBURN, M.; BRONSTEIN, J.; ZHANG, X.; RITZ, B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. **American journal of epidemiology**, [s. l.], v. 169. n. 8. p. 919-926, 2009.
- DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's Disease. **Neuron**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 889–909, 2003.
- DEXTER, D. T.; JENNER, P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 62, p. 132–144, 2013.
- DUQUE, C.; JANUÁRIO, C.; LEMOS, J.; FONSECA, P.; CORREIA, A.; RIBEIRO, L.; BERNARDES, R.; FREIRE, A. Optical coherence tomography in LRRK2-associated Parkinson Disease. **Neurology**, [s. l.], v.84, n.14, p. 2-147, 2015.
- EMERIT, J.; EDEAS, M.; BRICAIRE, F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress” **Biomedicine & pharmacotherapy**, [s. l.], v.58, n.1, p. 39-46, 2004.
- FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; REY, N. A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**. [s. l.], v. 39, n.1, p. 63-80, 2016.
- FERREIRA, F. D.; FERREIRA, F. M. D.; HELENO, R. B.; JUNIOR, S. E. M. Doença de parkinson: aspectos fisiopatológicos e terapêuticos. **Revista Saúde e Pesquisa**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 221-228, 2010.
- FRIAS, C. C.; BONIFÁCIO, K. L.; MATSUMOTO, A. K.; HIGACHI, L.; CASAGRANDE, R.; MOREIRA, E. G.; BAARBOSA, D. S. Comparison of the antioxidant potential of antiparkinsonian drugs in different in vitro models. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v.50, n.4, 2014.
- GOPALAKRISHNA, A.; ALEXANDER, S. A. Understanding Parkinson Disease: a complex and multifaceted disease. **Journal of Neuroscience Nursing**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 320–326, 2015.

GORELL J. M.; PETERSON, E. L.; RYBICKI, B. A.; JONNISON, C. C. Multiple risk factors for Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 217, n. 2, P: 169-174, 2004.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 97, p. 1634–1658, 2006.

HANCOCK, D. B.; MARTIN, E. R.; MAYHEW, G. M.; STAJICH, J. M.; JEWETT, R.; STACY, M. A. SCOTT, B.; VANCE, J.; SCOTT, W. K. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: A family-based case-control study. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 8, n.6, p.1-12, 2008.

KANDA, F.; OISHI, K.; KUGA, A.; KOBESSHO, H.; SHIRAFUJI, T.; HIGUCHI, H.; ISHIHARA, H. Characteristics of depression in Parkinson's disease: Evaluating with Zung's Self-Rating Depression Scale. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], v. 14, p: 19-23, 2008.

KARUNANAYAKA, P. R.; LEE, E. Y.; LEWIS, M. M.; SEN, S.; ESLINGER, P. J.; YANG, Q, X.; HUANG, X. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. **Cortex**, [s. l.], v.81, p. 239-250, 2016.

LAU, L. M. L. DE; BRETELER, M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet Neurology**, [s. l.], v. 5, p. 525–535, 2006.

LEES, A. J.; HARDY, J.; REVESZ, T. Parkinson's disease. **The Lancet**, [s. l.], v.373, n.9680, p: 2055-2066,2009.

LIU, J., LI, T., THOMAS, J. M., PEI, Z., JIANG, H., ENGELENDER, S., ROSS C. A., SMITH, W. W., 2016. Synphilin-1 attenuates mutant LRRK2-induced neurodegeneration in Parkinson's disease models. **Hum Mol Genet**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 672-680, 2016.

MILLER, D. B.; O'CALLAGHAN, J. P. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future. **Metabolism**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. S40–S46, 2015.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson: Genética Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

PARKER, K. L.; LAMICHHANE, D.; CAETONO, M. S.; NARAYANAN, N. S. Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. **Frontiers in integrative neuroscience**, [s. l.], v. 7, n. 75, p. 75, out. 2013.

POLITIS, M.; LOANE, C. Buspirone: What is it all about? **Brain Research**, [s. l.], v. 1461, p: 111-11, 2012.

PRINGSHEIM, T.; JETTE, N.; FROLKIS, A. STEEVES, T. D. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 29, n. 13, p. 1583–1590, 2014.

RANG, H. P.; DALR. M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 508-522.

REEVE, A.; SIMCOX, E.; TURNBULL, D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 14, p. 19–30, 2014.

RIBEIRO, M. G. Antiparkinsonianos. In: SILVA, P. (Org.). **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 411- 486.

RIZEK, P.; KUMAR, N.; JOG, M. S. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. **CMAJ**, [s. l.], p. 1–9, 2016.

- RODRÍGUEZ, S.; UCHIDA, K.; NAKAYAMA, H. Striatal TH-immunopositive fibers recover after an intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine in golden hamsters treated with prednisolone: Roles of tumor necrosis factor- and inducible nitric oxide synthase in neurodegeneration. **Neuroscience Research**, [s. l.], v.76, p. 83-92, 2013.
- SANTIAGO, J. A.; POTASHKIN, J. A. Network-based metaanalysis identifies HNF4A and PTBP1 as longitudinally dynamic biomarkers for Parkinson's disease. **PNAS**, [s. l.], v. 112, n.7, p: 2257-2262, 2015.
- SHIMADA, A.; KEINO, H.; SATOH, M.; KISHIKAWA, M.; HOSOKAWA, M. Agerelated loss of synapses in the frontal cortex of SAMP10 mouse: A model of cerebral degeneration. **Synapse**, [s. l.], v. 48, n. 4, p.198-204, 2003.
- SILVA, P. S.; CARVALHO, C. R. A. Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e idosos. **Caderno Brasileiro de Terapia Ocupacional**, [s. l.], v.27.n.02, p.331-344, 2019.
- SONSALLA, P. K. Fármacos Usados em Distúrbios Neurodegenerativos. In: CRAIG, C. R.; STITZET, R. E. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 341-349.
- TAGLIAFERRO, P.; BURKE, R. E. Retrograde Axonal Degeneration in Parkinson Disease. **Journal of Parkinson's Disease**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 1–15, 2016.
- WU, T.; WANG, J.; WANG, C.; HALLET, M.; ZANG, Y.; WU, X.; CHAN, P. Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 524, n. 1, p. 55–59, 2012.
- ZAVARIZ, R. C.; LIMEIRA, D. M. Possíveis Etiologias Para a Doença de Parkinson: Uma Breve Revisão Bibliográfica. **Saúde e Pesquisa**, [s. l.], v. 5, n. 2, 2012.

FATORES DE RISCO E CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DO AVC ISQUÊMICO NO BRASIL – REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 01/08/2020

Cristianne Confessor Castilho Lopes

Universidade da Região de Joinville - Joinville –
SC

Norberto Luiz Cabral (In Memoriam)

Universidade da Região de Joinville - Joinville –
SC

Paulo Henrique Condeixa de França

Universidade da Região de Joinville - Joinville –
SC

Marcelo Pitombeira de Lacerda

Universidade da Região de Joinville - Joinville –
SC

Daniela dos Santos

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - Caçador
- SC

Eduardo Barbosa Lopes

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - Caçador
– SC

Lucas Castilho Lopes

Universidade Federal de Santa Catarina -
Florianópolis – SC

Vanessa da Silva Barros

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - Caçador
– SC

Viviane Dorgievicz

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - Caçador
- SC

Marivane Lemos

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - Caçador
- SC

Paulo Sérgio Silva

UniSociesc/Joinville - SC

Youssef Elias Ammar

Universidade do Sul de Santa Catarina/Tubarão –
SC

Heliude de Quadros

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - Caçador
– SC

RESUMO: Introdução: O AVC isquêmico corresponde 80% dos casos no Brasil, o que demonstra a importância epidemiológica no Brasil. A magnitude de tal fato reflete o motivo de o AVC ser considerado a segunda causa de morte no mundo, e a primeira causa de morte no Brasil, além de ser a segunda causa de perdas cognitivas. As principais causas que propiciam a ocorrência de AVC isquêmico determinam a conjuntura dos grupos de risco. Tais fatores podem ser classificados em modificáveis, não modificáveis e grupo de risco potencial. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo compreendeu revisar sistematicamente a literatura em saúde pública sobre os fatores de risco e características sociodemográficas do AVC isquêmico no Brasil, mediante análise de

estudos epidemiológicos realizados no Brasil. **Métodos:** Revisão de literatura sistematizada realizada através da busca do banco de dados US National Library of Medicine (Pub Med), Scientific Electronic Library on-line (SCIELO), Sistema Latino-Americano do Caribe de informação em Ciências da Saúde (LILACS), Science Direct e Embase, utilizando-se os descritores: “Isquemic stroke”, “risk factors”, “sociodemographic characteristics” and “Brazil”. Foram encontrados 852 artigos, dos quais foram selecionados 11 para construção da revisão por seis avaliadores de forma independente. **Resultados:** As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como o AVC e as Doenças Cardíacas Isquêmicas, correspondem a 63% ou cerca de 36 milhões, dos óbitos no mundo, com destaque para as doenças do aparelho circulatório, diabetes, câncer e doença respiratória crônica. No Brasil, as DCNT também se apresentam como um problema de saúde, correspondendo a 54,0% de todas as mortes, no ano de 2016. Na faixa etária de 30-69 anos, as DCNT representaram 56,1% dos óbitos. **Conclusão:** Sabe-se hoje que o AVC, é uma das maiores causas de morbimortalidade entre pacientes, sendo maioria nos idosos. Está associada as DCNT, dentre as quais citamos a hipertensão, diabetes e dislipidemias. Tal doença é mais comum em homens, negros e de baixa escolaridade, porém em mulheres é mais letal, segundo os dados preexistentes. Assim, novas metodologias e análises precisam ser elaboradas sobre os efeitos da multiplicidade de doenças crônicas, que afetam mais intensamente os idosos. **PALAVRAS-CHAVE:** Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, fatores de risco, características sociodemográficas e Brasil.

RISK FACTORS AND SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF ISCHEMIC STROKE IN BRAZIL - SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Ischemic stroke corresponds to 80% of cases in Brazil, which demonstrates the epidemiological importance in Brazil. The magnitude of this fact reflects the reason why stroke is considered the second leading cause of death in the world, and the leading cause of death in Brazil, in addition to being the second leading cause of cognitive losses. The main causes that promote the occurrence of ischemic stroke determine the conjuncture of risk groups. Such factors can be classified into modifiable, non-modifiable and potential risk group. **Objective:** The objective of this study was to systematically review the public health literature on the risk factors and sociodemographic characteristics of ischemic stroke in Brazil, by analyzing epidemiological studies conducted in Brazil. **Methods:** Systematized literature review conducted by searching the US National Library of Medicine (Pub Med), Scientific Electronic Library online (SCIELO), Latin American Caribbean Health Sciences Information System (LILACS), Science Direct and Embase, using the descriptors: “Isquemic stroke”, “risk factors”, “sociodemographic characteristics” and “Brazil”. 852 articles were found, of which 11 were selected to build the review by six reviewers independently. **Results:** Chronic noncommunicable diseases (CNCD), such as stroke and ischemic heart disease, account for 63% or about 36 million of deaths worldwide, with emphasis on diseases

of the circulatory system, diabetes, cancer and respiratory disease chronic. In Brazil, NCDs also present themselves as a health problem, corresponding to 54.0% of all deaths, in the year 2016. In the age group of 30-69 years, NCDs represented 56.1% of deaths. **Conclusion:** It is known today that stroke is one of the major causes of morbidity and mortality among patients, being the majority in the elderly. It is associated with CNCDs, among which we mention hypertension, diabetes and dyslipidemia. Such a disease is more common in men, blacks and those with low schooling, but in women it is more lethal, according to pre-existing data. Thus, new methodologies and analyzes need to be developed on the effects of the multiplicity of chronic diseases, which affect the elderly more intensely.

KEYWORDS: Isquemic stroke, risk factors, sociodemographic characteristics and Brazil.

1 | INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é uma doença decorrente da obstrução de uma artéria cerebral, geralmente resultante do depósito de gordura devido à aterosclerose e/ou coágulo sanguíneo. O decréscimo da função neurológica ocorre através do bloqueio da circulação em determinada área cerebral, causando isquemia, conhecida também como derrame cerebral. Esses eventos promovem a morte de tecido nervoso pela falta de irrigação sanguínea na área obstruída(OLIVEIRA-FILHO et al., 2012)

O AVC isquêmico é classificado em três tipos: embólico, trombótico e lacunar. O primeiro é derivado de pequenas porções de matéria que são liberadas na corrente sanguínea e se deslocam até as artérias cerebrais. O segundo decorre do desenvolvimento de um coágulo ou trombo no interior das artérias cerebrais ou de seus ramos. E por fim, o terceiro é ocasionado por pequenos enfartes que ocorrem somente onde arteríolas perfurantes se ramificam diretamente dos grandes vasos. As anormalidades neurológicas do AVC determinam que a lesão cerebral é oposta aos sinais de déficit motor(KERNAN et al., 2016).

No Brasil, 80% dos casos no Brasil de AVC são classificados como AVC isquêmicos, demonstrando a importância epidemiológica no país, resultando na primeira causa de morte no Brasil, além de ser a segunda causa de perdas cognitivas(OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; VICENTE et al., 2018).

Estudos demonstram que os indivíduos mais afetados são idosos, em geral do sexo masculino do grupo étnico negro. Porém, os casos mais graves acometem pacientes do sexo feminino, remetendo a uma maior taxa de letalidade do que no sexo masculino. Outros estudos também demonstram que as taxas de incidência e hospitalização por acidente vascular cerebral emergem entre os jovens, tornando-se um problema de saúde pública(ASSIS et al., 2015; EISEN et al., 2017).

Os principais fatores de risco associados que aumentam a ocorrência de AVC isquêmico podem ser classificados em modificáveis, não modificáveis e grupo de risco

potencial. Na primeira classificação a maior relação decorre dos hábitos como o tabagismo e do controle de doenças pré-existentes, como a hipertensão arterial e diabetes mellitus. A segunda classificação, fatores de risco não modificáveis, apresenta características como idade avançada, gênero e etnia. O grupo de risco potencial elenca fatores decorrentes aos maus hábitos de vida, tais como sedentarismo, obesidade e alcoolismo. Acredita-se que a obesidade seja fator desencadeante para doenças cardiovasculares, transfigurando-a como um dos pontos chave para os modelos de classificação de risco(LANGE et al., 2018).

O AVC, normalmente resultante dos fatores elencados anteriormente, além da mortalidade, pode gerar sequelas que não impactam somente o âmbito individual, como também o social e econômico. Estas sequelas afetam a produtividade e autonomia do indivíduo, podendo ser descritas e observadas pelos principais sinais e sintomas como paresia, dor, déficits visuais e atenuação motora(KUSTER et al., 2016).

A extensão e o estabelecimento de fluxo colateral são determinados pelo local afetado, gravidade, sinais e sintomas. Os principais sinais indicativos podem ser elencados como a perda de força, cefaleia súbita, perda da fala, desequilíbrio, alterações visuais, alterações imediatas da sensibilidade, instabilidade, vertigem, náuseas ou vômitos, fadiga e alterações de personalidade e humor(MORGAN et al., 2014).

Quanto ao diagnóstico, o AVC isquêmico é detectado por meio de exames de imagem que possibilitam a identificação da área afetada do cérebro, sendo que alguns exames podem ser citados por seu alto grau de precisão para confirmação dos mecanismos do AVC. Este conjunto compreende os seguintes exames: tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), o eletrocardiograma, ecocardiograma e o ultrassom Doppler de carótidas(WHO, [s.d.]).

O objetivo do presente estudo compreendeu revisar sistematicamente a literatura em saúde pública sobre os fatores de risco e características sociodemográficas do AVC isquêmico no Brasil, mediante análise de estudos epidemiológicos realizados no Brasil.

2 | MÉTODOS

Este estudo constitui-se em revisão sistemática, classificada como exploratória e descritiva. A elaboração da pesquisa foi pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas sobre métodos associados à RSL (Revisão Sistemática da Literatura) e às aplicações do SMARTER (*Simple Multi-Attribute Rating Technique using Exploiting Rankings*). O trabalho realizado é de caráter quali-quantitativo. A análise qualitativa dos dados é realizada de forma intuitiva e indutiva durante o levantamento do referencial teórico. É também quantitativo pelo emprego do método multicritério. Além disso, há também um estudo experimental numérico a fim de simular uma situação de seleção de artigos com base nos critérios observados. A partir de pesquisa bibliográfica, localizados

nas bases de dados: *US Nacional Library of Medicine* (Pub Med), *Scientific Electronic Library on-line* (SCIELO), Sistema Latino-Americano do Caribe de informação em Ciências da Saúde (LILACS), *Science Direct* (Elsevier) e Embase.

A busca nas bases de dados foi realizada utilizando às terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings* da *U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas em língua portuguesa para a pesquisa nas bases de dados foram: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, fatores de risco, características sociodemográficas e Brasil. Como ferramenta para apoio a decisão na seleção e a priorização de artigos, foram considerados um conjunto de critérios como essenciais para representar o estado da arte do tema objeto da pesquisa. Esse método possui as seguintes características: (i) lógica rigorosa permite a aceitação do método como ferramenta de apoio à decisão; (ii) simples de ser entendido e aplicado com resultados de fácil interpretação. Afinal, o resultado obtido totalizou 11 (onze) artigos que contemplavam as características desejadas para o estudo.

3 | REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) apresenta grande morbimortalidade, sendo a principal causa de morte de brasileiros. Em todo o mundo, é uma doença incapacitante, pois, em decorrência de suas sequelas, aproximadamente 70% das pessoas não retornam ao trabalho e, 50% ficam dependentes de outras pessoas no dia a dia. Apesar de atingir com mais frequência indivíduos acima de 60 anos, o AVC pode ocorrer em qualquer idade, inclusive nas crianças. O AVC vem crescendo cada vez mais entre os jovens, ocorrendo em 10% de pacientes com menos de 55 anos e a Organização Mundial de AVC (*World Stroke Organization*) prevê que uma a cada seis pessoas no mundo terá um AVC ao longo de sua vida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES, [s.d.]).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o AVC, refere-se ao desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios focais e/ou globais da função cerebral, com sintomas de duração igual ou superior a 24 horas, de origem vascular, provocando alterações nos planos cognitivo e sensório-motor, de acordo com a área e a extensão da lesão. O sinal mais comum de um AVC, o qual ocorre com maior frequência na fase adulta, é a fraqueza repentina ou dormência da face, braço e/ou perna, geralmente em um lado do corpo. Outros sinais frequentes incluem: confusão mental, alteração cognitiva, dificuldade para falar ou compreender, engolir, enxergar com um ou ambos os olhos e caminhar; distúrbios auditivos; tontura, perda de equilíbrio e/ou coordenação; dor de cabeça intensa, sem causa conhecida; diminuição ou perda de consciência. Uma lesão muito grave pode causar morte súbita (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE.

As classificações de AVC são: anóxico-isquêmicas (resultado da falência vasogênica para suprir adequadamente o tecido cerebral de oxigênio e substratos) e hemorrágicas (resultado do extravasamento de sangue para dentro ou para o entorno das estruturas do sistema nervoso central). Os subtipos isquêmicos são lacunares, ateroscleróticos e embólicos, e os hemorrágicos são intraparenquimatosos e subaracnóide(CHAVES, 2000). Uma vez que o foco do presente estudo é o AVC isquêmico, o embasamento teórico, segue apenas nessa classificação.

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é um déficit neurológico focal persistente, resultado de uma isquemia seguida de infarto. Esse evento se dá pela obstrução proximal de uma artéria por um trombo, êmbolo ou compressão por tumor. O quadro clínico surge rapidamente em função da ausência de aporte de glicose aos neurônios. Depois de alguns minutos de isquemia, acontece o infarto (morte do tecido cerebral acometido). Caso a isquemia seja revertida antes da morte dos neurônios, o evento é chamado de ataque isquêmico transitório(RODRIGUES; SANTANA; GALVÃO, 2017).

O AVCi tem início com uma série de eventos generalizados que ocorrem com a isquemia cerebral, definida como cascata de isquemia cerebral. O momento exato de cada evento depende de muitas variáveis, como o tamanho do infarto, o início e duração da isquemia e eficácia de reperfusão(SAENGER; CHRISTENSON, 2010).

A oclusão aguda de um vaso intracraniano reduz o fluxo sanguíneo para a região cerebral que ele supre. O grau de redução do fluxo é uma função do fluxo sanguíneo colateral, e este depende da anatomia vascular (que pode ser alterada pela doença), do local de oclusão e da pressão arterial sistêmica. Uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral para zero causa morte do tecido cerebral em 4 a 10 minutos; valores < 16 a 18 mL/100 g de tecido por minuto causam infarto dentro de 1 hora; e valores < 20 mL/100 g de tecido por minuto causam isquemia sem infarto, exceto quando se prolongarem por várias horas ou dias(DENNI S L. KASPER ... [ET AL .], 2017).

Os eventos isquêmicos têm início com hipoperfusão cerebral súbita ou gradual e incluem insuficiência celular bioenergética, excitotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção da barreira hematoencefálica, lesão microvascular, ativação homeostática, inflamação e eventual necrose neuronal, glial, e de células endoteliais. O rompimento da barreira hematoencefálica (BHE) no AVCi parece depender da agressividade e resposta a reperfusão. Dentro das primeiras 24 horas após um AVCi, há um aumento da permeabilidade da BHE, e os maiores danos ocorrem dentre 48-72 horas após o evento(SAENGER; CHRISTENSON, 2010).

Os principais fatores de risco do AVC dividem-se em três grupos, sendo eles os modificáveis (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes mellitus), não modificáveis

(idade, gênero, raça) e o grupo de risco potencial que inclui o sedentarismo, obesidade, e o alcoolismo(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A maior parte dos atendimentos de pacientes acometidos por AVC no Brasil é realizada em hospitais secundários, os quais muitas vezes não dispõem de infraestrutura adequada para o atendimento integral a este tipo de doente(BARELLA et al., 2019). Como parte do enfrentamento deste problema, o Ministério da Saúde, desde abril 2012, dispõe sobre critérios para habilitação de estabelecimentos hospitalares que desejem implantar o Centro de Atendimento de Urgência de AVC (CAUAVC), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), através da Portaria nº. 665/2012. Como forma de organizar um serviço especializado, com papel de referência para tratar esta doença e articulados entre governo federal, estadual e municipal, esses Centros, também chamados Unidades de AVC, são classificados em três tipos (tipo I, II e III), que irão depender do porte e capacidade de atendimento do Hospital no qual está inserido(BRASIL, 2012).

A Rede de Atenção Básica de Saúde tem um papel importante na promoção de saúde e prevenção de doenças. Para isso algumas medidas são muito relevantes, e precisam ser consideradas, como a educação permanente em saúde, ação de gestão de pessoas, formação de equipes multiprofissionais através dos Núcleos de Apoio a Saúde da Família (NASF), capacitar agentes comunitários de saúde e demais membros das Estratégias Saúde da Família (ESF), encaminhamento para profissionais capacitados, promoção de campanhas educativas com linguagem acessível permitindo que a própria população identifique os grupos de risco e procure assistência quando necessário, e estimulação da educação em saúde para grupos de risco(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A prevenção é a estratégia primária que visa reduzir a morbidade e mortalidade relacionada ao AVC, tratamento adequado, controle de fatores de risco, e as mudanças de estilo de vida podem evitar até 50% dos casos de AVC. No entanto, não há recomendações ou orientações específicas para a prevenção do AVC em adultos jovens. Em geral, as estratégias de prevenção são semelhantes para os pacientes jovens e idosos(SMAJLOVIĆ, 2015).

As pesquisas epidemiológicas permitem sensibilizar, conscientizar e alertar os gestores de saúde e os profissionais de saúde para que desenvolvam estratégias adequadas para a prevenção da doença, e possibilitar que os profissionais de saúde, principalmente os da atenção básica criem ações para motivar e mobilizar a população de risco para que promovam mudanças de hábitos de vida permanentes, e assim possam diminuir a taxa de mortalidade por AVC(EM; COLETIVA, [s.d.]).

Em 2002, foi implantado no Brasil o Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, denominado Hiperdia, que consiste no acompanhamento contínuo de tais pacientes, junto às unidades básicas de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), com o fornecimento de medicamentos e a promoção de hábitos de vida saudáveis. Apesar de existir há quase duas décadas, ainda não existem estudos que

estimem o efeito da implementação do Hiperdia em âmbito nacional sobre a complicação mais comum dos eventos cerebrovasculares, que é a hospitalização por AVCi. A estimação desse evento configurase no principal indicador de resultado que avalia diretamente os efeitos da assistência preventiva a essa morbidade. Por outro lado, a proporção de mortes hospitalares por AVCi após assistência médica representa um indicador da qualidade assistencial dos serviços de urgência/emergência pré e intrahospitalares(LOPES et al., 2016).

A mortalidade hospitalar por AVCi até 30 dias, e essa é uma das medidas usualmente utilizadas para comparar a qualidade do cuidado, o que representa a sua efetividade. O cuidado na fase aguda deve ser oportuno e efetivo para impedir a morte do tecido cerebral. Para que o cuidado ao AVCi seja resolutivo, é necessário um conjunto mínimo de tecnologias disponíveis no tempo correto, como a realização da tomografia computadorizada idealmente dentro de até quatro horas e meia após o início dos sintomas, além de outros suportes propiciados, em geral, por unidades especializadas. O uso de exames de imagem para o cuidado do AVCi é relevante para o diagnóstico diferencial, a definição e a prescrição terapêutica dos cuidados adequados. Enquanto indicador da qualidade do cuidado, a mortalidade hospitalar constitui uma ferramenta preliminar de rastreamento para discriminar hospitais potencialmente com risco de estarem prestando serviços de qualidade inadequada ou inferior ao padrão esperado. Nessa avaliação, é imprescindível um adequado ajuste de risco para fatores clínicos e demográficos do paciente, dado que o perfil de gravidade do caso interfere sobre os resultados do cuidado(ROLIM; MARTINS, 2011).

4 | RESULTADOS

Oitocentos e cinquenta e dois artigos foram identificados nas bases de dados referentes ao AVCi, sendo encontrados. A partir disso escolheu-se o método SMARTER (*Simple Multi-Attribute Rating Technique using Exploiting Rankings*). Dos 852 artigos encontrados pela combinação de descritores, 42 foram selecionados para leitura do texto completo e, apenas, 11 artigos foram incluídos para análise descritiva dos dados. Na Figura 1, descrevemos a estratégia de seleção dos artigos sobre o tema em questão.

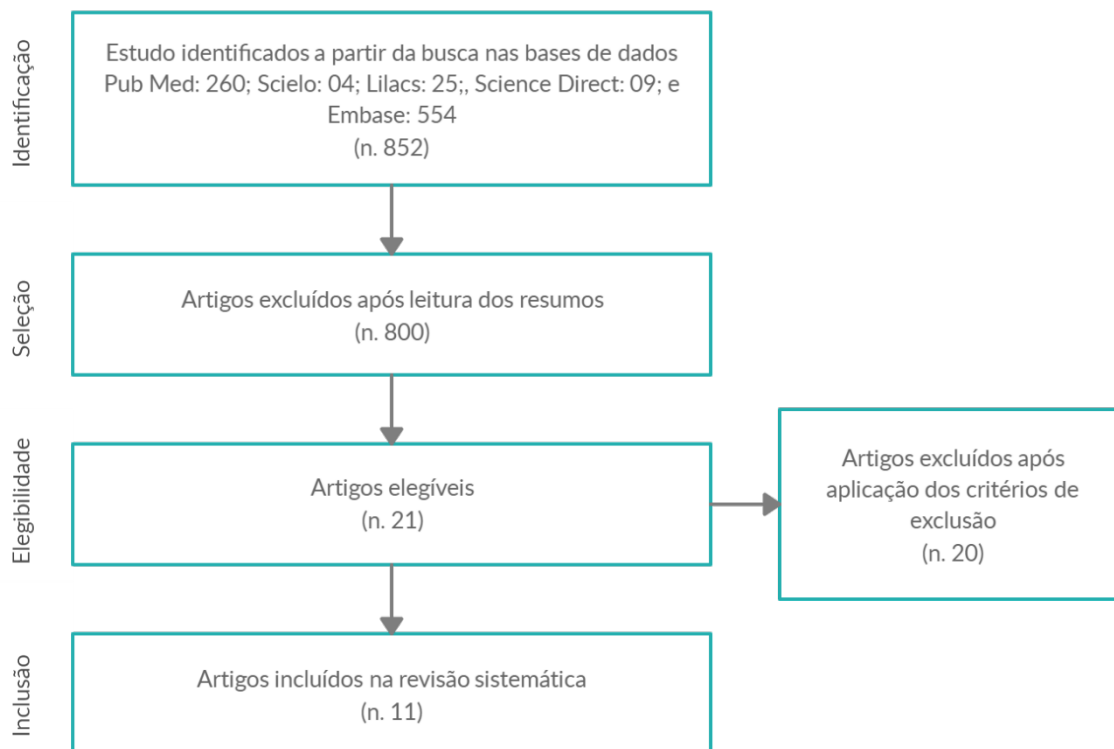


Figura 1. Estratégia de busca de artigos sobre intervenções para cuidadores de sobreviventes de AVC

Entre os anos 2010 e 2016, as taxas de mortalidade por Acidente Vascular Cerebral (AVC) em mulheres, com idades entre 30 a 69 anos, diminuíram em 11%. Este dado foi constatado pelo estudo Saúde Brasil 2018, realizado pelo Ministério da Saúde. Neste mesmo período, o índice de AVC diminuiu de 39,5 para 35,2 óbitos por 100 mil habitantes do sexo feminino, enquanto que as Doenças Cardíacas apresentaram queda de 55 para 51,6 óbitos por 100 mil (BRASIL, 2019).

O estudo Saúde Brasil utilizou para o cálculo destes números, as populações publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); e para a taxa padronizada, o Censo Brasileiro de 2010.

O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) apresentou uma redução de óbitos nas duas Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT's) que mais matam no país, que são o AVC e as Doenças Cardíacas Isquêmicas. Esta ação vem sendo desenvolvido pelo Ministério da Saúde com estados e municípios junto à população (SAÚDE, 2011).

Autor/ano (referência)	População	Instrumentos	Resultados
Assis et al., 2015	120 pacientes	Análise de prontuários (database)	estado epilético, distúrbios metabólicos e duração da doença foram associados à morte hospitalar. Status epilepticus foi um fator de risco independente para mortalidade.
Cordeiro; Martins, 2017	385784 pacientes	Análise de prontuários (database)	maior mortalidade com comorbidades associadas; menor mortalidade com suporte hospitalar adequado
Eisen et al., 2017	15833 pacientes	Análise de exames e prontuários (database)	pacientes com aterosclerose, risco aumentado de AVCi e infarto do miocárdio
Kuster et al., 2015	206 pacientes	Aplicação de escalas	o uso de escalas melhora o tratamento e diminui o risco de mortalidade, especialmente a análise do dano vascular associado
Lange et al., 2018	359 pacientes	Análise de exames	correlação positiva de aterosclerose e AVCi
Leitão et al. 2018	150 pacientes	Questionário	falha do conhecimento do risco de AVC em pacientes com fibrilação atrial; negligência
Pedroso et al., 2017	60 pacientes	Análise de exames e prontuários (database)	correlação positiva entre AVC e pacientes com transtornos psiquiátricos
Perera et al., 2016	2144 pacientes	Análise de prontuários (database)	maior risco de AVCi em pacientes com fibrilação atrial (mulheres acima de 75 anos)
Rocha et al., 2014	120 pacientes	Análise de prontuários (database)	crises epiléticas aumentam o risco de acidente vascular cerebral, neoplasias e demências

Tabela 1. Descrição dos principais achados de estudo nos artigos selecionados sobre AVCi.

O Plano tem a propagação da Atenção Básica como uma das principais ações de enfrentamento das DCNT's, visto que na atenção primária se é capaz de resolver até 80% dos problemas de saúde. O conjunto de ações apresenta um resultado no aumento do acesso a serviços de saúde, diagnóstico precoce e tratamento, como também de ações de promoção da saúde. Embora tenha havido uma queda, as duas doenças continuam no topo das que mais matam a população feminina entre 30 e 69 anos(SAÚDE, 2011).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como o AVC e as Doenças Cardíacas Isquêmicas, correspondem a 63% ou cerca de 36 milhões, dos óbitos no mundo, com destaque para as doenças do aparelho circulatório, diabetes, câncer e doença respiratória crônica. No Brasil, as DCNT também se apresentam como um problema de saúde, correspondendo a 54,0% de todas as mortes, no ano de 2016. Na faixa etária de 30-69 anos, as DCNT representaram 56,1% dos óbitos.

O estilo e condições de vida influenciam a ocorrência das doenças crônicas não transmissíveis. A Organização Mundial da Saúde (OMS) inclui como importantes DCNT as doenças respiratórias crônicas, doenças do aparelho circulatório (cerebrovasculares, cardiovasculares), diabetes mellitus e neoplasias. Essa doença tem em comum uma série

de fatores de risco, que podem levar a ter uma abordagem comum para a sua prevenção.

5 | DISCUSSÃO

Segundo Hobbs(HOBBS et al., 2016), a incidência mundial de FA (fibrilação atrial) é de 1% a 2% da população total. Dos pacientes que estavam em terapia anticoagulante, apenas 25,9% identificaram acidente vascular cerebral como risco de não adesão ao tratamento com anticoagulante de FA. Esse número alarmante nos mostra por que os pacientes com FA continuam a ser vistos com frequência em unidades de AVC, mesmo diante de um risco primário bem conhecido(AMARAL et al., 2017; CABRAL et al., 2004). O papel crucial da anticoagulação e adesão à terapia na FA deve ser tão evidente para os pacientes quanto para os médicos.

O nível de informação deve ser o mais claro possível. Considerando os riscos da terapia anticoagulante, a educação dos pacientes sobre a doença e seus riscos é essencial para melhorar a adesão e reduzir as complicações(HERNÁNDEZ MADRID et al., 2016; POTPARA et al., 2015). Existe uma alarmante falta de conhecimento sobre os conceitos básicos de FA e AVC (acidente vascular cerebral). Estudos mostraram que 62,0% dos pacientes com história prévia de AVC não tinham conhecimento sobre o AVC como complicação da FA. A falta de conhecimento não pode ser totalmente explicada pela negligência dos assistentes médicos. No entanto a maior parte, não mencionou o risco de acidente vascular cerebral, de modo que podemos assumir que houve um problema na comunicação.

Linguagem inadequada e falta de esforço no ensino aos pacientes podem estar inter-relacionados. Um baixo nível socioeconômico e educacional também pode ter contribuído para a baixa compreensão dos pacientes.

Comparado às outras doenças, o AVC apresentou a maior TMHB (taxa de mortalidade hospitalar bruta) e maior *odds ratio* (razão de probabilidades), consistente com a gravidade das doenças descrito em estudos brasileiros. Em relação aos índices de comorbidades, a maior chance de morte quando o escore do ICC (insuficiência cardíaca congestiva) foi igual ou superior a dois indicou maior gravidade, semelhante a estudos anteriores(MARTINS, 2010; MIYATA et al., 2008)

Das comorbidades Elixhauser, destaca-se a presença de baixo peso (OR = 1,82), pois as outras comorbidades tiveram efeito protetor. No entanto, a qualidade das informações afeta a precisão desse tipo de índice. Além disso, a pneumonia (OR = 1,49) apresentou maior risco de óbito, mas não é possível determinar se estava presente na admissão ou se ocorreu durante a hospitalização, ou seja, não foi possível dizer se era uma comorbidade ou uma complicação evitável. Além disso, como esperado, apresentam um maior risco de morte em idosos que usaram a UTI (OR = 4.095)(MACHADO; MARTINS; LEITE, 2016). Esse achado pode expressar a maior gravidade do caso encaminhada à UTI. No entanto,

aspectos relacionados ao acesso a esses leitos e ao processo de cuidar influenciam o uso desse recurso(MACHADO; MARTINS; LEITE, 2016). De maneira geral, estudos relatam associação significativa e efeito protetor entre internações encaminhadas diretamente à UTI e maiores chances de sobrevivência na população adulta(CARDOSO et al., 2011; SIMCHEN et al., 2004).

No nível hospitalar, o TMHB foi maior nos hospitais públicos (16,7%) do que nos hospitais privados sem fins lucrativos (11,6%) e nos hospitais privados com fins lucrativos (10,0%). O ajuste desse indicador diminuiu a TMHA apenas em hospitais públicos, destacando a importância do ajuste de risco. Existe grande variabilidade na TMHA entre hospitais, o que levanta a hipótese de possíveis problemas relacionados à qualidade da assistência hospitalar. No entanto, precisamos considerar os limites deste estudo, principalmente no que diz respeito à robustez da mortalidade hospitalar como um indicador da qualidade da assistência, principalmente relacionada à validade causal entre processo e resultado e à precisão do ajuste de risco(LEATHERMAN, 2010; MCCORMICK; PEARSON; WHITE, 2015). Separar a variação por causa da gravidade do caso, do processo de cuidado e do desempenho clínico dos profissionais e da organização é uma tarefa ainda mais complexa em pacientes idosos, nos quais esses elementos podem ser mais imbricados(MCCORMICK; PEARSON; WHITE, 2015; VAN DOORN et al., 2001). No entanto, esse tipo de abordagem é entendida como um instrumento de triagem, ou seja, um sinal de alerta que requer análises subsequentes, a fim de melhorar a efetividade do cuidado e, conseqüentemente, a sua qualidade(LEATHERMAN, 2010; MARTINS; BLAIS; LEITE, 2004).

Além da análise de fatores associados ao desfecho da assistência hospitalar a pacientes idosos, pode ser usada como um indicador da efetividade da assistência(WEBER et al., 2010). Apesar dos limites, devido à falta de informações, o modelo de ajuste de risco apresentou razoável capacidade de discriminação. Além disso, a análise indicou que o tempo de permanência em internação hospitalar, previa o risco de morte. Houve uma clara melhoria na comparação da capacidade preditiva dos modelos com a inclusão do tempo de permanência. Observou-se efeito protetor para internações com duração superior a um dia, possivelmente relacionadas à gravidade do caso no momento da admissão ou à inadequação do atendimento de emergência, o que exige estritamente ações oportunas e adequadas.

Outra limitação importante refere-se à estrutura do SIH (sistema de informação hospitalar), que continha apenas um campo para registro de diagnóstico secundário 'no período estudado, além da subnotificação, cobertura e qualidade dos dados disponíveis. Neste estudo, observamos baixo preenchimento do diagnóstico secundário, ou seja, 13,8%. Esse valor foi inferior ao descrito por Amaral(AMARAL et al., 2004), que encontraram registro em 19,5% das internações no estado do Rio de Janeiro; no entanto, nosso valor foi superior ao encontrado por Martins(MARTINS, 2010) (5,4%) nas internações em todo

o Brasil. Essas deficiências, principalmente relacionadas à descrição de comorbidades e complicações, impactam as análises realizadas.

O uso desses índices, juntamente com as demais variáveis, poderia prever de forma aceitável a morte hospitalar de idosos, e poderia ser melhorado no futuro para monitorar a qualidade da assistência prestada. Por outro lado, apesar da contribuição feita, o desenvolvimento de novas pesquisas é essencial para aumentar o conhecimento sobre o perfil das intervenções hospitalares realizadas em pacientes idosos no Brasil e sua eficácia. Verificamos que no Brasil o número de pacientes com excesso de peso com o primeiro AVC foi maior que o número com IMC e AVC normais. A maioria dos primeiros possuía menos de oito anos de escolaridade, pertencia à classe social C e era significativamente mais inativa fisicamente. A obesidade é uma pandemia mundial (AYLIN; BOTTLE; MAJEED, 2007; QUAN et al., 2005; WHO, [s.d.]). Em 2010, o *Global Burden of Disease Study* relatou que o excesso de peso ou obesidade causava 3,4 milhões de mortes, 3,9% dos anos de vida perdidos e 3,8% dos anos de vida ajustados por incapacidade em todo o mundo (NG et al., 2014). De acordo com este estudo, 7% dos homens brasileiros e 21% das mulheres eram obesas em 2013 (NG et al., 2014). Como esperado, esses achados têm impacto na carga de acidente vascular cerebral.

Em um estudo populacional anterior realizado em Joinville, foi descoberto que 16% (IC95% 14-19) de 601 pacientes com primeiro acidente vascular cerebral isquêmico eram obesos no período 2005-2006. Seis anos depois, (período de 2012 a 2013), a prevalência de obesidade em 786 pacientes com AVC isquêmico saltou significativamente para 23% (IC95%, 20–27) (VICENTE et al., 2018). Essa proporção é semelhante à nossa constatação de 26% (IC95%, 24-29) neste estudo em cinco cidades brasileiras.

A causalidade entre obesidade e acidente vascular cerebral é discutível (DEHLENDORFF; ANDERSEN; OLSEN, 2014; GEORGE; TONG; BOWMAN, 2017; NG et al., 2014). Uma metanálise de 21 estudos de coorte relatou que o risco de acidente vascular cerebral isquêmico era de 22% em pacientes com sobrepeso e de 64% entre os obesos. Para hemorragia intracerebral “primária”, o risco não foi significativo (STRAZZULLO et al., 2010). No entanto, outros estudos demonstraram que a associação com obesidade foi substancialmente atenuada após o controle das variáveis hipertensão e diabetes para obesidade (MITCHELL et al., 2015).

Os principais achados em um outro estudo sobre AVCi foram alta prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus, alguns problemas de conectividade e problemas relacionados ao registro dos sinais de PoIP (sistema de monitorização ambulatorial) e perfil semelhante de arritmias cardíacas entre os grupos de estudo (SAMPAIO; GOMES; STERNICK, 2018).

As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial (84,6%) e diabetes mellitus (51,9%), com distribuição semelhante entre os grupos estudados e ambas as comorbidades também estão incluídas nos escores CHADS2 e CHA2DS2-VASc. Embora

esses escores forneçam métodos simples para prever um risco individual de acidente vascular cerebral isquêmico, o risco estimado por esses instrumentos representa apenas parte do risco geral (concordância estatística de 0,5). Uma metanálise recente mostrou que o tabagismo está associado a um aumento modesto da FA e que deixar de fumar reduz, mas não elimina, o risco associado à doença (RITTER et al., 2013; ZHU et al., 2016). No entanto, a adição do tabagismo ao escore não melhora a previsão de risco de AVC ou AIT (KWON et al., 2016).

A comparação entre os resultados do monitoramento Holter e PoIP mostrou uma proporção maior de AT e SVES frequentes detectados pelo monitoramento PoIP nos grupos AVC / AIT e controle, o que era esperado por seu período de monitoramento mais longo. Estudos sugeriram que em um período adicional de monitoramento de 24 horas aumentaria a porcentagem de novos diagnósticos de FA paroxística em 2-4% dos pacientes com AVC (LAZZARO; KRISHNAN; PRABHAKARAN, 2012; SHAFQAT; KELLY; FURIE, 2004). Isso confirma a eficácia do ECG ambulatorial prolongado em pacientes com risco de FA e pode gerar um rendimento diagnóstico clinicamente significativo (TURAKHIA et al., 2015).

Neste estudo, todos os episódios de FA duraram menos de 30 segundos. Embora um episódio de FA \geq 30 segundos seja usado como parâmetro para o diagnóstico de FA, alguns autores têm sugerido que episódios curtos de FA têm impacto no risco de acidente vascular cerebral / AIT ou tromboembolismo sistêmico (HART et al., 2014; HIGGINS et al., 2014). Um achado importante foi a falta de diferença na prevalência de arritmias atriais entre pacientes com e sem AVC ou AIT, com risco semelhante para essas condições. Esse achado sugere que as arritmias atriais detectadas podem ser um epifenômeno. Kottkamp (KOTTKAMP, 2012) e outros autores (HIRSH; COPELAND-HALPERIN; HALPERIN, 2015) sugeriram a presença de cardiomiopatia atrial fibrótica trombogênica, com risco de eventos embólicos sem conexões causais com arritmias atriais. Alterações contráteis seriam responsáveis pelo aumento do risco trombogênico durante o ritmo sinusal, além do bloqueio interatrial e disfunção do nó sinusal. Mesmo a ablação da FA não seria capaz de impedir a progressão do processo fibrótico (KOTTKAMP, 2012). Fatores como diabetes, hipertensão, idade, entre outros, estariam envolvidos no dano do miocárdio. Nesta amostra, mais de 80% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial e mais de 50% eram diabéticos. O paradigma usado na maioria dos estudos é que a detecção de FA seria apenas uma questão de tempo, mas mesmo em um ano de acompanhamento, a FA é detectada em menos da metade dos pacientes com AVC. Este estudo pioneiro no monitoramento de pacientes com risco semelhante de AVC e AIT, incluindo um grupo com AVC e um grupo controle sem a doença. O achado de que a incidência de arritmias atriais não foi diferente entre os dois grupos é consistente com a hipótese de que um fator diferente da arritmia pode estar envolvido no risco de acidente vascular cerebral; uma possibilidade é cardiomiopatia atrial fibrótica.

O AVC isquêmico associado à FA é comum: As diferenças na prevalência entre locais e regiões devem-se principalmente à variação nas idades médias das populações de AVC. Houve uma correlação forte e significativa entre a idade média da coorte de AVC e a frequência de FA entre os locais. Comparada com outras regiões, a América Latina teve a menor frequência de AVC relacionado à FA; isso provavelmente reflete a menor idade média da população de AVC na América Latina, que foi em média uma década menor que a população de AVC de outras regiões. Espera-se que o risco atribuído de FA para AVC isquêmico em uma determinada população seja influenciado pela expectativa de vida da população (LAKSHMINARAYAN et al., 2006), e isso pode explicar parcialmente as variações regionais na frequência de FA entre os países de alta e alta renda neste estudo. Essa variabilidade regional também pode ser parcialmente explicada pela variabilidade do acesso a testes de diagnóstico em cada centro; pelo menos hipoteticamente, podemos supor que o acesso ao monitoramento prolongado para detecção de FA seja mais fácil em regiões de alto rendimento, em comparação com regiões de renda média alta.

Estudos recentes publicados desde o registro demonstram que a monitoração do ritmo cardíaco prolongada (> 1 mês) identifica pacientes adicionais com AVC que apresentam episódios de FA paroxística (GLADSTONE et al., 2014; SANNA et al., 2014), que geralmente são breves e têm relevância patogênica incerta (ARSAVA et al., 2015). O aumento na frequência de AVC associado à FA em relação a outros AVC isquêmicos ocorreu apesar do uso mais difundido de anticoagulantes orais em pacientes com FA (LAKSHMINARAYAN et al., 2006). Mais da metade dos AVCs relacionados à FA ocorreram em pacientes com história conhecida de FA. Embora não existam dados disponíveis sobre terapia antitrombótica ou anticoagulante, esse achado enfatiza a importância de otimizar a prevenção de AVC em pacientes com FA conhecida. Deve-se reconhecer que a subtipagem precisa do acidente vascular cerebral pode não ser possível em todos os casos, mesmo com técnicas avançadas de neuroimagem e imagem vascular, e que alguns derrames lacunares podem ter fontes cardioembólicas ou ateroembólicas. No entanto, dados publicados anteriormente sobre o tratamento com anticoagulação em pacientes com FA que apresentam AVC lacunar não mostram benefício no uso de anticoagulantes quando comparado ao tratamento com antiplaquetário na redução do risco de AVC recorrente (EVANS et al., 2001; HART et al., 2000).

Em uma coorte de estudo, a mortalidade em 30 dias foi significativamente maior nos pacientes com FA quando comparados aos pacientes sem FA nas regiões globais. Os achados são consistentes e de acordo com os maiores ensaios randomizados, e mostram uma correlação significativa entre a idade média dos pacientes com AVC e a frequência da FA, que é estatisticamente significativa e está de acordo com vários dados observacionais recentes (HEERINGA et al., 2006; LAKSHMINARAYAN et al., 2006; SHROFF; SOLID; HERZOG, 2014). No entanto, os locais do estudo representaram muitas regiões globais, permitindo uma comparação exclusiva do AVC associado à FA em todo o mundo.

Em resumo, estes estudos fornecem uma perspectiva única sobre a carga global do AVC associado à FA. O AVC associado à FA compreende um subconjunto importante (28%; IC95%, 25,6-29,5) de pacientes com AVC isquêmico em todo o mundo e é a causa mais frequente de AVC isquêmico em mulheres idosas. Esses traços são potencialmente evitáveis.

A análise das características sociodemográficas da amostra permite traçar o perfil dos pacientes atendidos por um hospital público, considerado o centro de referência local para o tratamento do AVC. Dessa forma, observou-se que a amostra era composta por pacientes idosos, predominantemente desempregados, com baixa renda e baixa escolaridade e socialmente vulneráveis. Os pacientes apresentaram alta taxa de comorbidades clínicas, principalmente hipertensão, obesidade, dislipidemia, diabetes e tabagismo.

Perfil semelhante de comorbidade médica foi encontrado em estudo anterior, realizado no mesmo hospital, que investigou o papel da doença de Chagas como fator de risco independente para a ocorrência de acidente vascular cerebral (PAIXÃO et al., 2009). As observações de valores médios de IMC acima de 25 kg / m² e altos valores médios da pressão arterial, apesar do uso de medicamentos, chamam a atenção para o manejo clínico insatisfatório dos pacientes antes da admissão. O escore de Framingham para a amostra foi calculado a partir das variáveis clínicas registradas. Esse escore foi desenvolvido com base nas informações coletadas em estudos epidemiológicos populacionais realizados ao longo de 36 anos e estima a probabilidade de AVC a partir de informações clínicas (D'AGOSTINO et al., 2008). O escore médio observado foi de 21,27. Esse valor indica que a probabilidade de derrame em 10 anos é superior a 30% para homens e 14% para mulheres, e esse valor confirma a perfil de alto risco para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral nesta amostra (PIRES; GAGLIARDI; GORZONI, 2004).

A maioria dos indivíduos observados apresentou AVC lacunar, com predomínio de lesões na topografia arterial cerebral média do hemisfério direito. O NIHSS, mRS e Escalas da MIF foram usadas para medir a gravidade inicial do evento isquêmico e sua incapacidade resultante. Os resultados médios foram abaixo de 5 para o NIHSS e abaixo de 3 para o mRS, indicando um leve impacto de acidente vascular cerebral na amostra. Esse fato se reflete na mensuração da disfunção do paciente obtida pela MIF, uma escala que varia de 18 (pior resultado) a 126 (melhor resultado) pontos. O valor médio, 113,67, encontrado na amostra foi compatível com um déficit funcional leve (ITAQUY et al., 2011).

Apesar do leve impacto funcional, a avaliação por meio de entrevista psiquiátrica estruturada revelou a presença de transtornos mentais, principalmente transtornos depressivos e de ansiedade, em aproximadamente 55% dos casos. De acordo com outros estudos, a depressão foi o distúrbio psiquiátrico mais frequente (ANGELELLI et al., 2004; BUIJCK et al., 2012). Chemerinski e Robinson (CHEMERINSKI; ROBINSON, 2000) observaram que a frequência de depressão entre pacientes internados durante a fase

aguda do AVC é de aproximadamente 22% para depressão maior e 17% para depressão menor. Em amostras ambulatoriais (variando de 3 meses a 10 anos após o AVC), a frequência é de aproximadamente 23% para depressão maior e 35% para depressão menor, enquanto as amostras comunitárias exibem prevalências médias de 13% e 10%, respectivamente.

Através de metanálise é demonstrado a prevalência de depressão a qualquer momento após o AVC era de 29%. Nesse sentido, uma revisão sistemática de estudos brasileiros que avaliaram a prevalência de depressão após acidente vascular cerebral em diferentes contextos encontrou taxas de prevalência que variaram de 20 a 59% (PEDROSO et al., 2015). Transtornos de ansiedade também são comuns após o AVC. Entre 25% e 50% dos pacientes desenvolvem TAG (transtorno de ansiedade generalizado) nos primeiros meses após o AVC, com uma pequena redução na incidência nos três anos seguintes (ÅSTRÖM, 1996). Burton (BURTON; XIONG; SOLOMON, 2011) relatou que os transtornos de ansiedade afetavam 20% a 25% dos pacientes a qualquer momento após o AVC. Segundo Burton (BURTON; XIONG; SOLOMON, 2011), os distúrbios fóbicos e o TAG são os tipos mais comuns de transtornos de ansiedade após um acidente vascular cerebral.

Considerando que os transtornos mentais influenciam negativamente a recuperação dos pacientes após o AVC e que os fatores associados à vulnerabilidade social são fatores de risco que complicam o tratamento, a alta frequência de transtornos de depressão e ansiedade chama a atenção para as possíveis consequências que podem resultar se os pacientes não forem identificados e tratados adequadamente, mesmo quando o impacto funcional do AVE em pacientes é leve (OLDEHINKEL et al., 2003; PAOLUCCI et al., 2006). A relação entre depressão após acidente vascular cerebral e comprometimento funcional é complexa. Pacientes deprimidos têm uma incapacidade significativamente maior nas atividades da vida diária do que indivíduos eutímicos com doenças neurológicas equivalentes (CHEMERINSKI; ROBINSON, 2000).

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se hoje que o AVC, é uma das maiores causas de morbimortalidade entre pacientes, sendo maioria nos idosos. Está associada as DCNT, dentre as quais citamos a hipertensão, diabetes e dislipidemias. Tal doença é mais comum em homens, negros e de baixa escolaridade, porém em mulheres é mais letal, segundo os dados preexistentes.

No Brasil, a avaliação da assistência hospitalar por meio de dados administrativos e indicadores de desempenho ajustados ao risco é um assunto pouco desenvolvido. Também faltam estudos, especificamente, sobre os cuidados hospitalares prestados a idosos.

A pesquisa demonstrou que, a população com faixas etárias entre 30 e 69 anos e

com mais de 70 anos, as doenças cardíacas isquêmicas apresentaram as maiores taxas de mortalidade em todas as regiões do país, tanto nas mulheres como nos homens. Já o AVC, ocupou o segundo lugar das principais causas de óbitos entre as mulheres de todas as regiões e os homens do Sul e Sudeste, com idades entre 30 a 69 anos.

Nossos dados trazem a luz informações importantes, desde causas, sequelas tanto motoras como emocionais, e a falta de informações sobre dados qualidade de atenção (tanto da parte clínica quanto diagnóstica) e internação destes pacientes com AVC. Isso mostra a importância desta revisão sistemática, e de novos estudos que possam elucidar e trazer mais dados sobre esta lacuna dentro dos estudos do AVC.

Assim, novas metodologias e análises precisam ser elaboradas sobre os efeitos da multiplicidade de doenças crônicas, que afetam mais intensamente os idosos. Considerando esse contexto, este trabalho contribui para a produção brasileira, uma vez que analisou os estudos que tratam de AVCi no Brasil, juntando as informações disponíveis.

REFERÊNCIAS

AMARAL, A. C. S. et al. Perfil de morbidade e de mortalidade de pacientes idosos hospitalizados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 6, p. 1617–1626, dez. 2004.

AMARAL, C. H. DO et al. Incidence and functional outcome of atrial fibrillation and non-atrial fibrillation-related cardioembolic stroke in Joinville, Brazil: a population-based study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 5, p. 288–294, maio 2017.

ANGELELLI, P. et al. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 110, n. 1, p. 55–63, jul. 2004.

ARSAVA, E. M. et al. Ischemic Stroke Phenotype in Patients With Nonsustained Atrial Fibrillation. **Stroke**, v. 46, n. 3, p. 634–640, mar. 2015.

ASSIS, T. R. DE et al. Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center – Salvador - Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 2, p. 83–89, fev. 2015.

ÅSTRÖM, M. Generalized Anxiety Disorder in Stroke Patients. **Stroke**, v. 27, n. 2, p. 270–275, fev. 1996.

AYLIN, P.; BOTTLE, A.; MAJEED, A. Use of administrative data or clinical databases as predictors of risk of death in hospital: comparison of models. **BMJ**, v. 334, n. 7602, p. 1044, 19 maio 2007.

BARELLA, R. P. et al. Perfil Do Atendimento De Pacientes Com Acidente Vascular Cerebral Em Um Hospital Filantrópico Do Sul De Santa Catarina E Estudo De Viabilidade Para Implantação Da Unidade De Avc. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 1, p. 131–143, 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS. **Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Acidente Vascular Cerebral**. [s.l.: s.n.].

BRASIL, M. DA S. Dispõe sobre os critérios de habilitação dos estabelecimentos hospitalares como Centro de Atendimento de Urgência aos Pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2012.

BRASIL, M. DA S. Taxas de óbito por AVC e doenças cardíacas caem entre as mulheres. 2019.

BUIJCK, B. I. et al. Neuropsychiatric symptoms in geriatric patients admitted to skilled nursing facilities in nursing homes for rehabilitation after stroke: a longitudinal multicenter study. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 7, p. 734–741, jul. 2012.

BURTON, J. L.; XIONG, Y.; SOLOMON, M. J. Mechanisms of pseudosubstrate inhibition of the anaphase promoting complex by Acl1. **The EMBO journal**, v. 30, n. 9, p. 1818–1829, maio 2011.

CABRAL, N. L. et al. Fibrilação atrial crônica, AVC e anticoagulação: sub-uso de warfarina ? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 62, n. 4, p. 1016–1021, dez. 2004.

CARDOSO, L. T. et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. **Critical Care**, v. 15, n. 1, p. R28, 2011.

CHAVES, M. L. Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco. **Revista Brasileira de Hipertensos**, v. 7, 2000.

CHEMERINSKI, E.; ROBINSON, R. G. The Neuropsychiatry of Stroke. **Psychosomatics**, v. 41, n. 1, p. 5–14, jan. 2000.

D'AGOSTINO, R. B. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743–753, 12 fev. 2008.

DEHLENDORFF, C.; ANDERSEN, K. K.; OLSEN, T. S. Body Mass Index and Death by Stroke. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 8, p. 978, 1 ago. 2014.

DENNIS L. KASPER ... [ET AL.]. Manual de medicina de Harrison [recurso eletrônico]. 2017.

EISEN, A. et al. High-Sensitivity Troponin I in Stable Patients with Atherosclerotic Disease in the TRA 2°P - TIMI 50 Trial. **Clinical Chemistry**, v. 63, n. 1, p. 307–315, 1 jan. 2017.

EM, P. D. E. P.; COLETIVA, S. **Criciúma 2017**. [s.l: s.n.].

EVANS, A. et al. Should Stroke Subtype Influence Anticoagulation Decisions to Prevent Recurrence in Stroke Patients With Atrial Fibrillation? **Stroke**, v. 32, n. 12, p. 2828–2832, dez. 2001.

GEORGE, M. G.; TONG, X.; BOWMAN, B. A. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 6, p. 695, 1 jun. 2017.

GLADSTONE, D. J. et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 26, p. 2467–2477, 26 jun. 2014.

HART, R. G. et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. **Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 1, p. 39–43, 2000.

HART, R. G. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 4, p. 429–438, abr. 2014.

HEERINGA, J. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. **European Heart Journal**, v. 27, n. 8, p. 949–953, 1 abr. 2006.

HERNÁNDEZ MADRID, A. et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. **Europace**, v. 18, n. 3, p. 463–467, mar. 2016.

HIGGINS, P. et al. Predictive value of newly detected atrial fibrillation paroxysms in patients with acute ischemic stroke, for atrial fibrillation after 90 days. **Stroke**, v. 45, n. 7, p. 2134–2136, jul. 2014.

HIRSH, B. J.; COPELAND-HALPERIN, R. S.; HALPERIN, J. L. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 20, p. 2239–2251, maio 2015.

HOBBS, F. R. et al. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 23, n. 5, p. 460–473, 20 mar. 2016.

ITAQUY, R. B. et al. Disfagia e acidente vascular cerebral: relação entre o grau de severidade e o nível de comprometimento neurológico. **Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 23, n. 4, p. 385–389, dez. 2011.

KERNAN, W. N. et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 14, p. 1321–1331, 7 abr. 2016.

KOTTKAMP, H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, v. 23, n. 7, p. 797–799, jul. 2012.

KUSTER, G. W. et al. Performance of four ischemic stroke prognostic scores in a Brazilian population. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 2, p. 133–137, fev. 2016.

KWON, Y. et al. Association of Smoking, Alcohol, and Obesity with Cardiovascular Death and Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS). **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0147065, 2016.

LAKSHMINARAYAN, K. et al. Atrial Fibrillation and Stroke in the General Medicare Population. **Stroke**, v. 37, n. 8, p. 1969–1974, ago. 2006.

LANGE, M. C. et al. Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 10, p. 649–653, out. 2018.

LAZZARO, M. A.; KRISHNAN, K.; PRABHAKARAN, S. Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association**, v. 21, n. 2, p. 89–93, fev. 2012.

LEATHERMAN, S. **Performance measurement for health system improvement**. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.

LOPES, J. M. et al. Hospitalização por acidente vascular encefálico isquêmico no Brasil: estudo ecológico sobre possível impacto do Hiperdia. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 1, p. 122–134, mar. 2016.

MACHADO, J. P.; MARTINS, M.; LEITE, I. DA C. Public-private settlement and hospital mortality per sources of payment. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, 2016.

MARTINS, M. Uso de medidas de comorbidades para predição de risco de óbito em pacientes brasileiros hospitalizados. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 448–456, jun. 2010.

MARTINS, M.; BLAIS, R.; LEITE, I. DA C. Mortalidade hospitalar e tempo de permanência: comparação entre hospitais públicos e privados na região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. suppl 2, p. S268–S282, 2004.

MCCORMICK, B.; PEARSON, M.; WHITE, J. Hospital mortality rates and place of death. **Journal of Public Health**, p. fdv188, 24 dez. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Instrutivo da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no Sistema Único de Saúde (SUS)**. [s.l.: s.n.].

MITCHELL, A. B. et al. Obesity Increases Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. **Stroke**, v. 46, n. 6, p. 1690–1692, jun. 2015.

MIYATA, H. et al. Performance of in-hospital mortality prediction models for acute hospitalization: Hospital Standardized Mortality Ratio in Japan. **BMC Health Services Research**, v. 8, n. 1, p. 229, 7 dez. 2008.

MORGAN, J. A. et al. Stroke while on long-term left ventricular assist device support: incidence, outcome, and predictors. **ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)**, v. 60, n. 3, p. 284–289, 2014.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766–781, ago. 2014.

OLDEHINKEL, A. J. et al. Psychosocial and vascular risk factors of depression in later life. **Journal of Affective Disorders**, v. 74, n. 3, p. 237–246, maio 2003.

OLIVEIRA-FILHO, J. et al. Diretrizes para tratamento do acidente vascular isquêmico - parte I. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 8, p. 621–629, 2012.

PAIXÃO, L. C. et al. Chagas Disease. **Stroke**, v. 40, n. 12, p. 3691–3694, dez. 2009.

PAOLUCCI, S. et al. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). **Journal of Neurology**, v. 253, n. 5, p. 556–562, 18 maio 2006.

PEDROSO, V. S. P. et al. Post stroke depression: clinics, etiopathogenesis and therapeutics. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 42, n. 1, p. 18–24, fev. 2015.

PIRES, S. L.; GAGLIARDI, R. J.; GORZONI, M. L. Estudo das freqüências dos principais fatores de risco para acidente vascular cerebral isquêmico em idosos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 62, n. 3b, p. 844–851, set. 2004.

POTPARA, T. S. et al. How are patients with atrial fibrillation approached and informed about their risk profile and available therapies in Europe? Results of the European Heart Rhythm Association Survey. **Europace**, v. 17, n. 3, p. 468–472, 1 mar. 2015.

QUAN, H. et al. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. **Medical Care**, v. 43, n. 11, p. 1130–1139, nov. 2005.

RITTER, M. A. et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. **Stroke**, v. 44, n. 5, p. 1449–1452, maio 2013.

RODRIGUES, M. D. S.; SANTANA, L. F. E; GALVÃO, I. M. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do AVC isquêmico: uma abordagem descritiva. **Revista de Medicina**, v. 96, n. 3, p. 187, 2017.

ROLIM, C. L. R. C.; MARTINS, M. Qualidade do cuidado ao acidente vascular cerebral isquêmico no SUS. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 11, p. 2106–2116, nov. 2011.

SAENGER, A. K.; CHRISTENSON, R. H. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. **Clinical chemistry**, v. 56, n. 1, p. 21–33, jan. 2010.

SAMPAIO, R. F.; GOMES, I. C.; STERNICK, E. B. Cryptogenic Acute Ischemic Stroke: Assessment of the Performance of a New Continuous Long-Term Monitoring System in the Detection of Atrial Fibrillation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2018.

SANNA, T. et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 26, p. 2478–2486, 26 jun. 2014.

SAÚDE, M. DA. **Ministério da Saúde Brasília-DF 2011**. [s.l.: s.n.].

SHAFQAT, S.; KELLY, P. J.; FURIE, K. L. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism. **Internal medicine journal**, v. 34, n. 6, p. 305–309, jun. 2004.

SHROFF, G. R.; SOLID, C. A.; HERZOG, C. A. Atrial Fibrillation, Stroke, and Anticoagulation in Medicare Beneficiaries: Trends by Age, Sex, and Race, 1992–2010. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 3, 22 maio 2014.

SIMCHEN, E. et al. Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care units under paucity of intensive care unit beds*. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 8, p. 1654–1661, ago. 2004.

SMAJLOVIĆ, D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. **Vascular health and risk management**, v. 11, p. 157–164, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES. Acidente vascular cerebral. [s.d.].

STRAZZULLO, P. et al. Excess Body Weight and Incidence of Stroke. **Stroke**, v. 41, n. 5, maio 2010.

TURAKHIA, M. P. et al. Feasibility of Extended Ambulatory Electrocardiogram Monitoring to Identify Silent Atrial Fibrillation in High-risk Patients: The Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). **Clinical Cardiology**, v. 38, n. 5, p. 285–292, maio 2015.

VAN DOORN, C. et al. Risk adjustment for older hospitalized persons. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 54, n. 7, p. 694–701, jul. 2001.

VICENTE, V. S. et al. Prevalence of obesity among stroke patients in five Brazilian cities: a cross-sectional study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 6, p. 367–372, jun. 2018.

WEBER, R. et al. Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenoses: Prevalence and Prognosis in Patients with Acute Cerebral Ischemia. **Cerebrovascular Diseases**, v. 30, n. 2, p. 188–193, 2010.

WHO, W. H. O. 10 facts on obesity. [s.d.].

ZHU, W. et al. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. **International journal of cardiology**, v. 218, p. 259–266, set. 2016.

ANÁLISE DO IMPACTO DO USO DE IMUNOTERAPIA, GAMMA KNIFE E ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) NO TRATAMENTO DE TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO

Data de aceite: 01/08/2020

Data de Submissão: 06/05/2020

Gabriela Coutinho Amorim Carneiro

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/2751300259103868>

Anna Marieny Silva de Sousa

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/8552170182747155>

Bruna Brito Feitosa

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/9702789829519064>

Cláudio Ávila Duailibe Mendonça

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/7073925260415010>

Déborah Calado Coelho

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/4274378879204777>

Eduarda Felipe Meinertz

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/5463928789600962>

Gabriel Costa Ferreira Andrade

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/3540905964899773>

Glória Maria Grangeiro Ferreira

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/4759341527543616>

Lucas Carreiro de Freitas

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/5418691875101574>

Thatiane Francielli de Almeida

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/7006750255703418>

Vítor Palmeira Salomão

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/9443580232623221>

Vitória Rios Bandeira Castro

Universidade CEUMA

São Luis - MA

<http://lattes.cnpq.br/1998820693117563>

RESUMO: Tumores do sistema nervoso central permanecem representando uma parcela considerável das neoplasias atualmente, com 20,59 casos para cada 100.000 habitantes, sendo que, pelo menos, 1 desses será um glioblastoma, variação extremamente agressiva e de difícil tratamento. Por conta disso, diversas novas terapias vêm surgindo a cada dia a fim de facilitar o manejo dessas patologias, como a imunoterapia; a radiocirurgia por Gamma Knife, comumente indicada para tumores benignos, como meningiomas; e o ácido 5-aminolevulinico (5-ALA), idealizado para tumores de difícil identificação macroscópica, em especial os glioblastomas, que se misturam em meio ao tecido cerebral e tornam a ressecção de difícil efetividade. Este estudo caracteriza-se por uma revisão de literatura sistemática de 64 artigos selecionados. As bases de dados escolhidas para a pesquisa de artigos com informações a respeito do tema consistiu nos bancos de dados internacionais PubMed, Medscape, SciELO e Google Scholar, disponíveis em serviços online. A partir disso, foi observado, então, que a imunoterapia obteve boas respostas em pesquisas, se mostrando um futuro importante para o tratamento de tumores do sistema nervoso central, porém ainda necessitando de melhores evidências e aperfeiçoamento. Em relação a radiocirurgia com Gamma Knife, ela mostrou-se uma boa terapia para tumores em localizações complexas, sendo sua indicação uma opção a se considerar. Sobre o uso do 5-ALA, também foi indicado como uma boa terapia, principalmente quando se trata de gliomas, corroborando para uma ressecção mais efetiva, problema principal relacionado a esse tipo de tumor.

PALAVRAS-CHAVE: 5-ALA, Gamma Knife, Imunoterapia, Tumores, Neurocirurgia.

IMPACT ANALYSIS OF THE USE OF IMMUNOTHERAPY, GAMMA KNIFE AND 5-AMINOLEVULINIC ACID (5-ALA) IN THE TREATMENT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS: A REVIEW

ABSTRACT: Tumors of the central nervous system still represent a considerable portion of neoplasms today, with 20.59 cases per 100,000 habitants, at least 1 of which will be a glioblastoma, an extremely aggressive and difficult to treat variation. Several new therapies are emerging every day in order to facilitate the management of these pathologies, such as immunotherapy; Gamma Knife radiosurgery, commonly indicated for benign tumors, such as meningiomas; and 5-aminolevulinic acid (5-ALA), idealized for tumors that are difficult to identify macroscopically, especially glioblastomas, which mix itself in the middle of brain tissue and makes resection difficult to be effective. This study is characterized by a systematic literature review of 64 selected articles. The databases chosen to search for articles consisted of the international databases PubMed, Medscape, SciELO and Google Scholar, available on online services. It was observed that immunotherapy registered good responses in research, showing itself as an important future for the treatment of tumors of the central nervous system, however the best evidence and improvements are still needed. Regarding radiosurgery with Gamma Knife, it presented a good therapy for tumors in complex locations, making its indication an good option to consider. Regarding the use of 5-ALA, it was also indicated

as a good therapy, especially when it deals with gliomas, corroborating for a more effective resection, the main problem related to this type of tumor.

KEYWORDS: 5-ALA, Gamma Knife, Immunotherapy, Tumors, Neurosurgery.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Imunoterapia

A imunoterapia é uma técnica promissora para o tratamento de tumores. A partir de estudos, foram criados anticorpos monoclonais específicos (MAb), os quais podem ser incorporados nas células tumorais, levando a morte das mesmas. O objetivo deste método é uma terapia altamente sensível e específica para a patologia. Essa imunoterapia, associada à terapia citotóxica, é utilizada como forma terapêutica para inúmeras malignidades, como o glioma de alto grau. (RECHT, 1990; REARDON et al., 2015).

Um dos mecanismos, com os quais os agentes citotóxicos potencializariam esse ataque imunológico antitumoral, seria justamente a indução da morte celular, resultado desses três segmentos: 1. Translocação de calreticulina do retículo endoplasmático para a superfície celular, onde ativa células dendríticas (DCs); 2. ATP release, que recruta e amadurece DCs e regula moléculas de coestimulação CD40, CD80 e CD86; e 3. Liberação extracelular da proteína de grupo de alta mobilidade B1, que liga-se ao receptor de reconhecimento de padrões, receptor de receptores toll-like 4 (TLR4) em DCs, e aumenta a apresentação cruzada e a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Por essa razão, torna-se benéfica a associação de ambas as terapias. (REARDON et al., 2015).

Um antígeno estudado é o receptor de transferrina (TfR). Células de glioblastoma (GBM), por exemplo, expressam este receptor e se mostram extremamente sensíveis às toxinas criadas a partir de anticorpos anti-TfR. Contudo, este receptor não é exclusivo dos tumores cerebrais, uma vez que células do endotélio cerebral também o apresentam, fazendo, assim, com que a hiperexpressão dele pelas células tumorais seja importante para a eficácia da terapia com anticorpos monoclonais. (RECHT, 1990).

A imunologia dos tumores cerebrais é diferente (“O paradigma do privilégio do sistema imune no SNC”). Hoje, já se sabe que há um caminho: o caminho glial-linfático (“glymphatic”). Esse caminho liga o parênquima cerebral ao líquido cefalorraquidiano (LCR). Desde 2015, sabe-se da existência de uma circulação linfática que escoar as meninges. Hoje, a ideia de que o cérebro é selado hermeticamente já foi derrubada, inclusive com a constatação de células T e imunidade de vigilância. Observou-se, também, que as células da micróglia podem variar sua conformação e quantidade de acordo com a situação no momento (ex: inflamações). (SAMPSON, 2019).

A imunoterapia é usada no tratamento de câncer através de vias distintas (como inibidores de ponto de replicação (ICIs), vírus oncolíticos, vacinas e terapia celular

adotiva), com desenvolvimento baseado nos mecanismos de fuga do tumor, influenciando o reconhecimento e ataque as células cancerígenas. Elas apresentam um potencial de indução a longas respostas em várias das malignidades, tanto sólidas, quanto hematológicas, além de expressarem perfis de toxicidades singulares contra o câncer, a depender do mecanismo de ação. Essas toxicidades necessitam de tratamento específico, incluindo o uso de medicamentos esteroides e terapia imunomoduladora. (KENNEDY et al., 2020).

Existem várias formas de usar a imunoterapia, dentre elas está a imunoterapia passiva, que consiste na administração de anticorpos ou toxinas para pacientes, sem induzir especificamente a resposta antitumoral. Outro tipo de imunoterapia é a ativa, que consiste em imunização do paciente para aumentar a resposta imune antitumoral. Por último, temos a imunoterapia adotiva, que é a retirada de células efetoras e reintrodução dessas células no paciente. (MITCHELL et al., 2008).

Dentre a imunoterapia passiva temos: a mAbs como modificadora da resposta biológica, mAbs como sistema de administração através da oferta de radionucleotídeos (introdução de anticorpos conjugados que desempenham um papel fundamental na tumorigênese) e introdução de imunotoxinas melhoradas. (MITCHELL et al., 2008)

Dentre a imunoterapia ativa, temos: a terapia DC, que vai atuar introduzindo antígenos das células tumorais, retirados do tumor e reintroduzidos no paciente. (MITCHELL et al., 2008).

Entre a imunoterapia adotiva, que vai atuar introduzindo células manipuladas para pacientes, temos: as PBMCs, células assassinas ativadas por linfocinas LAKs, células assassinas ativadas por miogênico MAKs, linfócitos infiltrantes TILs, antígenos específicos e CTLs não selecionadas. Todos os tratamentos são administrados ou via sistêmica ou dentro da cavidade do tumor. (MITCHELL et al., 2008).

Existem diversos tipos de imunoterapias sob estudo, dentre elas as principais são: as que tem como alvo apenas um tipo celular ou antígeno, que são as específicas; as não específicas, que estimulam todo o sistema imune e que tem possibilidade de serem usadas juntamente com outros tratamentos para a destruição do câncer; as que marcam um tipo celular e não provocam danos as outras; e até as vacinas contra o câncer. (GIACOMINI et al., 2012).

O maior ponto a ser discutido nesse tipo de intervenção é o prejuízo que pode ser causado através da agressão às células saudáveis e do alto custo de produção. O uso da vacina, apesar de parecer, em tese, a melhor opção para a diminuição de mortes por câncer em todo o mundo, ainda é feito em pequena escala e sua produção para a população é bastante limitada graças ao alto custo e tempo de produção. Dessa forma, tem-se buscado por mais evidências de seus benefícios, redução de custos e tempo para produção da vacina. (GIACOMINI et al., 2012).

1.2 Radiocirurgia Gamma Knife (GK)

A radiocirurgia, consiste num tratamento com dose única de radiação ionizante em uma lesão alvo. Nela, utiliza-se radiações de maneira precisa para obter o resultado esperado, evitando o envolvimento de tecidos adjacentes. O avanço da tecnologia propiciou o desenvolvimento do exame de imagem, isso possibilitou melhoras no planejamento da cirurgia, a fim de formar um resultado eficaz do procedimento radiocirúrgico. (CANTERAS, 2005).

O principal uso da radiocirurgia são para os tumores com localização de alto risco cirúrgico ou em pacientes com contraindicação para cirurgia, podendo ser utilizados como terapia inicial ou complementar. Além disso, pacientes mais jovens e que desejam evitar os riscos de uma cirurgia aberta muito frequentemente dão preferência a essa terapia. A regra geral está relacionada com o tamanho do tumor, que não deve exceder 3cm, e suas indicações são para tumores benignos, como: meningiomas, schwannomas, tumores de hipófise, entre outros, que apresentem crescimento em imagens seriais, tanto iniciais, quanto residuais. Vale lembrar que existe a opção de abordagem multimodal em combinação com a ressecção subtotal, que representa uma boa conduta para tumores localizados em áreas críticas. (PAYNE et al., 2000; CHANG et al., 2003; CANTERAS, 2005; SHEEHAN et al., 2011; CLARKE et al., 2012; SPINA et al., 2016; GATTERBAUER et al., 2017; FLANNERY et al., 2019).

Atualmente, três técnicas de radiocirurgia são utilizadas: a Gamma Knife; a LINAC, que consiste em raios X gerados por aceleradores lineares; e o ciclotrons, irradiação de partículas pesadas produzidas nos grandes aceleradores de partícula. O aparelho Gamma Knife é o protagonista da radiocirurgia, ele é responsável pela destruição não-invasiva de um tumor intracraniano através de radiação ionizante. Os raios gama são gerados por múltiplas fontes do elemento cobalto-60. Ela envolve vários isocentros com diferentes diâmetros de feixe com o objetivo de obter um planejamento cuja isodose de prescrição esteja conformada ao contorno irregular da maioria dos alvos. A curva de isodose delimita a região que está recebendo a mesma dose de radiação. Na radiocirurgia de um adenoma hipofisário, por exemplo, a prescrição será determinada na curva de isodose que englobe todo o volume tumoral, em detrimento das curvas de isodose cujos volumes deixem de envolver o volume tumoral. Na técnica LINAC, nos aceleradores lineares, os arcos de irradiação são utilizados e o cruzamento desses feixes é determinado no isocentro, este número varia em função do tamanho e formato da lesão. A melhor técnica de radiocirurgia depende de fatores, como: planejamento, tempo de irradiação, localização, tamanho e formato do tumor. Fazendo uma comparação entre os métodos, o Gamma Knife apresenta uma certa vantagem em relação ao LINAC, principalmente no tratamento de lesões irregulares. (CASTRO et al., 2006).

Em relação ao procedimento da radiocirurgia por Gamma Knife, no período que

antecede a radiocirurgia, é necessária a interrupção da terapia de supressão tumoral para evitar radiorresistência. O procedimento se dá em um único dia. Inicialmente, o halo é fixado no crânio do paciente e é feita anestesia local nos pontos de fixação. O paciente deve estar sob leve sedação. Após o posicionamento do halo, o paciente é submetido a exames de imagem. A localização precisa do alvo para o planejamento é obtida através da ressonância magnética e tomografia computadorizada com contraste. As imagens são realizadas em planos axiais e coronais. Os microadenomas aparecem como lesões hipointensas na ressonância em T1. O contraste gadolínio realça a glândula e resalta a lesão. Já os macroadenomas, são isointensos em T1 e aparecem de forma homogênea. A tomografia axial computadorizada da região selar serve como referência para as estruturas ósseas, além de minimizar alterações da ressonância magnética. Após o término do procedimento, a alta ocorre no mesmo dia e o seguimento é clínico e radiológico. Faz-se necessária ressonância magnética a cada 6 meses nos dois primeiros anos e, posteriormente, o exame passa a ser anual. (CASTRO et al., 2006).

1.3 Ácido 5-Aminolevulínico (5-ALA)

O Ácido 5-Aminolevulinico (5-ALA) é um reagente derivado de aminoácidos, que é absorvido facilmente pelas células e metabolizado na mitocôndria. Quando submetido a um comprimento de onda apropriado, leva a protoporfirina IX (PPIX) a se tornar fluorescente, fazendo com que as células tumorais sejam discernidas visualmente no intraoperatório. (UTSUKI et al., 2007).

Por conta dessa propriedade, o 5-ALA tem sido utilizado em cirurgias neurológicas a fim de guiar os cirurgiões na visualização de gliomas malignos, além de poder diferenciar tecido cerebral normal de tecido doente. Uma vantagem importante é que o 5-ALA é administrado por via oral e tem poucos efeitos colaterais. Além de ser metabolizado naturalmente pela via metabólica da hemoglobina, ele pode penetrar na barreira hematoencefálica e na interface de tumores cerebrais. Depois da absorção do 5-ALA pelas células malignas do glioma, este é metabolizado no metabólito fluorescente protoporfirina IX (PpIX) para que as células tumorais cerebrais malignas possam ser visualizadas, na tonalidade vermelho violeta, quando excitadas com uma luz azul. Vale lembrar que é necessário que tenha uma produção elevada de PpIX. O acúmulo em células malignas do glioma acontece por ter uma diminuição dos níveis de ferrocelatase e pela captação seletiva, realizada por um transportador ABC (ATP-binding cassette), o qual consiste em proteínas que utilizam a energia da hidrólise do ATP para bombear substrato através de uma membrana biológica contra o gradiente de concentração. (HADJIPANAYIS et al., 2015; ROSS et al., 2017).

A administração de 5-ALA é utilizada em casos de gliomas malignos, para facilitar a identificação do tecido doente e corroborar para a ressecção correta, e em casos suspeitos de linfoma, para selecionar os pacientes que não necessitam de histopatologia

intraoperatória. Em ambos os casos, auxilia também na redução do tempo de operação e dos custos relacionados. No futuro esse método também deve ser considerado para biópsias táticas para suspeita de linfoma intracraniano. (KIESEL et al., 2018).

Vimos que o glioma é o principal alvo do 5-ALA. O glioblastoma é um tumor cerebral primário, de grau IV, altamente agressivo e extremamente comum em adultos, atingindo uma incidência de cerca de 15,6% de toda a totalidade dos tumores cerebrais primários. Na população pediátrica, temos uma incidência maior de gliomas de baixo grau. Ao ser diagnosticado, estipula-se uma sobrevida de 14 a 16 meses, isso levando em conta o uso do protocolo de tratamento padrão, idealizado a fim de aumentar a sobrevida do paciente, que vai incluir a ressecção cirúrgica máxima seguida de quimioterapia com Temozolomida e 60 Gy de radioterapia por feixe externo (EBRT). Seu tratamento é difícil, uma vez que os quimioterápicos apresentam dificuldade para atravessar a barreira hematoencefálica, além do fato de a radioterapia ter ação somente de controle do tamanho, promovendo necrose do mesmo por radiação, mas produzindo novas mutações nas células tumorais. Tudo isso oferece a característica do glioblastoma de apresentar um alto índice de recidivas, uma vez que, pela dificuldade da distinção entre tecido neoplásico e tecido saudável nas margens da ressecção, o local de recorrência normalmente é perto de onde foi feita a ressecção anterior, além de ser uma doença de caráter difusa e infiltrativa (HEPPNER et al., 2005; KRIEG et al., 2010; BHATIA et al., 2014; LARSON et al., 2014; HDEIB et al., 2017; ROSS et al., 2017; AHMED et al., 2018; HU, 2020).

É importante lembrar que o glioblastoma é composto por três microambientes: região perinecrotica (PN), caracterizada por hipóxia grave e por conter uma zona hipercelular de células pseudopaliçadas, que são enriquecidas pelas células-tronco do glioma; tumor a granel (BT), caracterizado por folhas densamente compactadas de células de glioma infiltrantes com alta atividade miótica; e margem infiltrativa do tumor (TM), caracterizada por ser a inserção entre tumor infiltrante e cérebro normal. Assim, há uma distribuição desigual de eventos oncogênicos e redes de sinalização entre os três microambientes, sendo que o tecido neoplásico mais relevante, clínica e terapêuticamente, seria a margem do tumor, que permanece no cérebro. (ROSS et al., 2017).

À vista disso, a margem do tumor é caracterizada por um microambiente pró-sobrevivência em comparação com a região perinecrotica, com maior expressão de proteínas anti-apoptóticas e proteínas envolvidas na via PI3K/Akt/Mtor, indicando que a regulação positiva dessas proteínas pode representar um mecanismo pelo qual as células tumorais residuais na margem do tumor se tornem terapêuticamente resistentes e recorrentes. Por outro lado, a região perinecrotica exibe sua própria regulação positiva biológica de proteínas, que tem a função na modulação das respostas ao estresse e na cascata de coagulação, além da hipótese de que a região perinecrotica central possa produzir um ambiente pró-coagulante que apoia ainda mais o desenvolvimento de necrose e subsequente surgimento de doenças distintas. (ROSS et al., 2017).

2 | METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por uma revisão de literatura sistemática, assim como outros tipos de estudo de revisão; trata-se de uma forma de pesquisa que utiliza, como fonte de dados, a literatura sobre determinado tema. As bases de dados escolhidas para a pesquisa de artigos com informações a respeito do tema consistiu nos bancos de dados internacionais PubMed, Medscape, SciELO e Google Scholar, disponíveis em serviços online.

A pesquisa na base de dados iniciou-se com a busca dos seguintes descritores, em língua inglesa, combinando dois termos: 5-ALA, Gamma Knife, immunotherapy, tumors e central nervous system. Developmental coordination disorder, assessment, scale, diagnosis, instruments. E, em língua portuguesa, combinando dois termos: 5-ALA, Gamma Knife, imunoterapia, tumores e sistema nervoso central. Os resumos obtidos nos bancos de dados foram comparados entre si para a verificação de superposição de artigos. Por fim, atingiu-se a quantidade de 64 artigos a serem analisados.

3 | REVISÃO

3.1 Imunoterapia e suas Evidências

O sistema imune responde a células cancerosas através de uma reação contra antígenos tumorais específicos, que são moléculas originais das próprias células cancerígenas, ou de uma reação contra antígenos associados ao tumor, que são moléculas expressas diferentemente. Este sistema possui dois tipos de células T: as CD4+, que reconhecem os antígenos ligados às moléculas de classe II do complexo MHC, e as citotóxicas CD8+, que distinguem antígenos tumorais pelas moléculas de classe I do MHC. Através de estudos, descobriu-se a existência de antígenos específicos de alguns tumores, como o antígeno específico do melanoma, o MAGE-1. Foi apontado, então, que o sistema imune poderia responder aos antígenos tumorais, proporcionando a identificação de uma lista de antígenos conhecidos atualmente. (GIACOMINI et al., 2012).

O rápido avanço na abordagem imunoterapêutica, em associação aos tratamentos convencionais de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, é uma nova arma contra os tumores do sistema nervoso central. A terapia com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) e a terapia vacinal em gliomas de alto grau (HGG), por exemplo, mostraram-se eficazes pela agilidade no tempo de resposta contra o tumor em adultos, auxiliando a ampliação da pesquisa desse tratamento alternativo. (CURTIN, 2016; WANG, 2019).

O tratamento de tumores malignos é um dos principais focos da imunoterapia e a prevenção através desse método também é o objetivo de diversas pesquisas. Sabe-se que o sistema imunológico é capaz de reconhecer e tentar combater células tumorais,

entretanto os tumores também conseguem vencer a barreira imunológica, chegando até a interferir nas respostas imunes contra eles. Desenvolver estratégias imunomoduladoras para aumentar as respostas antitumorais tem sido o grande objetivo da imunoterapia nos últimos anos. (GIACOMINI et al., 2012).

A grande dificuldade do uso de imunoterapia em Glioblastomas, atualmente, é que a anatomia, a barreira hematoencefálica e a liberação de imunossupressores pelos tumores dificultam a entrada de células imunológicas no Sistema Nervoso. Outras grandes dificuldades encontradas foram que a imunoterapia não é eficaz para todos os tipos de tumores e, mesmo nos responsivos, a maioria dos pacientes não respondem a terapia e a ativação do sistema imunológico por imunoterapias, geralmente resultando em efeitos colaterais autoimunes e levando a danos em tecidos saudáveis. (YOUNG et al., 2019).

Junto a imunoterapia, pode-se fazer, também, o uso de terapia adjuvante, como o uso de quimocinas/citocinas, que irão atuar recrutando células apresentadoras de antígeno e linfócitos para os tumores. Também foi observado que, quando associada à terapia antiangiogênica, a imunoterapia também mostrou benefícios, baseados na ação de inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) para promover a diminuição das propriedades imunossupressoras dos tumores, e, conseqüentemente, ampliar a atividade antitumoral dos imunoterápicos. Isso ocorre porque o VEGF é classificado como o principal fator de crescimento pró-angiogênico, já que é capaz de induzir a apoptose de células CD8+, ampliar atividade Treg e inibir a infiltração de células T através do endotélio tumoral. (REARDON et al., 2015; YOUNG et al., 2019).

3.1.1 Imunoterapia de células T

Recentemente, foi descoberto que células T adentram o sistema nervoso central (SNC) por meio de vasos linfáticos, que revestem os seios durais que conectam o líquido cefalorraquidiano (LCR) aos linfonodos cervicais profundos. Assim, antígenos do SNC podem ser apresentados para células T por meio de células apresentadoras de antígenos (APC), que retornam ao SNC por meio do sistema perivascular. (MAJD, 2020).

A terapia com células T adotivas (ALT) é considerada inovadora e se refere ao uso de células T específicas para atingir as células tumorais e reconhecer antígenos de tumores, fazendo com que as células neoplásicas morram com a resposta imunológica. Esta terapia lança mão do uso de três tipos de linfócitos: infiltrantes de tumor (TIL), receptor de células T (TCR) e receptor de antígenos quiméricos (CAR), sendo este último mais eficaz contra tumores cerebrais. Este tipo de terapia faz uso das células T do próprio paciente, reprojctadas e carregadas com receptores e co-estimuladores que reconhecem antígenos tumorais, como o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), subunidade 13 do receptor da IL13R α 2, efrina-A2, entre outros, no caso de glioblastomas, atacando as células tumorais. Estudos apontam que a terapia com este tipo de célula

leva a produção de citocinas, como interferon γ (IFN γ) e fator de necrose tumoral α (TNF α), e exibe atividade citolítica devido ao ambiente pró-inflamatório. (FECCI et al., 2014; YOUNG et al., 2019; HU, 2020).

Outra forma de imunoterapia é a transferência ativa de células imunes que alavancam a atividade antitumoral. Com isso, o uso de células T do receptor de antígeno quimérico (T CAR) é usado, uma vez que essas visam um alvo específico em células tumorais e montam respostas antitumorais mediadas por células T. Em pesquisa realizada por Brown e sua equipe, foi feito um procedimento em um homem de 50 anos com GBM multifocal, introduzindo IL13R α 2-alvo, células T CAR, por meio de injeções intracavitárias. Eles alcançaram o controle local do tumor, mas houve crescimento dele no leptomenígeo espinal, o que os levou a administrar o tratamento por cateter intratecal, colocado nos ventrículos laterais. Com este tratamento, houve remissão completa do tumor em cerca de 7 meses. A eficácia deve ser devido a localização das células cancerígenas no LCR e a facilidade da distribuição de células T CAR no compartimento intratecal. (MAJD, 2020).

A terapia com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) mostrou-se eficaz pela agilidade no tempo de resposta contra o tumor em adultos, auxiliando a ampliação da pesquisa desse tratamento alternativo. (CURTIN, 2016; WANG, 2019).

3.1.2 Terapia com Células Natural Killers (NK)

As Células Natural Killers (NK) têm, como função, a liberação de substâncias que levam à indução da morte por apoptose de células-alvo. Neste sentido, são materiais de estudos com o objetivo de utilizá-las como ferramentas no combate ao câncer através da imunoterapia. (BORTONCELLO et al., 2013).

O crescimento de um tumor é um processo complexo que envolve várias interações entre as células tumorais e os tecidos adjacentes. Apesar da interação com o sistema imune, a infiltração de linfócitos no tumor não é de total eficiência, sendo correlacionada com o tempo de sobrevivência prolongado nos pacientes com câncer. As células NK não são encontradas em números significativos em cânceres avançados, indicando que essas células, na maioria das vezes, não migram de forma eficiente para os tecidos malignos e que um baixo número de células NK pode ser o motivo pelo qual as células metastáticas escapem dos mecanismos de controle do sistema imune. (BORTONCELLO et al., 2013).

Dessa forma a imunoterapia com células NK tem sido vista como uma alternativa promissora para combater diferentes tipos de tumores. Por outro lado, ainda são necessários mais estudos para entender completamente a ação das células NK, bem como quais as moléculas ou substâncias que podem ser usadas para auxiliar e potencializar seus efeitos. (BORTONCELLO et al., 2013).

3.1.3 *Terapia com Receptores de Transferrina (TfR)*

Estudos apontam que imunoterapia direcionada ao receptor de transferrina (TfR) é eficaz na modulação do crescimento tumoral. A imunoterapia tumoral leva as seguintes observações em consideração: 1) gliomas malignos expressam TfR, conforme determinado por métodos bioquímicos; 2) células de glioblastoma multiforme (GBM) *in vitro* são muito sensíveis aos efeitos das imunotoxinas criadas a partir da conjugação da toxina vegetal ricina para transferrina ou MAb anti-TfR; e 3) radioimunoensaio de glioma maligno e normal circundante ao cérebro indica que há uma reatividade muito maior no tecido tumoral para anti-TfR. (MAJD, 2020).

Foi realizado um estudo onde foram coletadas amostras de tumores cerebrais em 27 pacientes e amostras do córtex e do cerebelo em 2 pacientes, para que as reações, quando expostas a MAb, fossem analisadas. Nas análises histológicas dos tecidos de cerebelo e córtex normal, a imunorreatividade à TfR foi observada em células endoteliais, todos os microvasos apresentaram resultados positivos. Contudo, nos tumores cerebrais, a reatividade ao TfR foi maior, nos mostrando que essas células apresentam maior quantidade de receptores de transferrina expressas. Esse processo se dá pelo aumento celular, uma vez que a expressão do TfR é regulada pelos mecanismos de crescimento das células. (RECHT, 1990).

3.1.4 *Vacina Peptídica*

Consiste na vacina a partir de peptídeos dos antígenos tumorais. Elas oferecem alta especificidade e facilidade na geração de antígenos, contudo há pouca imunogenicidade. Elas podem atuar contra um único alvo ou em antígenos tumorais predeterminados, fazendo a ativação das células dendríticas (DCs) inicialmente inativas. (FECCI et al., 2014; YOUNG et al., 2019; HU, 2020).

Foi realizada uma revisão com base em um ensaio clínico a respeito do tratamento optativo com a vacina de células dendríticas (ICT-107) pulsada com peptídeos de primeira classe associados a antígenos de tumores (TAA) presentes nos pacientes com glioblastoma multiforme (GBM) em associação com o tratamento padrão recomendado. A imunoterapia com ICT-107 age ativando o sistema imunológico através de leucócitos do próprio paciente para leucoforése e isolamento de monócitos para a diferenciação, para, assim, atacar as células tumorais dos GBM que ainda resistem após cirurgia e quimioterapia padrão. A via de administração utilizada foi a intradérmica, prosseguindo com análise e comparação de amostras das células mononucleares do sangue periférico (PMBCs) do paciente antes (7 dias) e após (56 dias) a aplicação da vacina. Mais especificamente, foi realizada a quantificação das subpopulações de CD8hi e CD8lo e citocinas melhoradas com a administração de ICT-107. (PHUPHANICH et al., 2013; FECCI et al., 2014; HDEIB et al., 2017).

Os pacientes que obtiveram uma pontuação significativa pós-vacinal, ou seja, 1,5 vezes maior em relação as amostras anteriores ao uso da vacina, foram objetos do estudo dividido em três fases. Nos resultados já obtidos, a vacina ICT-107 apresentou-se como um tratamento alternativo seguro e viável com bons resultados na luta com o GBM, possibilitando um aumento na sobrevida destes pacientes em relação ao uso dos tratamentos padrões cirúrgicos e radioquimioterápicos simultâneos. Outro estudo realizado também compactuou com o resultado exposto, indicando que a terapia vacinal mostrou-se eficaz pela agilidade no tempo de resposta contra tumores. (FECCI et al., 2014; CURTIN, 2016; HDEIB et al., 2017; WANG, 2019).

Vale lembrar que também existem as vacinas de células dendríticas (DC), as quais atuam introduzindo antígenos das células tumorais retirados do tumor e reintroduzindo eles no paciente. Essa vacina, apesar de existir, foi pouco mencionada nos artigos selecionados. (FECCI et al., 2014; YOUNG et al., 2019).

3.1.5 Anticorpos monoclonais para EGFRvIII:

A presença de gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) está ligada à malignidade dos tumores e é a alteração genética mais frequente em glioblastomas (cerca de 50 a 60% apresenta a variante do tipo III do gene). Não há evidências da expressão de EGFRvIII em tecidos normais, assim, este pode ser usado como antígeno para uma terapia antitumoral direcionada. Este antígeno promove a proliferação celular, inibe a apoptose, aumenta a angiogênese e induz a invasão. (HU, 2020).

Segundo algumas pesquisas atuais, os anticorpos direcionados ao EGFRvIII para o tratamento de gliomas incluem as drogas: ABT-414 e AMG-595. O depatuxizumabe (ABT-414) é uma droga conjugada, composta por anticorpo anti-EGFRvIII e um inibidor de microtúbulos (essenciais para a divisão celular). Estudos pontam que este medicamento pode matar células tumorais com superexpressão de EGFRvIII de maneira seletiva. O AMG-595 é um conjugado de anticorpo monoclonal anti-EGFRvIII e um derivado semi-sintético de maitansina (DM1). Este fármaco atua com o anticorpo ligando-se ao EGFRvIII e ativando o DM1, que inibe a função mitótica celular. (HU, 2020).

3.1.6 Inibidores de Pontos de Checagem

Estas moléculas exercem papel essencial na atenuação da força e da duração das respostas imunes mediadas por células T. São responsáveis pela autotolerância e impedem reações auto-imunes, contudo, essas são superexpressadas nos tumores, reduzindo a reação imune no microambiente tumoral. Assim, estudos apontam que o bloqueio delas induz a regressão tumoral e promove a sobrevida a longo prazo em estudos feitos em laboratório. (FECCI et al., 2014; YOUNG et al., 2019; HU, 2020)

A imunoterapia através dos “Inibidores de Pontos de Checagem” revolucionou o tratamento de vários tumores malignos. Nos GBM, estas drogas apresentaram interessante resultado em testes pré-clínicos. Contudo, o resultado clínico é ínfimo ou inexistente, na maioria dos casos. (SANDERS, 2020)

O tratamento tradicional do GBM permaneceu imutável por anos, sendo feito a partir de uma cirurgia de ressecção seguida de radioterapia e administração de Temozolamida (TMZ). A imunomodulação dos paciente não apresentou vantagens nos pacientes acometidos por GBM (apenas como adjuvante). (SANDERS, 2020)

Os diversos desafios para o tratamento do GBM com estas drogas incluem: Barreira Hemato-encefálica (BHE), Heterogeneidade dos Tumores, o Microambiente Imunossuprimido dos GBM, natureza altamente infiltrativa, entre outros. Para ultrapassar a barreira, o agente deve ser mais lipofílico, com menos polaridade ou reduzir sua capacidade de ligar hidrogênio. Outra alternativa para ultrapassar a BHE seria utilizar-se de uma ligação com um agente de fácil passagem, em uma técnica conhecida como “Cavalo de Tróia”. A expressão de proteínas de checkpoint como a CTLA4, PD1 e PD-L1 poderia contribuir para o funcionamento destas drogas no microambiente imunossucesso dos GBM. (SANDERS, 2020)

Os estudos mais recentes foram feitos com as drogas Ipilimumab e Nivolumab, os quais não apresentaram resultados satisfatórios. As possíveis causas do insucesso destas drogas são as mesmas listadas anteriormente. O uso do Pembrolizumab também não obteve resultados satisfatórios. Conclui-se que o uso dos ICI no tratamento dos GBM pode ser uma importante forma de terapia adjuvante, mas não apresenta resultados significativos se usado individualmente, mas ainda há a necessidade de mais estudo. (SANDERS, 2020)

As metástases cerebrais são as malignidades intracranianas mais comuns e vêm tendo maior incidência com o passar dos anos, de forma diretamente proporcional aos avanços terapêuticos que controlam a doença sistêmica. Os 3 cânceres primários associados à metástase cerebral são: pulmão, mama e melanomas. Estudos apontam que o tratamento baseado em inibidores do ponto de verificação e quimioterápicos citotóxicos apresentam melhora na sobrevida do paciente com metástase cerebral. Estes inibidores se apresentam mais eficazes em metástases cerebrais do que em GBM devido à baixa carga de mutação que este apresenta, além do alto poder de imunossupressão local e sistêmica e a natureza infiltrativa do mesmo no parênquima cerebral. (MAJD, 2020)

3.1.7 Contrapontos encontrados relacionados a Imunoterapia

Segundo um estudo realizado, os tratamentos convencionais radioterápicos, como o uso de temozolomida, são mais eficientes para o aumento da sobrevida de pacientes com glioblastoma multiforme (GBM), quando comparados aos tratamentos com terapia

imunológica. Isso se deve ao fato de que, ainda que a imunoterapia permita uma rápida abordagem e resultados eficientes no tratamento de diversos tipos de câncer, tanto a organização imunológica singular, quanto a barreira hematoencefálica (BHE), restringem significativamente opções adjuvantes de tratamento ao glioblastoma. Mesmo que sejam aprovados por conselhos internacionais, como o FDA, e tenham apresentado um uso crescente do anticorpo monoclonal antagonista (mAb), conhecido como ipilimumab, e modulador de morte programada 1 (PD-1), para bloquear o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4), o controle sistêmico dessas substâncias podem suprimir alguns tumores, porém exibe baixa efetividade em tumores cerebrais. O que evidencia como maiores impedimentos na terapia com inibidores são: resistência tumoral, toxicidade e a impossibilidade em transpor a barreira hematoencefálica. (RIBAS, 2007; PARDRIDGE, 2016; LIM, 2018; GALSTYAN; ISRAEL, 2019).

Sendo assim, para garantir um bom efeito na aplicação da imunoterapia nos GBM, faz-se necessário penetrar a barreira hematoencefálica e alcançar o tumor envolvendo a ativação imunológica local. Assim, um estudo buscou, através da nanotecnologia, o uso de medicamentos como poli (ácido β -L-málico) (PMLA), um polímero natural de Iodo Physarum polycephalum em um imunoconjugado em nanoescala (NIC). Os nanoterapêuticos a base de PMLA atravessam a barreira hematoencefálica mediada por um receptor de transferrina (TfR). Não há conhecimento a respeito dos receptores que permitem a passagem pela barreira hematoencefálica, porém estima-se que possam agir fornecendo ativação do sistema imunológico cerebral por meio de uma estimulação imunológica sistêmica, comprovado pela verificação imunoquímica da capacidade de ligação de seus substratos, reproduzindo as condições naturais de a-CTLA-4 e a-PD-1 e aprovando seu uso em remédios sistêmicos e tratamento de Gliomas. (GALSTYAN, 2019).

Foi observado que algumas das toxicidades, como a alta dosagem de citocina IL-2, decorrem em diversos efeitos nas células T e nas células natural killer (NK), provocando vazamento capilar e efeitos sistêmicos com traços sépticos, que, no aumento da sua gravidade, resultam no colapso de variados órgãos. Já os ICIs, modulador de morte programada 1 (PD-1) e seu ligante PDL-1, o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4), desarranjam a função antitumoral das células T, o que pode ocasionar variados efeitos colaterais inflamatórios ou espectro de efeitos colaterais inflamatórios (irAEs) em diversos órgãos. (GALSTYAN, 2019; KENNEDY et al., 2020).

Também foi apontado sobre os efeitos tóxicos dermatológicos, os quais são comumente relatados, dentre os quais erupções cutâneas estão mais associadas ao uso de nivolumabe e pembrolizume; mais de 7% dos pacientes com melanoma apresentam vitiligo quando tratados com as substâncias já mencionadas. A dermatite de contato é ligada a uma eficácia de tratamento imunoterápico. Nas variadas manifestações, há erupção cutânea maculopapular ou papulopustular, resposta de hipersensibilidade dérmica,

dermatomiosite, distúrbios bolhosos, erupção cutânea acneiforme, fotossensibilidade, dentre outras. Os casos mais simples (toxicidade grau 1) são tratados com hidratantes, corticosteróides tópicos e/ou anti-histamínicos orais. Já nos casos mais graves, deve ser considerada a suspensão imediata do tratamento e encaminhamento a clínica dermatológica. (GALSTYAN, 2019; KENNEDY et al., 2020).

Além disso, observou-se que os danos tóxicos no sistema digestivo geralmente surgem após a terceira aplicação, porém há relatos de aparição logo após a primeira aplicação em alguns casos. Diarreia e colite são bastante relacionadas ao tratamento com CTLA-4 e, quando conjugado ao PD-1, aumenta a gravidade de colite. Nos casos mais graves e/ou persistentes, foi indicado que a imunoterapia deva ser interrompida e se inicie a administração de corticosteroides sistêmicos imediatamente. (GALSTYAN, 2019; KENNEDY et al., 2020).

A hepatite também é relatada no estudo, mais provável estar associada a terapia combinada e a depender da dosagem das medicações. Pode ser apresentada uma clínica assintomática com elevações dos níveis de AST e ALT e com aumento ou não de bilirrubina. A grande maioria dos casos apresentaram resolutividade apenas com a interrupção do tratamento. (GALSTYAN, 2019; KENNEDY et al., 2020).

Dessa forma, alguns estudos indicaram que, apesar de possuir um grande potencial terapêutico, a imunoterapia ainda possui benefícios relativamente curtos. Isso se deve a imunogenicidade insuficiente ou a qualidade desajustada de superar fatores imunossupressores explorados pelos tumores. Regimes combinatórios individualmente projetados possivelmente serão necessários para promover uma resposta imune antitumoral consideravelmente potente para promover um amplo ataque imunológico. Essa combinação é necessária, uma vez que sua eficácia depende tanto da imunogenicidade, quanto da estratégia autoprotetora tumoral de imunossupressão. (REARDON et al., 2015).

3.2 Gamma Knife e suas Evidências

Vimos que a radiocirurgia consiste em um tratamento com dose única de radiação ionizante em uma lesão alvo, evitando acometimento de tecidos adjacentes. A sua principal indicação é para tumores com localizações de risco ou para pacientes com contraindicação para cirurgia, tanto como terapia principal, quanto como complementar. Dos artigos analisados, a maioria utilizou a terapia para gliomas, apesar de ser utilizada, também, para outros tipos de tumores. (CANTERAS, 2005)

O tratamento convencional do glioma maligno envolve um certo grau de ressecção cirúrgica, que, geralmente, é seguida por radioterapia. Embora o benefício de sobrevida de uma cirurgia extensa possa ser incerto, o tempo de sobrevida pode aumentar com a elevação da dose fracionada de radioterapia. Uma análise multivariada mostrou que um menor grau patológico, menor idade, maior Karnofsky Performance Score (KPS) inicial, menor volume tumoral e tumor unifocal foram associados a uma sobrevida

significativamente maior a partir da data da radiocirurgia. (LARSON, 1996)

Para saber qual o melhor prognóstico do tratamento, é levada em consideração a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-RPA), que inclui histopatologia do tumor, idade, KPS, função neurológica e tratamentos iniciais. Alguns estudos mais relevantes levaram em conta o tipo de tratamento empregado, o RTOG-RPA e a avaliação da sobrevida. Neles, 11 pacientes foram tratados com Gamma Knife e bevacizumabe, como resgate, e obtiveram sobrevida maior que 33.2 meses após o diagnóstico inicial de glioblastoma multiforme (GBM). Esses pacientes obtiveram escores do KPS \geq 70. Vale ressaltar que quatro, dos onze pacientes com tratamento de bevacizumabe, foram classificados na classe RPA V + VI por terem mais de 50 anos e terem recebido biópsia somente quando diagnosticados inicialmente, o que determina uma sobrevida bem menor. (LARSON et al., 2014)

Fatores prognósticos extras que podem melhorar a vida incluem: menor volume do tumor, lesões unifocais, uso de terapias adicionais de resgate e metilação do promotor O6-metilguanina-DNA metil-transferase (MGMT). A radionecrose ou o edema, induzido por radiação, são um desafio para o tratamento repetido da radiação conformal, bem como o resgate agressivo por GKRS. (LARSON et al., 2014)

Para a instituição de uma nova terapêutica, um estudo visou analisar os dados sobre a eficácia a longo prazo das cirurgias por Gamma Knife em pacientes com gliomas de baixo grau e, assim, concluir a função do seu papel no tratamento dessas lesões, através do resultado de pacientes submetidos a essa técnica. A partir dessa pesquisa, concluiu-se que o papel da cirurgia por Gamma Knife é de adjuvante no tratamento cirúrgico de gliomas de baixo grau, pois fornece controle satisfatório da doença, além da maioria dos pacientes tratados apresentarem remissão radiológica completa a longo prazo, caracterizando um tratamento seguro para esse tipo de glioma e sendo uma opção no tratamento multimodal nesses pacientes, podendo ser considerado para doença residual ou recorrente. (HEPPNER et al., 2005)

Foram demonstradas vantagens de pacientes que passaram pela radiocirurgia Gamma Knife (GKRS) de resgate com ressecção total bruta, mediana de 21 meses, ou sem ressecção total bruta, mediana de 18 meses. A maioria desses pacientes estavam na classe IV. Além disso, observaram que tumores de volume pequenos, mediana de 1,35mL (intervalo de 0,37 a 6,2mL), apresentaram uma sobrevida de 26,1 meses após GKRS de resgate com repetição da seção para pacientes com GBM recorrente (rGBM). A sobrevida mais longa foi associada ao tratamento de resgate combinado de bevacizumabe ou tratamento cirúrgico repetido, enquanto a menor sobrevida foi devida a uma dose de radiação mais baixa do resgate do GKRS ou não foi relatado nenhuma informação sobre outros modos de terapia de resgate para rGBM. (LARSON et al., 2014)

Mesmo existindo a premissa de que, apesar das condutas terapêuticas, a sobrevida média em quadros de GBM é de cerca de 8 a 12 meses, um estudo registrou o primeiro

paciente que foi tratado com sucesso mediante radiocirurgia Gamma Knife em três ocasiões após a recorrência e sobreviveu por 7 anos desde o diagnóstico inicial. Após a primeira terapia, ele foi acompanhado clinicamente, além de exames de ressonância magnética em intervalos de 2 a 3 meses e adjuvante mensal de temozolomida (5 dias a cada ciclo de 28 dias). Com 4 meses, houve recidiva do quadro, que foi novamente tratado com Gamma Knife, tendo sucesso no procedimento. Entretanto, passados 14 meses de seu último tratamento, foi submetido a um terceiro tratamento, sobrevivendo ainda por 69 meses. Assim, um paciente que, até então, teria uma sobrevida de 1 ano, sobreviveu por 7 anos e com boa tolerância a terapia. Vale lembrar que devemos sempre considerar uma boa terapia individualizada, corroborando para uma boa qualidade de vida e evitando as sequelas da neurotoxicidade iatrogênica. (THUMMA et al., 2012).

Em um estudo comparativo de Mathiesen et al., observaram que pacientes com cirurgia não radical deliberada (Simpson grau IV) apresentaram uma taxa de recorrência tumoral de 72%, enquanto um tratamento combinado a Gamma Knife planejada após uma ressecção semelhante permitiu retornar a uma baixa taxa de recorrência de 10% em tumores com baixo índice proliferativo. (HASELSBERGER et al., 2009; MATHIESEN et al., 2014; FLANNERY et al., 2019).

Em caso de metástases cerebrais, esta técnica é eficiente, já que muitas lesões metastáticas são bem circunscritas. Foi observado que, para metástases individuais, a radiocirurgia, com ou sem radioterapia cerebral completa (WBRT), atinge resultados comparáveis aos da cirurgia convencional combinada com WBRT. Importante citar que a única limitação para a indicação de Gamma Knife em casos individuais é o tamanho da lesão, que deve ser inferior a 3cm em pacientes com uma a várias lesões, e menos de 2cm naqueles com lesões mais numerosas, ou seja, o número de lesões não é uma limitação, sendo o controle de tumores locais a principal meta da radiocirurgia em metastases cerebrais. (YAMAMOTO et al., 2003).

Apesar das vantagens obtidas, é importante mencionar que alguns artigos apontaram a indução de neoplasia como uma das complicações da radiocirurgia por Gamma Knife (GKRS) devido ao uso de radiação. Contudo, há controvérsias quanto ao seu poder de malignidade, já que a oncogênese é multifatorial e não uma relação direta de causa e efeito. Alguns casos levantados usaram um acelerador de partículas, e não a Gamma Knife, outros tratavam de tumores com alta predisposição à malignidade. Além disso, é importante o uso da técnica correta, ou seja, uma alta dose para um pequeno volume de tecido, assim, ao atingir um tecido saudável, há maior probabilidade de ocorrer a morte celular do que uma mutação. (GANZ, 2013).

Outras complicações analisadas ocorreram em casos específicos. No uso da Gamma Knife para meningiomas e em casos de epilepsia, foi frequente o desencantamento de edema cerebral, mas com uma boa resposta a dexametasona. Dando foco ao meningioma, a eficácia da GKRS resulta de uma combinação de perda da capacidade de replicação das

células tumorais e hialinização vascular, resultando em fibrose e necrose do local, isso tudo corrobora para uma taxa de controle superior a 90% na grande maioria dos estudos realizados. Já quando usada em schwannomas vestibulares, foi registrado paralisia facial, déficit trigeminal e perda auditiva, mas, ainda assim, em um percentual bastante reduzido. Em outra pesquisa realizada com o mesmo enfoque, foi identificada taxa de preservação auditiva de 70%, taxa de controle de crescimento a longo prazo de 90% e uma taxa de incidência de perturbação do nervo craniano na fase pós-operatória de muito menos que 3%. (YAMAMOTO et al., 2003; GANZ, 2013; KONDZIOLKA et al., 2015; FLANNERY et al., 2019).

Em relação a adenomas hipofisários, que correspondem a uma parcela de 15% dos tumores intracranianos, eles são tratados a partir de uma abordagem multidisciplinar. Evidências mostram uma vantagem na opção do tratamento baseado na radiocirurgia, mostrando uma eficácia no controle de crescimento tumoral e hormonal a longo prazo. Atualmente, a radiocirurgia é complementar à ressecção tumoral, embora possa ser o tratamento primário em alguns casos, reduzindo complicações, como vasculopatias, alterações visuais e hipopituitarismo. Se tratando de resposta lenta e gradual, o seguimento periódico tardio é necessário a fim de que ocorra a avaliação dos controles tumoral e hormonal, uma vez que podem causar efeitos compressivos e hipersecreção hormonal, ocasionando acromegalia e síndrome de Cushing, por exemplo. (CASTRO et al., 2006).

Foi realizada uma pesquisa e, segundo o Instituto de Radiocirurgia Neurologica, de 1999 a 2004, 26 pacientes com adenoma hipofisário foram submetidos a radiocirurgia pela técnica Gamma Knife. Os macroadenomas correspondiam a 70% dos casos e os microadenomas, 30%. Após seguimento mediano de 40,8 meses (10,8 a 73,9), verificou-se um controle radiológico (tumor estável ou com redução maior do que 20%) de 95,8%. O controle hormonal (normalização ou redução do nível hormonal maior do que 50%) foi obtido em 14 dos 20 pacientes com adenoma funcionante (70%). (CASTRO et al., 2006).

Também falou-se sobre o hemangiopericitoma (HPC), que é um tumor raro do sistema nervoso central, caracterizado pelo seu comportamento agressivo. A ressecção total do tumor afeta positivamente os pacientes, contudo, no caso de ressecção total, é necessário fazer terapias de radiação. Assim, a GKRS parece ser uma boa opção para o HPC, por fornecer uma dose acentuada de radiação e minimizar lesões adjacentes, além de retardar as recorrências do tumor. (PAYNE et al., 2000; CHANG et al., 2003; SOYUER et al., 2004; OLSON et al., 2010; SHEEHAN et al., 2011; CLARKE et al., 2012; SONABEND et al., 2014; SPINA et al., 2016).

3.3 Ácido 5-Aminolevulínico (5-ALA) e suas Evidências

Como vimos na introdução do artigo, o 5-ALA é um reagente derivado de aminoácidos, que, quando submetido a um comprimento de onda apropriado, leva a protoporfirina IX (PPIX) a se tornar fluorescente, fazendo com que as células tumorais sejam discernidas

visualmente no intraoperatório. Sua indicação ocorre com o intuito de facilitar a visualização de tumores de difícil identificação, como, por exemplo, os gliomas, aumentando a sobrevivência dos pacientes que a utilizam. (UTSUKI et al., 2007; KAMP et al., 2011).

Em uma revisão, foi relacionada a sua eficácia em diferentes diagnósticos cerebrais, o 5-ALA mostrou-se eficaz principalmente no uso em gliomas de alto grau (OMS III e IV), onde obteve-se a sensibilidade (85%) mais elevada, incluindo os 1.163 pacientes da revisão, definindo seu uso como valioso para a identificação bruta de tecido maligno. Ademais, a ressecção total bruta (GTR) foi feita com o uso de 5-ALA em 66,2% de todos os gliomas e em 69,6% dos meningiomas, com base na mesma amostra de pacientes, mostrando-se útil, tanto para o aumento da extensão da ressecção (EOR), quanto de ressecção total bruta (GTR) nesses pacientes. (FERRARO et al., 2016).

Foi realizado um estudo no qual administraram 1g de 5-ALA, via oral, 2h antes da indução da anestesia em 11 pacientes. A remoção de cada tumor durou cerca de 4-6h contando a partir da administração do medicamento. Os materiais coletados foram divididos em duas partes: uma corada em HE e outra analisada em microscópio de fluorescência. Dos 11 pacientes, 9 apresentaram fluorescência nos tecidos tumorais. Os 2 pacientes que não apresentaram tinham tumores metastáticos de CA de mama e pulmão. Histologicamente, as 9 amostras tumorais fluorescentes comprovaram ser tecidos metastáticos com vazamento da protoporfirina IX (PPIX) para tecidos adjacentes e consequente reação inflamatória tissular. (UTSUKI et al., 2007).

Quando os tumores são gliomas malignos, apresentam, na maioria das vezes, fluorescência vermelha sólida. Já nas margens dos tumores, a fluorescência é rosada. À respeito da fluorescência forte, ela corresponde a um tumor em proliferação sólida, ou seja, apresenta uma alta densidade de células tumorais. Já a fluorescência fraca, é um tumor infiltrante, ou seja, com densidade média de células tumorais. (FIGURA 1). (HADJIPANAYIS et al., 2015).

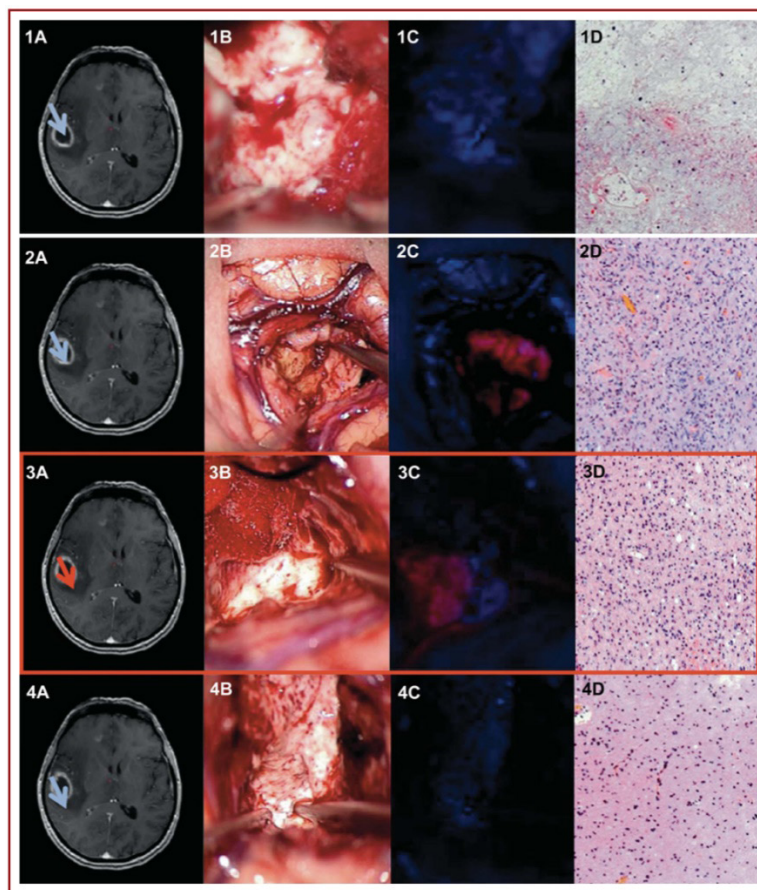


Figura 1: Comparação visual de áreas específicas intratumorais em gliomas malignos

Fonte: HADJIPANAYIS et al., 2015

Nos casos de fluorescência falso-negativa, que ocorre quando o glioma maligno está presente e não é visível pela fluorescência 5-ALA, há quatro circunstâncias específicas:

1. O VPN da fluorescência visível induzida por 5-ALA em gliomas malignos é limitado em regiões com infiltrado de células tumorais de densidade baixa. Já o VPL, pode ser aumentado usando espectrometria, ajudando a identificar a fluorescência em regiões que tem infiltrado celular de densidade baixa. Esse aumento do VPL tem sido muito utilizado para detectar a fluorescência de PPIX. Nesse caso, a espectrometria entraria como método quantitativo, fazendo isso através da detecção de vários comprimentos de onda, incluindo os que não são visíveis nitidamente pelo neurocirurgião;
2. Algumas barreiras estruturais podem interferir na visualização do tecido fluorescente maligno. Normalmente, pode ser ocultado por fotodegradação, sangue ou tecido cerebral pendente, o que obstrui a visão da cavidade da ressecção. Pode acontecer o fotobranqueamento, que é quando a fluorescência PPIX se deteriora sob a influência da luz (azul 400nm ou luz branca padrão). A iluminação inadequada pela luz azul do microscópio é outra razão pela qual o tecido tumoral fluorescente não é visível;
3. Quando administrado via oral, o 5-ALA, é absorvido na corrente sanguínea em 1h. Porém, níveis plasmáticos de PPIX atingem o pico cerca de 4h após a administração oral de 5-ALA (20mg/kg). Dessa forma, não é recomendado levar os pacientes para a cirurgia com menos de 2 horas da administração do 5-ALA ou esperar

por um longo tempo, uma vez que pode não apresentar fluorescência adequada. Segundo alguns autores, fluorescência tumoral suficiente ainda pode ser observada em gliomas malignos cerca 12h após a ingestão do 5-ALA; e 4. Outro ponto a se falar é que o uso de corticosteroides em pacientes resulta em uma alteração na marcação da fluorescência em tumores, fazendo com que nem todas as células tumorais sejam marcadas. Vale lembrar que porções necróticas de gliomas malignos apresentam ausência ou menos fluorescência de tumor. (HADJIPANAYIS et al., 2015; FERRARO et al., 2016; KIESEL et al., 2018).

Em casos de fluorescência falso-positiva, foram analisadas fluorescências em áreas saudáveis ao redor de células tumorais, mas não no cérebro normal distante, indicando uma autofluorescência de tecido cerebral normal. Apesar desse processo não ter uma causa conhecida, acredita-se que a protoporfirina IX (PPIX) é, posteriormente, liberada em fluido de edema, podendo extravasar do tumor para o tecido ao redor. (HADJIPANAYIS et al., 2015; FERRARO et al., 2016).

Foi realizado um estudo objetivando demonstrar a sensibilidade do 5-ALA na detecção de glioblastoma em comparação a outros métodos, como a ressecção Guiada por PET 18-FET, ressonância magnética com contraste T1. O PET foi usado como aminoácido marcador para a visualização da circunferência total de gliomas malignos. A observação dos pacientes participantes do estudo comprovou que a fluorescência do 5-ALA gera áreas de absorção ao final da ressecção do tumor e que os pontos de ressecção positiva com 5-ALA excedem as áreas de captação do 18F-Fet em exames de PET pós operatórios. Assim, a fluorescência residual intra-operatória de 5-ALA parece ser um marcador mais sensível para tumor residual em gliomas malignos. Da mesma forma, outro estudo também apontou o 5-ALA como método mais eficaz, quando comparado a ressonância magnética, neuronavegação ou ultrassonografia (US), uma vez que a neuronavegação se torna comprometida mediante mudança cerebral, a US possui uma baixa distinção das margens e a ressonância é de difícil demarcação dos limites, além de não ser disponível na maioria dos hospitais. Entretanto, também foi apontado que o 5-ALA, em associação a esses exames de imagem e outras técnicas cirúrgicas, parece ser uma excelente opção. (ROESSLER et al., 2012; CHAN et al., 2018).

Em outro estudo, a partir da análise de 16 cirurgias, foi observado que o uso do 5-ALA é significativo, não só para auxiliar na ressecção máxima do tumor, como também para a preservação do tecido cerebral normal, uma vez que em 15, das 16 cirurgias, a fluorescência foi percebida claramente. Além disso, em 68,75% dos pacientes, a extensão da ressecção (EOR) foi superior a 95% e todos os pacientes puderam ter mais de 90% do tumor ressecado. A prescrição de 5-ALA foi bem tolerada por todos os pacientes e não houve eventos adversos. Somente um dos pacientes apresentou hemiparesia esquerda durante o monitoramento da craniotomia acordada, mas foi consequência de um infarto profundo do tálamo direito, longe da área de ressecção. (SMITH et al., 2012; ZHAO et al., 2013; BARBOSA et al., 2016; CHAN et al., 2018).

Cerca de 80% dos gliomas são representados pelo glioblastoma multiforme (GBM), o tumor primário mais frequente do sistema nervoso central (SNC). Os tratamentos do GBM disponíveis atualmente incluem a cirurgia na forma de ressecção por radiocirurgia, radioterapia, terapia antiangiogênica, terapia gênica ou tratamento de suporte com agentes esteroides, além do uso de quimioterapia. (BADKE et al., 2014).

Sabe-se que a abordagem cirúrgica nem sempre é possível, uma vez que há grandes probabilidades de desenvolvimento de déficits neurológicos, piorando a sobrevida. O caráter infiltrativo da malignidade dos GBM torna a retirada total do tumor quase impossível, pela existência de altos índices de recidivas nas bordas tumorais. Então, para permitir a maior ressecção possível, reduzindo sequelas e danos, as técnicas modernas de abordagem vêm sendo muito utilizadas, dentre elas, o 5-ALA. Segundo um estudo feito com 139 pacientes submetidos ao método, foi demonstrada vantagem de 65% na obtenção da ressecção completa do tumor. Também foi evidenciada 41% da progressão livre da doença após 6 meses. (BADKE et al., 2014).

É muito falado, de fato, sobre o uso do 5-ALA para gliomas. Entretanto, foram realizados testes a fim de analisar o impacto desse ácido em cirurgias para meningiomas, que são tumores primários, normalmente benignos e bem delimitados, mas que podem causar consequências graves ao paciente, além de apresentarem uma taxa considerável de recidivas. Assim sendo, em um estudo, foi demonstrado que meningiomas histologicamente idênticos não respondem igualmente à administração de 5-ALA. Aparentemente, há uma mudança na resposta da fluorescência ao longo do tempo e uma variação da fluorescência em diferentes áreas do mesmo tumor, possivelmente devido a influência de tratamento adicionais. Com isso, concluiu-se que ainda é necessário investigar, através de estudos prospectivos protocolados de longo prazo, a eficácia do método, já que não se tem algo definitivo sobre o papel do 5-ALA na cirurgia para meningiomas. Assim, a ressecção assistida por 5-ALA na cirurgia de meningioma não substitui a ressecção do tumor sob luz branca, servindo apenas como informação adicional ao cirurgião, sendo inegável, porém, o princípio atrativo dessa técnica. (MOTEKALLEMI et al., 2015).

Diante do que foi exposto, podemos observar muitas vantagens relacionadas ao método 5-ALA. Entretanto, assim como toda terapia, existem alguns contrapontos que precisam ser evidenciados.

Por exemplo, foi realizado um estudo no qual identificaram que a maioria das metástases intracerebrais demonstrou áreas histológicas com expansão do tecido tumoral para as margens. Esse fator indica que o tecido cerebral precisa ser considerado como um alvo terapêutico, porém a sensibilidade do 5-ALA para a identificação de remanescentes de tecido tumoral metastático, na cavidade da ressecção após a ressecção completa, parece ser limitada. Logo, a maioria das metástases cerebrais é positiva para 5-ALA, o que indica uma possível ferramenta de visualização. Por outro lado, a partir desse mesmo estudo, o uso da ressecção guiada para essas metástases parece ser impedida pelos

padrões regionalmente heterogêneos, ou seja, apontando que a fluorescência 5-ALA é imprevisível no tecido metastático. (KAMP et al., 2011).

Da mesma forma, em um outro estudo, também relacionado a efetividade do 5-ALA para metástases cerebrais, foi observado, dentre um grupo de 1.163 pacientes, que o ácido não identificou nitidamente o tumor em aproximadamente metade das amostras de tecido. Dessa forma, podemos observar que esse precursor possui uma aplicação de pacientes limitada, como pacientes com déficit neurológico fixo (exceto com mapeamento acordado), além da dificuldade quando há uma maior proximidade entre o tumor e o ventrículo ou área funcional do cérebro, o que, conseqüentemente, dificulta a coleta de dados amostrais para produções científicas nesse tema. (FERRARO et al., 2016; CHAN et al., 2018).

4 | CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto ao longo do artigo, podemos chegar a algumas conclusões. Em relação a imunoterapia, ela parece ser o futuro do tratamento para tumores do sistema nervoso central, entretanto, ainda necessita de mais estudos, assim como mais aperfeiçoamento das técnicas existentes. Já a radiocirurgia com Gamma Knife representa uma ótima opção para tratamento de tumores em localizações complexas e, apesar de existirem seus contrapontos, eles são poucos e de baixa recorrência, sendo suas vantagens superiores as desvantagens. Por fim, temos o 5-ALA, que também consiste em uma terapia consideravelmente importante para a ressecção de tumores do SNC, em especial os gliomas, uma vez que o impacto no uso para esses tumores se mostrou consideravelmente importante, apesar de sua indicação para as demais categorias de tumores também possuir seu valor. Porém, vale lembrar, que, para uma boa efetividade, a associação da luz azul com a luz branca deve ser realizada a fim de promover uma melhor noção de ressecção por parte do neurocirurgião, já que existem registros de um grau de ressecção superior ao ideal. Além disso, a administração correta, no tempo e concentração corretos, devem ser considerados para uma boa dinâmica.

REFERÊNCIAS

1. AHMED, Syed Ijlal et al. **CD133 expression in glioblastoma multiforme: A literature review.** Cureus, v. 10, n. 10, 2018.
2. BADKE, Guilherme Lellis et al. **Glioblastoma multiforme em idosos: uma revisão sobre seu tratamento com ênfase na abordagem cirúrgica.** Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery, v. 33, n. 01, p. 45-51, 2014.
3. BARBOSA, Breno José Alencar Pires et al. **Insular gliomas and the role of intraoperative assistive technologies: results from a volumetry-based retrospective cohort.** Clinical neurology and neurosurgery, v. 149, p. 104-110, 2016.

4. BHATIA, Alka; KUMAR, Yashwant. **Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review**. Expert review of clinical immunology, v. 10, n. 1, p. 41-62, 2014.
5. BORTONCELLO, Bianca Prates; ALMEIDA, Felipe Borges; PERES, Alessandra. **Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer**. Ciência em Movimento, v. 15, n. 30, p. 17-25, 2013.
6. CANTERAS, Miguel Montes. **Radiocirurgia**. Revista Neurociências, v. 13, n. 4, p. 190-195, 2005.
7. CASTRO, Douglas Guedes de et al. **Radiocirurgia nos adenomas hipofisários**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, n. 6, p. 996-1004, 2006.
8. CHAN, Danny Tat Ming; SONIA, Hsieh Yi-Pin; POON, Wai Sang. **5-Aminolevulinic acid fluorescence guided resection of malignant glioma: Hong Kong experience**. Asian journal of surgery, v. 41, n. 5, p. 467-472, 2018.
9. CHANG, Steven D.; SAKAMOTO, Gordon T. **The role of radiosurgery for hemangiopericytomas**. Neurosurgical focus, v. 14, n. 5, p. 1-5, 2003.
10. CLARKE, Michelle J. et al. **Prone positioning for successful gamma knife radiosurgical treatment of far anterior skull base lesions: a technical note**. Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery, v. 73, n. 04, p. 243-248, 2012.
11. CURTIN, Sally C.; WARNER, Margaret; HEDEGAARD, Holly. **Increase in suicide in the United States, 1999-2014**. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2016.
12. FECCI, Peter E.; HEIMBERGER, Amy B.; SAMPSON, John H. **Immunotherapy for primary brain tumors: no longer a matter of privilege**. 2014.
13. FERRARO, Nicholas et al. **The role of 5-aminolevulinic acid in brain tumor surgery: a systematic review**. Neurosurgical review, v. 39, n. 4, p. 545-555, 2016.
14. FLANNERY, Tom; POOTS, Jonathan. **Gamma Knife Radiosurgery for Meningioma**. In: Leksell Radiosurgery. Karger Publishers, 2019. p. 91-99.
15. FLICKINGER, John C. et al. **Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma**. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, v. 56, n. 3, p. 801-806, 2003.
16. GAGLIARDI, Filippo et al. **Gamma knife radiosurgery for low-grade Gliomas: clinical results at long-term follow-up of tumor control and Patients' quality of life**. World neurosurgery, v. 101, p. 540-553, 2017.
17. GALSTYAN, Anna et al. **Blood-brain barrier permeable nano immunoconjugates induce local immune responses for glioma therapy**. Nature communications, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2019.
18. GANZ, Jeremy C. **Complications of gamma knife neurosurgery and their appropriate management**. In: Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders. Springer, Vienna, 2013. p. 137-146.
19. GANZ, Jeremy C. **Rare tumours and other lesions**. In: Gamma Knife Neurosurgery. Springer, Vienna, 2011. p. 349-352.
20. GATTERBAUER, Brigitte et al. **Multimodal treatment of parasagittal meningiomas: a single-center experience**. Journal of neurosurgery, v. 127, n. 6, p. 1249-1256, 2017.
21. GIACOMINI, Giovana; MENEZES, Hercules. **Técnicas e Perspectivas em Imunoterapia do Câncer**. Saúde e Pesquisa, v. 5, n. 3, 2012.

22. HADJIPANAYIS, Costas G.; WIDHALM, Georg; STUMMER, Walter. **What is the surgical benefit of utilizing 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas?**. *Neurosurgery*, v. 77, n. 5, p. 663-673, 2015.
23. HASELSBERGER, Klaus et al. **Staged gamma knife radiosurgery for large critically located benign meningiomas: evaluation of a series comprising 20 patients**. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 80, n. 10, p. 1172-1175, 2009.
24. HDEIB, Alia; SLOAN, Andrew. **Immunotherapy for malignant primary brain tumors with ICT-107, a dendritic cell vaccine**. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, v. 5, n. 1, p. 85-89, 2017.
25. HEPPNER, Peter A.; SHEEHAN, Jason P.; STEINER, Ladislau E.. **Gamma Knife Surgery for Low-Grade Gliomas**. *Neurosurgery*, [s.l.], v. 57, n. 6, p. 1132-1139, 1 dez. 2005. Oxford University Press (OUP).
26. HU, Wan-Ming et al. **Immunotherapy for Glioblastomas**. In: *Neurosurgical Procedures-Innovative Approaches*. IntechOpen, 2020.
27. ISRAEL, Liron L. et al. **A Combination of Tri-Leucine and Angiopep-2 Drives a Polyanionic Polymalic Acid Nanodrug Platform Across the Blood–Brain Barrier**. *ACS nano*, v. 13, n. 2, p. 1253-1271, 2019.
28. KAMP, Marcel A. et al. **5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study**. *Acta neurochirurgica*, v. 154, n. 2, p. 223-228, 2012.
29. KENNEDY, Lucy Boyce; SALAMA, April KS. **A review of cancer immunotherapy toxicity**. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 70, n. 2, p. 86-104, 2020.
30. KIESEL, Barbara et al. **5-ALA–induced fluorescence as a marker for diagnostic tissue in stereotactic biopsies of intracranial lymphomas: experience in 41 patients**. *Neurosurgical focus*, v. 44, n. 6, p. E7, 2018.
31. KONDZIOLKA, Douglas et al. **The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors**. *Neuro-oncology*, v. 17, n. 1, p. 29-44, 2015.
32. KRIEG, Carsten et al. **Imunoterapia com IL-2 aprimorada por estimulação seletiva de receptores de IL-2 em linfócitos e células endoteliais**. *Anais da Academia Nacional de Ciências*, v. 107, n. 26, p. 11906-11911, 2010.
33. LARSON, David A. et al. **Gamma knife for glioma: selection factors and survival**. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 36, n. 5, p. 1045-1053, 1996.
34. LARSON, Erik W. et al. **Clinical outcomes following salvage Gamma Knife radiosurgery for recurrent glioblastoma**. *World journal of clinical oncology*, v. 5, n. 2, p. 142, 2014.
35. LIM, Michael et al. **Current state of immunotherapy for glioblastoma**. *Nature reviews Clinical oncology*, v. 15, n. 7, p. 422-442, 2018.
36. MAJD, Nazanin; DASGUPTA, Pushan; DE GROOT, John. **Immunotherapy for Neuro-Oncology**. In: *Immunotherapy*. Springer, Cham, 2020. p. 183-203.
37. MATHIESEN, Tiit et al. **Meningiomas engaging major venous sinuses**. *World neurosurgery*, v. 81, n. 1, p. 116-124, 2014.
38. MITCHELL, Duane A.; FECCI, Peter E.; SAMPSON, John H. **Immunotherapy of malignant brain tumors**. *Immunological reviews*, v. 222, n. 1, p. 70-100, 2008.

39. MOTEKALLEMI, Arash et al. **The current status of 5-ALA fluorescence-guided resection of intracranial meningiomas—a critical review.** *Neurosurgical review*, v. 38, n. 4, p. 619-628, 2015.
40. OLSON, Claire et al. **Radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: outcomes after initial and repeat Gamma Knife surgery.** *Journal of neurosurgery*, v. 112, n. 1, p. 133-139, 2010.
41. PARDRIDGE, William M. **CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery.** *Expert opinion on drug delivery*, v. 13, n. 7, p. 963-975, 2016.
42. PAYNE, B. R. et al. **Gamma surgery for hemangiopericytomas.** *Acta neurochirurgica*, v. 142, n. 5, p. 527-537, 2000.
43. PHUPHANICH, Surasak et al. **Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma.** *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 62, n. 1, p. 125-135, 2013.
44. REARDON, David A. et al. **Immunotherapy for neuro-oncology: the critical rationale for combinatorial therapy.** *Neuro-oncology*, v. 17, n. suppl_7, p. vii32-vii40, 2015.
45. RECHT, Lawrence et al. **Transferrin receptor in normal and neoplastic brain tissue: implications for brain-tumor immunotherapy.** *Journal of neurosurgery*, v. 72, n. 6, p. 941-945, 1990.
46. RIBAS, Antoni. **Anti-CTLA4 antibody clinical trials in melanoma.** *Update on cancer therapeutics*, v. 2, n. 3, p. 133-139, 2007.
47. ROESSLER, Karl et al. **Intraoperative tissue fluorescence using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more sensitive than contrast MRI or amino acid positron emission tomography (18F-FET PET) in glioblastoma surgery.** *Neurological research*, v. 34, n. 3, p. 314-317, 2012.
48. ROSS, James L. et al. **5-Aminolevulinic acid guided sampling of glioblastoma microenvironments identifies pro-survival signaling at infiltrative margins.** *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2017.
49. SAMPSON, John H. et al. **Brain immunology and immunotherapy in brain tumours.** *Nature Reviews Cancer*, p. 1-14, 2019.
50. SANDERS, Stephanie; DEBINSKI, Waldemar. **Challenges to Successful Implementation of the Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Glioblastoma.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 8, p. 2759, 2020.
51. SHEEHAN, Jason et al. **Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas.** *Neurosurgery*, v. 51, n. 4, p. 905-911, 2002.
52. SHEEHAN, Jason P.; MARCHAN, Edward M. **Intracranial hemangiopericytoma: gamma knife surgery.** In: *Tumors of the Central Nervous system, Volume 3.* Springer, Dordrecht, 2011. p. 273-278.
53. SMITH, L. G.; NAKANO, Ichiro. **Fluorescence-guided brain tumor surgery.** *World neurosurgery*, v. 78, n. 6, p. 559, 2012.
54. SONABEND, Adam M. et al. **The role for adjuvant radiotherapy in the treatment of hemangiopericytoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis.** *Journal of neurosurgery*, v. 120, n. 2, p. 300-308, 2014.
55. SOYUER, Serdar et al. **Intracranial meningeal hemangiopericytoma: the role of radiotherapy: report of 29 cases and review of the literature.** *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, v. 100, n. 7, p. 1491-1497, 2004.

56. SPINA, Alfio et al. **The current role of Gamma Knife radiosurgery in the management of intracranial haemangiopericytoma.** Acta neurochirurgica, v. 158, n. 4, p. 635-642, 2016.
57. STUMMER, Walter et al. **Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study.** Journal of neurosurgery, v. 114, n. 3, p. 613-623, 2011.
58. STUMMER, Walter. **The fear of 5-ALA—is it warranted?.** World neurosurgery, v. 5, n. 81, p. e30-e31, 2014.
59. THUMMA, Sudheer R. et al. **Long-term survival after gamma knife radiosurgery in a case of recurrent glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature.** Case reports in medicine, v. 2012, 2012.
60. UTSUKI, Satoshi et al. **Fluorescence-guided resection of metastatic brain tumors using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: pathological study.** Brain tumor pathology, v. 24, n. 2, p. 53-55, 2007.
61. WANG, Stacie Shiqi; BANDOPADHAYAY, Pratiti; JENKINS, Misty Rayna. **Towards immunotherapy for pediatric brain tumors.** Trends in immunology, 2019.
62. YAMAMOTO, Masaaki; BARFOD, Bierta E. **An overview of gamma knife radiosurgery: Focusing on brain metastasis.** Japan Medical Association Journal, v. 46, n. 4, p. 167-177, 2003.
63. YOUNG, Jacob S. et al. **Immunotherapy for high grade gliomas: a clinical update and practical considerations for neurosurgeons.** World neurosurgery, 2019.
64. ZHAO, Shiguang et al. **Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A systematic review and meta-analysis of prospective studies.** PloS one, v. 8, n. 5, 2013.

ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA COM NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 04/05/2020

Dalberto Lucianelli Junior

Orientador e Mestrando em Saúde Pública da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Faculdade de Medicina

Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/8681307207333784>

Juliano Mateus de Almeida

Graduando da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Faculdade de Medicina

Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/3779247626569441>

Ivanildo Siqueira Melo Júnior

Graduando da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Faculdade de Medicina

Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/7422047886640606>

Israel Souza Nascimento

Graduando da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Faculdade de Medicina

Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/7757015362628755>

Paulo Fernando Sandes Soares

Graduando da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Faculdade de Medicina

Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/1631797793299384>

Fernanda Nogueira Valentin

Docente (Orientadora) da Universidade Federal do Pará (UFPA) – Faculdade de Medicina

Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/5323991664296959>

RESUMO: A esquizofrenia é uma doença mental complexa, que já foi muito estudada em pesquisas desde 1896 como demência precoce até ser catalogada como transtorno psiquiátrico de etiologia heterogênea no Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais DSM-5. Essa pesquisa visa estabelecer um panorama geral a respeito da doença, apresentar e discutir novas perspectivas de tratamento para esquizofrenia, bem como sua disseminação para instigar posteriores trabalhos que visem desenvolver tratamento de forma integral conclusivos e adequados. Foi realizada uma revisão de literatura nas bases PUBMED; Science Direct e SCIELO, utilizando como critério de análise, a seleção de artigos recentes nacionais e internacionais do ano de 2010 a 2019. Constata-se que boa parte dos estudos apontam um diagnóstico clínico para a esquizofrenia, levando-se como referência tanto o DSM-5 quanto a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas

Relacionados à Saúde (CID-10). A patologia caracteriza-se por sintomas positivos de delírios, alucinações, comportamento desorganizado ou catatônico e sintomas negativos (depressão ou mania). Outro ponto relevante é que, na maioria dos estudos, nota-se que a população mais acometida é a de homens jovens. Quanto à fisiopatologia da doença, a teoria mais aceita até então, é a hiperdopaminérgica; e no tratamento o uso de fármacos que atuam como antagonistas do receptor dopaminérgico. Uma nova perspectiva em alguns estudos vem demonstrado que o tratamento de forma integral e multidisciplinar apresentam bons resultado. Pode-se citar a eletroterapia, a terapia cognitivo-comportamental entre outros. Por conseguinte, foi possível analisar várias possíveis causas da esquizofrenia, como: a desregulação dopaminérgica, hiperprodução dos receptores do glutamato NMDA, neurodegeneração, correlação genética e a indução por fatores ambientais como a nutrição e infecções durante o parto. Nota-se uma lacuna no conhecimento que nos impede de encontrar um tratamento conclusivo e adequado para a doença. Daí a necessidade de mais produções de pesquisa sobre essa temática.

PALAVRAS-CHAVE: Esquizofrenia, Revisão e DSM.

SCHIZOPHRENIA: A LITERATURE REVIEW WITH NEW TREATMENT PERSPECTIVES

ABSTRACT: Schizophrenia is a complex mental illness, which has been extensively studied in research since 1896 as early dementia until it was classified as a psychiatric disorder of heterogeneous etiology in the DSM-5 Diagnostic and Statistics Manual for Mental Disorders. This research aims to establish an overview of the disease, to present and discuss new perspectives of treatment for schizophrenia as well as its dissemination, to instigate further work, which to develop comprehensive and conclusive treatment. A literature review was carried out on the PUBMED databases; Science Direct and SCIELO, using as a criterion for analysis, the selection of recent national and international articles from the year 2010 to 2019. Noting that a large part of the studies points to a clinical diagnosis for schizophrenia, taking as reference both the Classification International Statistics on Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and DSM-5. The pathology is characterized by positive symptoms of delusions, hallucinations, disorganized or catatonic behavior and negative symptoms (depression or strange way). Another relevant point is, in most studies, the population most affected is young men. Regarding for the pathophysiology of the disease, the most accepted theory so far, is the hyperdopaminergic, and in the treatment the use of drugs, which act as antagonists of the dopaminergic receptor. A new perspective in some studies has shown that comprehensive and multidisciplinary treatment presented good results. Electrotherapy, cognitive-behavioral therapy, among others, can be mentioned. Therefore, it was possible to analyze several possible causes of schizophrenia, such as dopaminergic dysregulation, overproduction of NMDA glutamate receptors, neurodegeneration, genetic correlation and induction by environmental factors such as nutrition and infections during childbirth. There is a gap in knowledge that prevents us from finding a conclusive and appropriate treatment for this disease. Hence the need for more research productions on this theme.

KEYWORDS: Schizophrenia, Review and DSM.

1 | INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental complexa, que carrega muitas comorbidades emocionais e cognitivas, capazes de afetar negativamente a vida social e trazer prejuízo para amigos próximos, família, e cuidadores, podendo agir como preceptora de depressão e até suicídios (SOUSA; PINHO; PEREIRA, 2017).

Mota, Silva e Lopes (2017) explicam que essa patologia vem sendo estudada em pesquisas desde 1896 como demência precoce por Kraepelin, mente cindida por Bleuler. Até que Schneider em 1887 auxiliou na identificação de sinais para a elaboração do diagnóstico classificando-os em sintomas de primeira ordem (SPO), sendo: ouvir os próprios pensamentos soando alto; escutar vozes sob a forma de argumento e contra-argumento; escutar, com comentários, vozes que acompanham as próprias atividades; ter roubo do pensamento e outras formas de influência do pensamento; ter percepção delirante, entre outros sintomas como demonstra a Figura 1.

Nos dias atuais ela é catalogada como transtorno psiquiátrico de etiologia heterogênea pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais DSM-5 (ARAÚJO e NETO, 2014). A esquizofrenia sendo uma síndrome heterogênea, afeta a capacidade do doente a diferentes níveis, nomeadamente da linguagem, da percepção, do pensamento, do afeto e da vontade (LIMA; SILVA e BATISTA, 2016).

Carvalho, Freitas e Leuschner (2014) caracteriza a esquizofrenia em umas das entidades nosológicas de caráter crônico, que desperta grande preocupação, muito associada à sobrecarga evidente para a família e para a sociedade. O desconhecimento de trabalhos brasileiros sobre o tema e as variações na prevalência de psicopatologia desses indivíduos nos diferentes trabalhos publicados, levou-nos a avançar para este estudo bibliográfico.

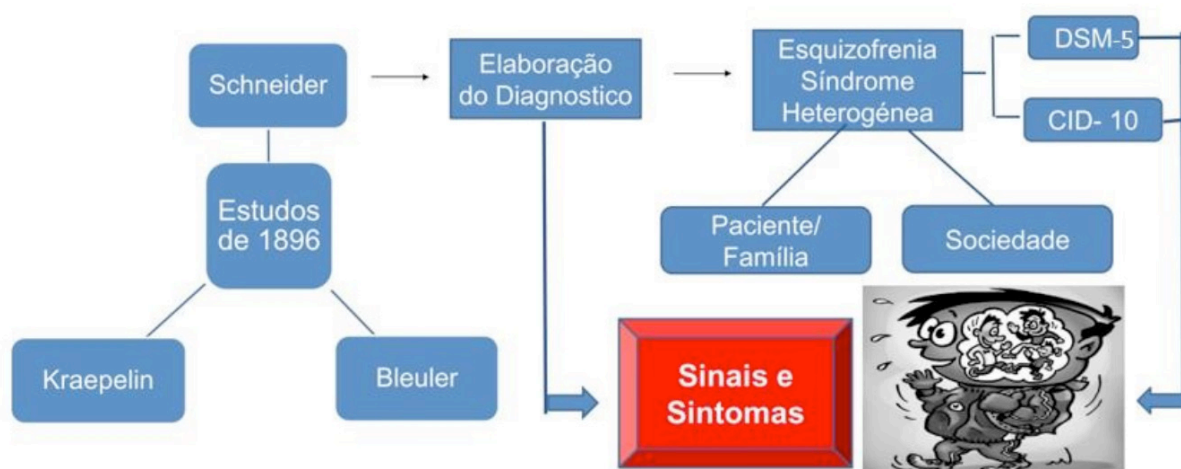


Figura 1. Resumos dos primeiros estudiosos da temática.

2 | OBJETIVO

Essa pesquisa visa estabelecer um panorama geral a respeito da doença e seus estudos iniciais, além de, apresentar e discutir novas perspectivas de tratamento para esquizofrenia bem como sua disseminação, para instigar posteriores trabalhos, que visem desenvolver tratamento de forma integral conclusivos e adequados.

3 | METODOLOGIA

De maneira holística, revisões de literatura, são caracterizadas por uma análise e pela síntese da informação já abordados por estudos relevantes e já publicados sobre um determinado tema. Nesse sentido, esse trabalho se enquadra na revisão de literatura narrativa uma vez que não utiliza critérios explícitos e não visa esgotar as fontes de informações (FERENHOF; FERNADES, 2016).

Assim foi realizada uma revisão de literatura de artigos nacionais e internacionais nas bases PUBMED; Science Direct e SCIELO, utilizando como critério de análise, a seleção de artigos nos últimos dez anos (2010 a 2019) nos idiomas inglês/português.

4 | RESULTADOS

Boa parte dos estudos apontam um diagnóstico clínico para a esquizofrenia levando-se como referência tanto a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) quanto o DSM-5 que a caracteriza pelos os sintomas positivos como delírios, alucinações, comportamento desorganizado ou catatônico e sintomas negativos que caracteriza pela redução do afeto e dos sentimentos de prazer na vida; dificuldade em iniciar e manter atividades; e redução de fala (ARAÚJO e NETO, 2014).

Rangel e Santos (2013), estabelecem em sua pesquisa que a quanto à fisiopatologia da doença, a teoria mais aceita até então, é a hiperdopaminérgica (Figura 02). E quanto ao tratamento de fármacos os antagonistas do receptor dopaminérgico D2 são os mais utilizados. Outro ponto relevante é que, na maioria dos estudos, nota-se que a população mais acometida é a de homens jovens como explicado por Silveira *et al.*, (2014).

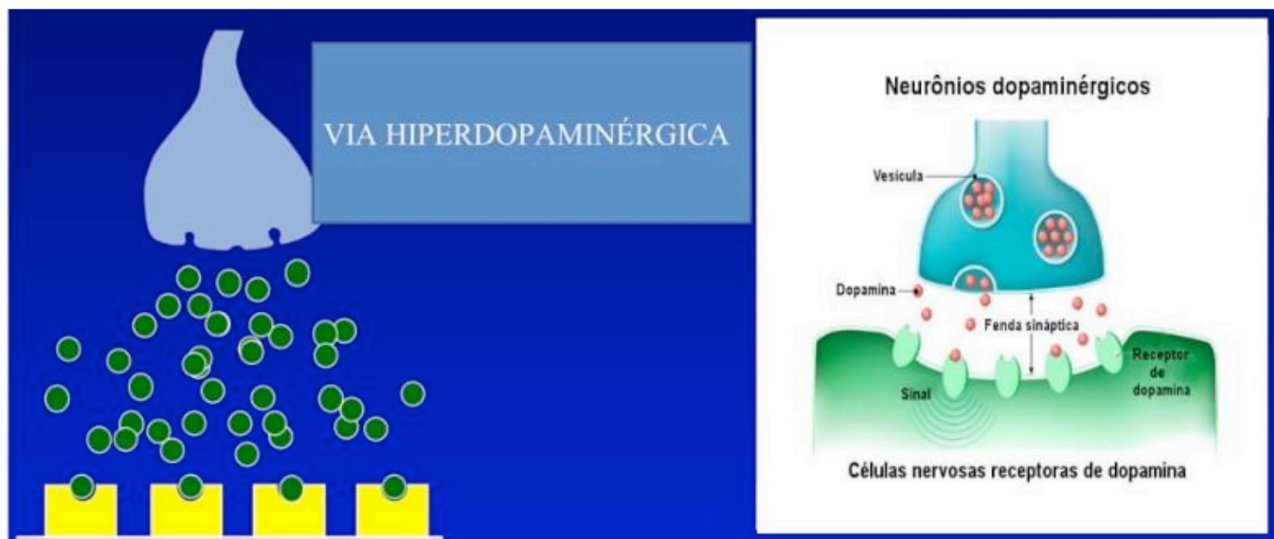


Figura 2. Teoria Dopaminérgica da esquizofrenia

De acordo com o Ministério da saúde em seu protocolo clínico e diretrizes terapêutica demonstra uma melhora no quadro clínico do paciente, pelo uso dos antipsicóticos. Recomenda-se preferencialmente a monoterapia para o início de tratamento. Dentro dessa classe de medicação, os mais utilizados na terapia são a Olanzaprina, Risperidona, Ziprasidona, Clozapina, Clorpromazina e Quetiapina.

Shiozarwa *et al.*, (2016) demonstra que além dos fármacos, existem estudos que comprovam a eficácia de tratamentos não farmacológicos como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) que consiste em choques elétricos de 2 mA (miliampère) por 20 minutos, duas sessões ao dia para tratar dos sintomas negativos da esquizofrenia. Os resultados clínicos podem ser avaliados através de biomarcadores relacionados à genética, neuropsicologia e excitabilidade motora, contribuindo com informações valiosas para o tratamento da esquizofrenia.

Outras abordagens como, a terapia cognitivo-comportamental, que trata-se de uma terapêutica que aborda interação entre pensamento, emoção e comportamento. Vem tendo redução dos sintomas, ensinando o paciente a analisar, enfrentar e mudar pensamentos. Possuindo como consequência direta a melhoria da a qualidade de vida do paciente. Essa abordagem mostra-se eficaz reduzindo delírios, alucinações, sintomas negativos e a probabilidade de recaída (MOTA; SILVA; LOPES, 2017).

Outra pesquisa nesse sentido, abordou o uso do método Kumon em pacientes esquizofrênicos e constatou uma leve melhora na capacidade cognitiva por meio de treinos de cálculos aritméticos e memória de trabalho (ROMÃO, 2013).

De maneira geral alguns trabalhos, voltado para o tratamento multidisciplinar como aborda Notto e Bressan (2012) tem demonstrado bons resultados clínicos. A figura 03, a seguir, mostra de maneira sintética o conteúdo abordado sobre o diagnóstico e formas de tratamento para a esquizofrenia, abordado nesse artigo.

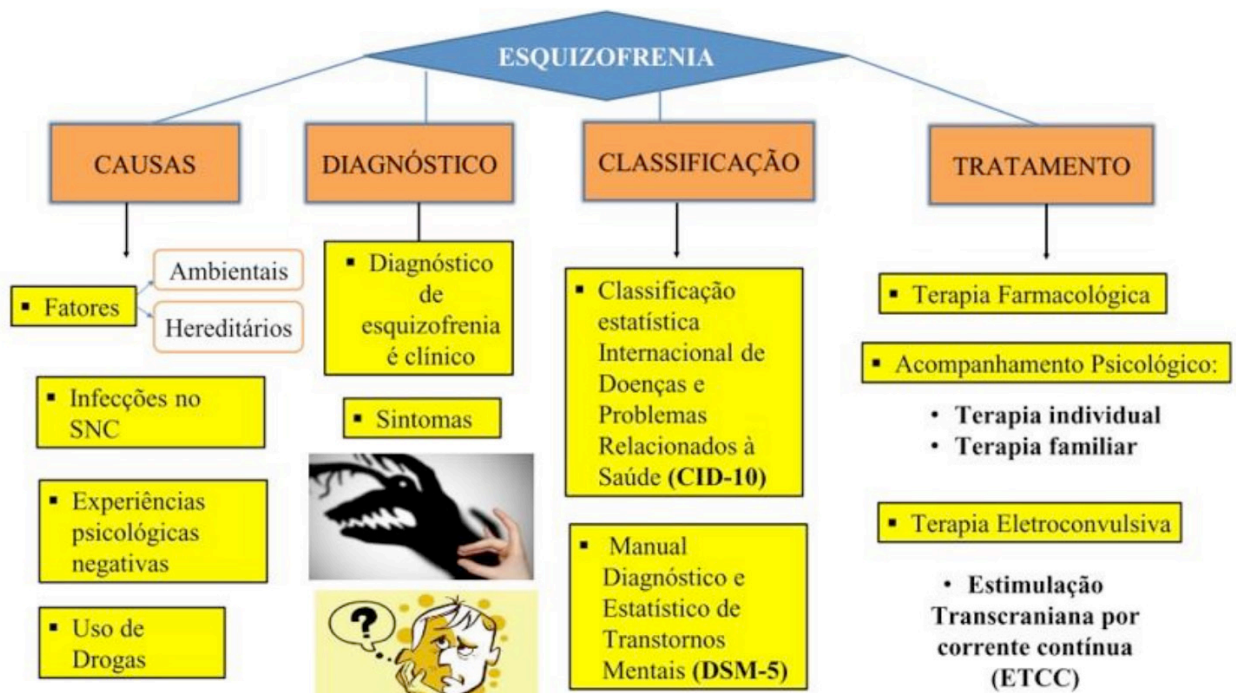


Figura 3. Fluxograma das causas, diagnóstico, classificação e tratamento da esquizofrenia

5 | CONCLUSÃO

Por conseguinte, foi possível analisar possíveis causas da esquizofrenia como a desregulação dopaminérgica, hiperprodução dos receptores do glutamato NMDA, neurodegeneração, correlação genética e a indução por fatores ambientais como a nutrição e infecções durante o parto. Porém, a lacuna no conhecimento da esquizofrenia, nos impede de encontrar um tratamento conclusivo e adequado para tal doença, pois, a terapia não cura, apenas ajuda a controlar os sintomas da doença. Daí a necessidade de mais produções de pesquisa sobre o tema, dando destaque, também, à baixa quantidade de produções brasileiras na área.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. C.; NETO, F. L. **A nova classificação americana para os transtornos mentais o DSM-5.** Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva, São Paulo, v. 16, n.1, p. 67-82, 2014.
- CARVALHO JC, FREITAS PP, LEUSCHNER A. **O doente com esquizofrenia e com filhos.** Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental; v.12, p. 9-16, 2014.
- CREPALDE, R. DOS S.; SANTOS, A. S. S.; RODRIGUES, L. S. DE M.; MADALENA, F. V. F.; BRANDÃO, C. M. R. **Perfil epidemiológico de portadores de esquizofrenia internados no Instituto Raul Soares.** Rev Med Minas Gerais; v.26 (n.5), p.102-109, 2016.
- FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R.F. **Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método ssf.** Revista Acb: Biblioteconomia em Santa Catarina, Florianópolis, p. 550-563, 2016.

LIMA, T. M.; SILVA, J. G. R. R. E.; BATISTA, E. C. **Perfil Epidemiológico de Pacientes com Esquizofrenia em uso de Antipsicóticos de Ação Prolongada**. Revista Contexto & Saúde, Editora Unijuí; v.17, n.33, ISSN 2176-7114, p.3-16, 2017.

MOTA, G. S. DA; SILVA, M. J. DA; LOPES, A. P. **Esquizofrenia e Terapia Cognitivo-Comportamental: um estudo de revisão narrativa**. Ciências Biológicas e de Saúde Unit, Alagoas. v. 4, n. 2, p. 371-384, novembro 2017. Acesso em: 02 de maio de 2020.

NOTO, C. S.; BRESAN, R. A. **Esquizofrenia: Avanços no tratamento multidisciplinar**. Revista Brasileira de Psiquiatria, edição 2, v.34, n.4, Porto Alegre: Artmed, 2012.

Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**.

RANGEL, B. L.; SANTOS, A. DOS. **Aspectos Genéticos da Esquizofrenia Revisão de Literatura**. Revista UNINGÁ Review, vol.16, n.3, p.27-31, 2013.

ROMÃO, M. M. C.; **O método Kumon para remediação cognitiva de portadores de esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo**. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2013.

SHIOZAWA, P. GOMES, J. S.; DUCOS, D. V. D.; AKIBA, H. T.; DIAS, A. M.; TREVIZOL, A. P.; UCHIDA, R. R.; ORLOV, N.; CORDEIRO, Q. **Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the prefrontal cortex combined with cognitive training for treating schizophrenia: a sham-controlled randomized clinical trial**. Revista: Trends Psychiatry Psychother; v.38, n. 3, p.175-177, 2016.

SILVEIRA, J. L. F. DA.; OLIVEIRA, R. L. DE; VIOLA, B. M.; SILVA, T. M.; MACHADO, M. R.; **Esquizofrenia e o uso de álcool e outras drogas: perfil epidemiológico**. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, vol. 15, núm. 3, maio-junho, 2014, pp. 436-446. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=324031781008>>. Acesso em: 02 de maio de 2020.

SOUSA, D.; PINHO, L. G. DE; PEREIRA, A. **Qualidade de Vida e Suporte Social em Doentes com Esquizofrenia**. Psicologia, Saúde & Doenças, v.18, n.1, p. 91-101, 2017.

SÍNDROME DE GERSTMANN: RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Data de aceite: 01/08/2020

Data da Submissão: 02/05/2020

Luis Felipe Haberfeld Maia

Universidade Federal Fluminense

Niterói – RJ

<http://lattes.cnpq.br/1777258437115671>

Thiago Duque Pinheiro

Universidade Federal Fluminense

Niterói – RJ

<http://lattes.cnpq.br/6402987699916019>

Rafael Prudêncio de Lemos

Universidade Federal Fluminense

Niterói-RJ

<http://lattes.cnpq.br/5465179205465971>

Thiago Aguiar Rodrigues

Universidade Federal Fluminense

Niterói-RJ

<http://lattes.cnpq.br/6515986284297420>

Gabriel Rodriguez de Freitas

Universidade Federal Fluminense

Niterói-RJ

<http://lattes.cnpq.br/1711374821884948>

RESUMO: Trata-se de relato de caso sobre paciente de 87 anos, hipertensa, portadora de gamopatia monoclonal de significado indeterminado e traço falcêmico, apresentou de maneira súbita confusão mental, agitação psicomotora e sensação de que suas mãos e pés estavam sumindo. No setor de emergência, constatou-se confusão mental, fluência preservada e jargonofasia. Tomografia computadorizada de crânio normal e exames laboratoriais sem alterações. Pontuação na escala NIHSS 6. Após cerca de 48h, realizou-se ressonância nuclear magnética de crânio evidenciando lesão isquêmica aguda em região parieto-temporal esquerda com focos de transformação hemorrágica centrais. Ecocardiograma transtorácico mostrou leve aumento de átrio esquerdo (4,4cm). Angiorressonância indicou falha de enchimento de M3. Evoluiu com melhora da confusão mental e estabilidade hemodinâmica, recebendo alta hospitalar com afasia sensitiva e prescrição de AAS e estatina. Em acompanhamento ambulatorial, já em uso de apixabana, venlafaxina e fonoterapia sete meses após alta, paciente mantém alexia, agrafia, acalculia, agnosia digital, confusão direita-esquerda e labilidade emocional, confirmando o diagnóstico de Síndrome de Gerstmann.

PALAVRAS CHAVE: Síndrome de Gerstmann, isquemia, jargonofasia, distúrbios da linguagem, alterações do comportamento.

GERSTMANN SYNDROME: CASE REPORT AND BRIEF LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: This article is a case report of a 87 years old patient, hypertensive, carrier of monoclonal gammopathy of undetermined significance and sickle cell trait, that presented at hospital with sudden altered mental status, psychomotor agitation and sensation that both arms and legs were disappearing. At Emergency room's clinical exam it was confirmed mental confusion, preserved fluency and jargonofasia. Head Computerized tomography and laboratory exams were both normal. NIHSS scale score was 6. 48 hours later, she was submitted to MRI which shown acute ischemic lesion in left parieto-occipital lobe with central haemorrhagic transformation foci. Transthoracic Ecocardiogram indicated mild left atrial enlargement (4,4cm). Angioresonance indicated incomplete M3 filling. Clinical Evolution during the hospital stay shown recovery from mental status alteration and hemodynamic stability, and she was dismissed from hospital with sensitive afasia and it was prescribed acetylsalicylic acid and statin. In ambulatorial follow, the patient was already in use of apixaban, venlafaxin e phonotherapy, 7 months after hospital dismissal. Patient keeps alexia, al sete meses após alta, paciente mantém alexia, agrafia, acalculia, digital agnosia, right-left confusion and emotional lability, confirming the diagnosis of Gerstmann Syndrome.

KEYWORDS: Gerstmann Syndrome, ischemia, jargonofasia, language disorders, behavioural disorders.

1 | INTRODUÇÃO

A síndrome de Gerstmann é um distúrbio neurológico raro descrito em 1927 por Joseph Gerstmann. Em seu primeiro relato, sugeriu-se que seria um distúrbio cognitivo e proprioceptivo de mãos e braços do paciente (Grundstörung). Porém, este conceito foi modificado 3 anos depois, instituindo-se, por fim, como a presença de quatro fatores: agnosia digital, agrafia, desorientação direita-esquerda e discalculia as principais etiologias desta síndrome são distúrbios do desenvolvimento e injúria cerebral de origem vascular, tumoral, traumática ou infecciosa. Caracteriza-se por lesão em giro angular de lobo parietal dominante, podendo ocorrer também em lesões do córtex occipital mesial e esplênio do corpo caloso. Perda ou ausência das quatro habilidades cognitivas supracitadas devem estar presentes. Afasia, dislexia e demência podem se associar ao quadro. Neste trabalho, relatamos o caso de uma paciente de 87 anos com apresentação de Síndrome de Gerstmann isolada após acidente vascular cerebral isquêmico.

2 | DISCUSSÃO

A síndrome de Gerstmann é uma clássica desordem neurológica, de rara incidência, descrita pela primeira vez por Joseph Gerstmann em 1924. É caracterizada pela perda ou ausência de quatro habilidades cognitivas: acalculia (inabilidade de resolver problemas aritméticos simples), agrafia ou disgrafia (incapacidade de expressar pensamentos por escrito), agnosia de dedos (não identifica os dedos) e desorientação para o reconhecimento de direita/esquerda, no entanto, outros achados podem estar relacionados, como afasia, dislexia e demência⁶. No entanto, a síndrome foi alvo de muitas acaloradas controvérsias no passado relacionadas à sua existência enquanto entidade sindrômica e ainda hoje provoca discussões¹¹.

A síndrome de Gerstmann pode ocorrer em crianças como distúrbio do desenvolvimento. Em adultos, surge como resultado de diversas etiologias: Acidente vascular encefálico isquêmico; Tumores; Traumatismos; Abscessos; Aneurisma dissecante de artéria carótida; Aneurisma de artéria cerebral média; Leucoencefalopatia multifocal progressiva; Hematoma subdural crônico; Esclerose múltipla; Atrofia cortical; Outros^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14}.

É raro que os quatro componentes da síndrome estejam presentes e, quando coexistem, a síndrome é chamada de “Gerstmann pura”⁶. É bastante provável que a lesão seja encontrada na topografia do giro angular do lobo parietal dominante (na maioria dos casos no hemisfério esquerdo). Trata-se de uma estrutura que participa do processo de decodificação da linguagem escrita, leitura e integração de informações sensoriais¹⁰.

No entanto, há discordâncias sobre a localização topográfica exata dos achados clínicos. Quando há síndrome de Gerstmann pura, há autores que propõem que a causa seja uma desconexão da substância branca parietal subcortical que afeta o cruzamento das fibras e desconecta redes corticais separadas^{2, 11}. A síndrome também pode estar relacionada à lesão no lobo frontal dominante¹. Ao contrário da afasia de condução, que diz respeito a uma única função e poderia ser causada por uma lesão em qualquer ponto do fascículo arqueado, a síndrome de Gerstmann pura seria causada apenas por uma desconexão precisamente localizada ao longo de quatro tratos de fibra no lobo parietal posterior, concomitantemente afetando diferentes funções¹¹.

Nas situações em que o giro angular é poupado, lesões imediatamente subcorticalis a essa área, envolvendo o córtex occipital mesial ou esplênio do corpo caloso também podem levar a agrafia e/ou a acalculia. Além disso, em casos de síndrome de Gerstmann com preservação das áreas classicamente envolvidas, a hipótese de síndrome de desconexão envolvendo lesões de fibras de associação que se juntam a diferentes regiões corticais e subcorticalis também deve ser considerada^{6, 11}.

Raramente, a síndrome também pode se manifestar de forma transitória em crises epilépticas focais¹³.

Pacientes sob suspeita diagnóstica, devem receber anamnese e exame físico completos. Também são exigidos exames neurológicos especiais para identificar os quatro componentes da síndrome:

Agnosia digital: Os olhos do paciente devem ser cobertos e solicita-se que estique os dedos. Em seguida, o examinador toca levemente um dos dedos do paciente, que deve identificá-lo logo após. Inicialmente, deve-se realizar este exame com o paciente de olhos abertos, para eliminar falta de compreensão e desentendimento. Também deve-se verificar déficit sensitivo tátil antes de realizá-lo. Um mínimo de 20% de falso reconhecimento deve ocorrer para considerar o teste positivo para agnosia digital. Para Rusconi, E. (2018), testes não verbais também devem ser usados para discriminar a anomia para dedos de agnosia digital do seguinte modo: toca-se o(s) dedo(s) do paciente em dois pontos diferentes ao mesmo tempo. A seguir, com os olhos vendados, o paciente deve responder se o toque ocorreu no “mesmo dedo” ou em “dedos diferentes”. Outra alternativa que pode ser realizada é o toque de um dos dedos da mão do paciente com olhos vendados e a solicitação para que mova o dedo homólogo contralateral. Espera-se que o paciente obtenha bons resultados em tarefas análogas com outras partes do corpo, com exceção dos dedos dos pés.

Desorientação direita-esquerda: um cartão deve ser entregue ao paciente com instruções como “coloque a mão esquerda na orelha direita”. Caso o paciente seja incapaz de ler, instruções semelhantes são dadas verbalmente. Comandos em dois estágios, como os descritos, sensibilizam o exame.

Agrafia: é mostrado ao paciente um relógio, que deve então escrever o nome do objeto sem dizê-lo inicialmente. Então é apresentada a palavra “sete”, que o paciente deve ler e dizê-la. Depois, deve-se pedir ao paciente para que leia a frase “Ele gritou o aviso”, explicá-la e escrevê-la. A agrafia de Gerstmann parece limitada à caligrafia e não é acompanhada de apraxia construcional e apraxia de membros. Além disso, nenhum dos casos puros mostra alexia ou dificuldades de nomeação. Quando a escrita solicitada envolve rotinas automáticas (como escrever a assinatura), o déficit não é manifestado. (Rusconi, E., 2018)

Discalculia: É entregue ao paciente um cartão com uma operação matemática “85-27”, que deve escrevê-la e calculá-la. Então é solicitado que realize uma multiplicação em sua cabeça, sem dizê-la ou escrevê-la.

3 | COMENTÁRIOS FINAIS

A paciente do caso ora relatado, de 87 anos, hipertensa, portadora de gamopatia monoclonal de significado indeterminado e traço falcêmico, apresentou de maneira súbita confusão mental, agitação psicomotora e sensação de que suas mãos e pés estavam

sumindo. Deu entrada no setor de emergência de Hospital Regional de sua cidade, onde constatou-se confusão mental, fluência preservada e jargonofasia. Tomografia computadorizada de crânio normal e exames laboratoriais sem alterações. Pontuação na escala NIHSS 6.

Após cerca de 48h, realizou-se ressonância nuclear magnética de crânio evidenciando lesão isquêmica aguda em região parieto-temporal esquerda com focos de transformação hemorrágica centrais. Ecocardiograma transtorácico mostrou leve aumento de átrio esquerdo (4,4cm). Angiorressonância indicou falha de enchimento de M3. Evoluiu com melhora da confusão mental e estabilidade hemodinâmica, recebendo alta hospitalar com afasia sensitiva e prescrição de AAS e estatina.

Em acompanhamento ambulatorial, já em uso de apixabana, venlafaxina e fonoterapia sete meses após alta, paciente mantém alexia, agrafia, acalculia, agnosia digital, confusão direita-esquerda e labilidade emocional, confirmando o diagnóstico de Síndrome de Gerstmann.

REFERÊNCIAS

1. Ando Y, Sawada M, Morita M, Kawamura M, Nakano I. **[Síndrome de Gerstmann Incompleta com um infarto cerebral não giro frontal médio esquerdo]**. Rinsho Shinkeigaku. Conjunto de 2009; 49 (9): 560-5.
2. Ardila A. **A proposed reinterpretation of Gerstmann's syndrome**. Arch Clin Neuropsychol. 2014 Dec;29(8):828-33.
3. Ehrlé N, Maarouf A, Chaunu MP, Sabbagh-Peignot S, Bakchine S. **[Acquired and developmental Gerstmann syndrome. Illustration from a patient with multiple sclerosis]**. Rev. Neurol. (Paris). 2012 Nov;168(11):852-60.
4. Goethals M, Santens P. **Posterior cortical atrophy. Two case reports and a review of the literature**. Clin Neurol Neurosurg. 2001 Jul;103(2):115-9.
5. Jeong YH, Kim JY, Koo YM, Choi JW, Whang K, Hu C, Cho SM. **Endovascular Treatment of Giant Serpentine Aneurysm of the Middle Cerebral Artery**. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. 2016 Sep;18(3):264-270.
6. João E, Rafael B, Raquel M, Marcelo L. Transient Gerstmann syndrome as manifestation of stroke: Case report and brief literature review. Dement. neuropsychol. vol.11 no.2 São Paulo Apr./June 2017 <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-020013>
7. Kleinschmidt A, Rusconi E. **Gerstmann meets Geschwind: a crossing (or kissing) variant of a subcortical disconnection syndrome?** Neuroscientist. 2011 Dec;17(6):633-44.
8. Kurata A, Oka H, Ohmomo T, Ozawa H, Suzuki S, Fujii K, Kan S, Miyasaka Y, Arai H. **Successful stent placement for cervical artery dissection associated with the Ehlers-Danlos syndrome. Case report and review of the literature**. J. Neurosurg. 2003 Dec;99(6):1077-81.
9. Maeshima S, Okumura Y, Nakai K, Itakura T, Komai N. **Gerstmann's syndrome associated with chronic subdural haematoma: a case report**. Brain Inj. 1998 Aug;12(8):697-701.

10. Mayer E, Martory M-D, Pegna AJ, Landis T, Delavelle J, Annoni J-M. **Apure case of Gerstmann syndrome with a subangular lesion.** Brain 1999;122: 1107–20.
11. Rusconi, E. (2018). **Gerstmann syndrome: historic and current perspectives.** The Parietal Lobe, 395–411. doi:10.1016/b978-0-444-63622-5.00020-6
12. Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment.** Intern. Med. 2016;55(12):1631-5.
13. Shimotake A, Fujita Y, Ikeda A, Tomimoto H, Takahashi J, Takahashi R. **[Ictal Gerstmann's syndrome in a patient with symptomatic parietal lobe epilepsy].** Rinsho Shinkeigaku. 2008 Mar;48(3):208-10.
14. Tusha O, Steup A, Smely C, Lange KW. **Toe agnosia in Gerstmann syndrome.** J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1997 Sep;63(3):399-403.

PANORAMA DAS PESQUISAS BRASILEIRAS SOBRE AS MAIS RELEVANTES DOENÇAS NEUROLÓGICAS EM HUMANOS: UMA ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA NA BASE SCOPUS

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 25/06/2020

Renato Moran Ramos

Graduado em medicina veterinária pela UFPR.

Residência em cirurgia pela Universidade de Uberaba. Especialista em cirurgia veterinária pelo CBCAV. Mestre e doutor em ciência animal pela UENF.

<http://lattes.cnpq.br/4006895926789984>

Érica Vanessa Brum Lobo da Gama

Graduada em odontologia pela Universidade de Cuiabá. Especialista em endodontia pela Universidade Estácio de Sá. Cirurgiã-Dentista da Santa Casa de Misericórdia de Campos. <http://lattes.cnpq.br/2858863561478922>

Renato Faria da Gama

Graduado em medicina pela UERJ. Residência médica em neurologia pela UEL. Mestre em saúde coletiva pela UERJ. Aluno de doutorado em cognição e linguagem pela UENF. Docente do curso de especialização em neurologia da IPEMED – Afya. <http://lattes.cnpq.br/8938024624105880>

RESUMO: A bibliometria é uma ferramenta útil para uma observação panorâmica das pesquisas sobre determinado assunto. Sua aplicação prévia à elaboração de um estudo previne que se deixe de apreciar autores e periódicos de maior impacto sobre um tema, equívoco frequente quando se realiza diretamente uma pesquisa bibliográfica, que apresenta trabalhos produzidos por grandes autoridades e pequenos sobrevoos científicos em condições de igualdade. Os autores apresentam uma descrição bibliométrica dos dez pesquisadores mais relevantes da pesquisa neurológica brasileira, bem como seus grupos de colaboração, suas afiliações, veículos preferenciais de publicação e agência de fomento. Pesquisas sobre epilepsia e demências estão entre os principais temas estudados por neurologistas brasileiros. O eixo Sul-Sudeste concentra o maior número de pesquisadores de ponta em neurologia no Brasil. Nenhuma mulher está entre os 10 principais cientistas identificados.

PALAVRAS-CHAVE: Bibliometria, neurologia, Brasil, sistemas de crédito e avaliação de pesquisadores.

LANDSCAPE OF BRAZILIAN RESEARCH ABOUT THE MOST RELEVANT NEUROLOGIC DISEASES IN HUMAN: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS AT SCOPUS DATABASE

ABSTRACT: Bibliometrics is a useful tool for a panoramic observation of research on a given subject. Its application prior to the elaboration of a study prevents the author and journals of greater impact on a topic from being overlooked, a frequent mistake when directly conducting a bibliographic research, which presents works produced by great authorities and small scientific flyovers under equal conditions. The authors present a bibliometric description of the ten most relevant researchers in Brazilian neurological research, as well as their collaboration groups, their affiliations, preferred vehicles of publication and funding agency. Research on epilepsy and dementias are among the main topics studied by Brazilian neurologists. The South-Southeast axis concentrates the largest number of leading researchers in neurology in Brazil. No woman is among the top 10 scientists identified.

KEYWORDS: Bibliometrics, neurology, Brazil, researcher performance evaluation systems.

1 | CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Algumas doenças neurológicas produzem elevado impacto social e econômico devido a sua elevada prevalência (GBD, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). A pesquisa bibliométrica é um recurso que permite analisar o perfil dos pesquisadores, das instituições e das agências de fomento envolvidas com a investigação de categorias patológicas e especialidades médicas (THOMPSON; WALKER, 2015). Neste trabalho, os autores avaliaram o perfil dos dez pesquisadores que mais produzem trabalhos científicos sobre neurologia humana, as instituições às quais estão vinculados e as agências de fomento relacionadas ao seu trabalho, propondo uma observação especial acerca do impacto destas pesquisas sobre as patologias neurológicas de maior repercussão sobre a população brasileira.

2 | METODOLOGIA

Nos dias um e dois de novembro de 2019, foi realizada pesquisa bibliométrica na base Scopus®, utilizando os termos “*neglected diseases*”, “*stroke*”, “*dementia*”, “*epilepsy*”, “*multiple sclerosis*”, “*meningitis*”, “*headache*”, “*Parkinson’s disease*” e “*nervous system cancers*” restringindo os resultados aos trabalhos feitos no Brasil em humanos. Diante dos resultados preliminares que apontavam para os dez autores com maior volume numérico de publicações, foi ampliada a investigação à base Google Scholar® e à Plataforma Lattes®, a fim de compreender melhor suas linhas de pesquisa, rede de colaboração e impacto de suas produções acadêmicas sobre as doenças neurológicas de maior repercussão na população brasileira.

3 | RESULTADOS

A busca resultou num total de 29.775 trabalhos. O primeiro artigo disponível nesta base foi publicado em 1970 pelo grupo paranaense composto por Newton Freire Maia e colaboradores no periódico *The Lancet*. A curva de produção científica brasileira ganhou crescimento substancial a partir de então, sendo alcançados valores superiores a 300/ano em 2000, por fim, alcançando a marca de 2722 no ano de 2018 (figura 1).

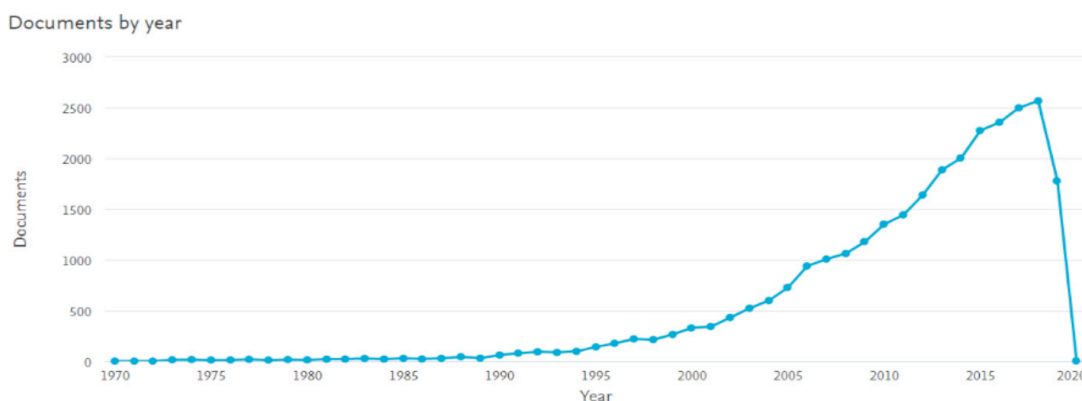


Figura 1 – Curva de produção científica brasileira

Fonte: Base Scopus®

3.1 O perfil dos pesquisadores com maior produção na base Scopus®

A produção global dos pesquisadores que mais produziram trabalhos científicos sobre as patologias neurológicas e doenças negligenciadas citadas estão relacionados na figura 2 e terão suas biografias científicas descritas em seguida.

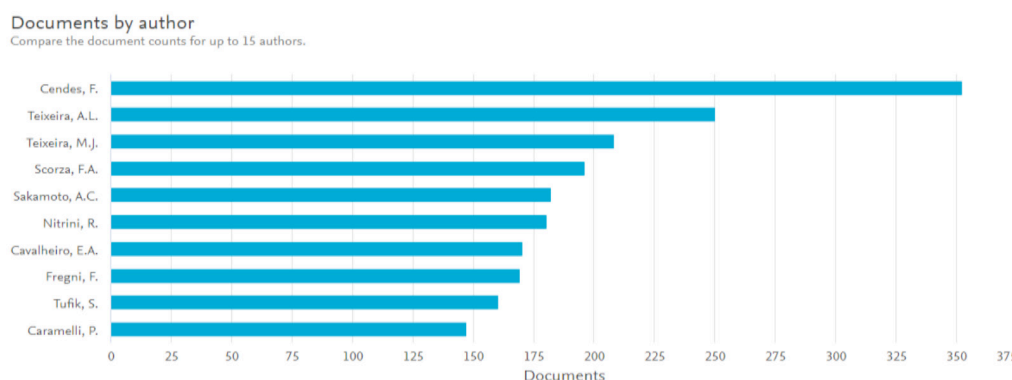


Figura 2 - Produção global dos pesquisadores com maior volume de publicações


Fonte: Base Scopus®

3.2 Análise individual do perfil dos autores com maior volume de publicações

3.2.1 Fernando Cendes

O pesquisador que mais tem contribuído com a produção brasileira é Fernando Cendes, cujo resumo profissional e produção científica geral são descritos no quadro abaixo:

Fernando Cendes



Professor Titular do Departamento de Neurologia da UNICAMP. Graduado em medicina pela Universidade Federal de Goiás (1985), fez residência médica em neurologia na Universidade Estadual de Campinas, Unicamp (1989), especialização em neurofisiologia clínica na Universidade McGill - Montreal Neurological Institute and Hospital, Canadá (1989), especialização em epileptologia e post doctoral research fellowship na Universidade McGill ? Hospital e Instituto Neurológico de Montreal (1991-1996), doutorado em neurociência na Universidade McGill ? Departamento de Neurologia e Neurocirurgia (1993-1997) e livre-docência na Universidade Estadual de Campinas - Unicamp (2004). Em 1997 ingressou como médico e docente na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. É professor visitante da Universidade McGill, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia (desde 1997) e um dos coordenadores da área de saúde da FAPESP (2007-). Foi presidente da Liga Brasileira de Epilepsia (2006-2008), secretário da Subcomissão de Neuroimagem da Liga Internacional Contra a Epilepsia [ILAE] (2005-2009), Chair da Diagnostic commission da ILAE (2009-2013), coordenador da Subcomissão de Pós-Graduação do curso de Fisiopatologia Médica da FCM-UNICAMP (2006-2010), chefe do Departamento de Neurologia da FCM-Unicamp (2002-2006) e Coordenador da Câmara de Pesquisa da FCM-UNICAMP (2008-2014). Publicou 509 artigos completos em periódicos especializados (429 no Pubmed), 76 capítulos de livros e 6 livros. Orientou 25 dissertações de mestrado, 45 teses de doutorado, 20 pós-doutorados, além de ter orientado 57 trabalhos de iniciação científica. Atualmente orienta 2 dissertações de Mestrado, 9 teses de Doutorado, 4 Pós-Doutorados e 6 Iniciações Científicas. É membro de corpo editorial dos jornais científicos internacionais Neurology; Epilepsy Research; Arquivos de Neuropsiquiatria; e Editor Associado do jornal Epilepsia e Specialty Chief Editor do Frontiers of Neurology ? Epilepsy. É membro titular da Academia Brasileira de Ciências, da Academia Brasileira de Neurologia, da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica e da Sociedade Brasileira de Neuroradiologia Diagnóstica e Terapêutica. É membro associado da American Academy of Neurology e da American Epilepsy Society. É bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1A. Tem experiência na área de Medicina-Neurologia, com ênfase em epileptologia e Neuroimagem, atuando principalmente nos seguintes temas: epilepsy, seizures, magnetic resonance imaging, electroencephalography e fMRI.

Quadro 1 – Perfil acadêmico de Fernando Cendes

Fonte: Plataforma Lattes.

Segundo a base Google Scholar®, seus principais coautores são Iscia Lopes-Cendes, Li Li Min e Clarissa Lin Yasuda. Seu trabalho de maior impacto foi o artigo “*The Clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE Diagnostic Methods Commission 1*”, publicado em 2011 na revista *Epilepsia*, tendo sido citado até a data da pesquisa por 1.174 autores. (GOOGLE SCHOLAR, 2019).

Participa com 491 publicações indexadas na base Scopus® até a data da pesquisa. A base Scopus® informa a ocorrência de 15.333 citações e trabalhos com total de 1.220 coautores. Seu h-index é 61.

3.2.2 Antônio Lúcio Teixeira

O segundo autor em volume de publicação segundo os critérios da pesquisa foi Antônio Lúcio Teixeira, cujo *Curriculum Lattes* não foi encontrado. A base Google Scholar® não disponibiliza sua rede de colaboradores frequentes. Seu trabalho de maior impacto foi “*Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder*”, publicado em 2011 no *Journal of Psychiatric Research*, citado por 238 outros autores (GOOGLE SCHOLAR, 2019).


O volume de citações de seus trabalhos permanece em ascensão, tendo alcançado

a marca de 1.490 citações em 2018. Teixeira foi citado 10.956 vezes, trabalhou com 1.788 coautores e tem *h*-index de 48.

3.2.3 Manoel Jacobsen Teixeira

Em terceiro lugar, é apresentado Manoel Jacobsen Teixeira. A análise do *Curriculum Lattes* do pesquisador informa dados adicionais aos disponibilizados na plataforma Lattes, conforme quadro abaixo:

Manoel Jacobsen Teixeira



Possui graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (1972), mestrado em Medicina-Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (1984) e doutorado em Neurologia pela Universidade de São Paulo (1990). Atualmente é professor titular da Universidade de São Paulo, Diretor da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo desde 2004 e da Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Neurocirurgia e atua principalmente nos seguintes temas: dor, dor aguda, dor crônica, dor neuropática e síndrome dolorosa miofascial, cirurgia para movimentos anormais, espasticidade, doenças da coluna vertebral e tumores do sistema nervoso.

Quadro 2 – Perfil acadêmico de Manoel Jacobsen Teixeira

Fonte: Plataforma Lattes®


Segundo a base Google Scholar®, seu trabalho com maior índice de citações foi “*Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation*”, publicado no *European Heart Journal* em 1998 e citado por 413 outros pesquisadores. (GOOGLE SCHOLAR, 2019).

Segundo a base Scopus®, Jacobsen contribuiu ao todo com 555 publicações, tendo sido citado por 5.193 outros autores. O volume de citação de seus trabalhos continua em ascensão, tendo alcançado a marca de 780 no ano de 2018. Seu *h*-index é de 34 e tem 1.103 coautores catalogados.

3.2.4 Fúlvio Alexandre Scorza

O quarto pesquisador identificado com maior impacto foi Fúlvio Alexandre Scorza, cujo perfil acadêmico e produção são apresentados no quadro a seguir:

Fúlvio Alexandre Scorza



FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO: Neurofisiologista, Pesquisador 1 do CNPq, Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (1996), Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (2001), Pós-Doutorado na Harvard Medical School (2001-2003) no Departamento de Neurologia (Brain Plasticity and Epilepsy Program). ATUAÇÃO PROFISSIONAL: Vice Diretor da Escola Paulista de Medicina, Professor Associado do Departamento de Neurologia/Neurocirurgia da EPM/UNIFESP, Professor do Programa de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociência da EPM/UNIFESP, Membro do Conselho do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da EPM/UNIFESP, Membro do Conselho do Programa de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociência da EPM/UNIFESP, Professor do Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da Universidade Federal de São João Del Rei, Membro da Comissão de Epidemiologia (Força-Tarefa/Mortalidade) da International League Against Epilepsy (ILAE), EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL: Morte súbita nas epilepsias (SUDEP) e Neuroproteção (ômega-3 e sistema nervoso central).

Quadro 3 – Fulvio Alexandre Scorza

Fonte: Plataforma Lattes®


Scorza desenvolve pesquisas relacionadas à epilepsia, além de temas relacionados à neurogenética (fonte: Curriculum Lattes do pesquisador).

Fúlvio Scorza tem 343 documentos catalogados na Base Scopus®, tendo sido citado por 3.196 outros pesquisadores. Suas citações têm oscilado numa tendência mais amena de desaceleração. Seu *h*-index é 31 e tem 365 coautores catalogados.

3.2.5 Americo Ceiki Sakamoto

Na quinta posição está Americo Ceiki Sakamoto, cujo perfil acadêmico e produção são apresentados no quadro a seguir:

Americo Ceiki Sakamoto



Formado em MEDICINA pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP (1975), Residência Médica em NEUROLOGIA (1976-1977) e NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA (1978) no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). DOUTORADO em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP (1985), PÓS-DOUTORADO na CLEVELAND CLINIC FOUNDATION, Section of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, Cleveland, EUA (1988-1990), PÓS-DOUTORADO no EPILEPSY CENTER BETHEL, Bielefeld, Alemanha (1990-1992). Atualmente é PROFESSOR TITULAR do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP Instalou o CIREP - Centro de Cirurgia de Epilepsia do HCRP, sendo atualmente o seu Diretor (1994-presente). Participou da criação da UNIPETE - Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, tendo sido o seu Co-Coordenador (2000-2009). Participa do quadro de Orientadores dos Programas de Pós-Graduação em NEUROLOGIA E NEUROCIÊNCIAS (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto) e NEUROCIÊNCIAS (Escola Paulista de Medicina). Ex-Presidente da LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA e SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA.

Quadro 4 – Perfil acadêmico de Americo Ceiki Sakamoto

Fonte: Plataforma Lattes®


Sakamoto tem cadastradas na Plataforma Lattes® linhas de pesquisa atuais em epileptologia e neurofisiologia clínica. Segundo a base Google Scholar®, seu trabalho de maior impacto foi “*Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus*”, publicado em 2003 no periódico *Seizure* e citado por 120 outros autores. Sua rede de colaboradores frequentes não é apresentada nesta base (GOOGLE SCHOLAR, 2019).

Na base Scopus®, Sakamoto tem 222 trabalhos catalogados e é citado por 4.202 outros autores. Seu *h*-index é 35 e tem 474 coautores catalogados.

3.2.6 Ricardo Nitrini

Na sexta classificação se encontra Ricardo Nitrini, cujo perfil acadêmico e produção são apresentados no quadro a seguir:

Ricardo Nitrini



Ricardo Nitrini, médico neurologista, formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 1971, foi residente e preceptor de residentes de Neurologia do Hospital das Clínicas da FMUSP de 1972 a 1976 e tem sua vida acadêmica estreitamente ligada a esta instituição. Desde o início do curso médico teve grande interesse pelas então denominadas Atividades Nervosas Superiores, mas a dissertação de Mestrado e a tese de Doutorado foram sobre Neurosífilis, enquanto as publicações na área de maior interesse limitavam-se a poucos artigos e capítulos de livros com preocupação didática ou de revisão da literatura. Somente a partir do final da década de 1980 quando criou o Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da FMUSP passou a dedicar-se mais intensamente a esta área. Com estudos realizados neste Grupo, obteve o título de Livre-Docente em 1993. Suas pesquisas concentram-se sobre a epidemiologia clínica das demências, com estudos sobre métodos diagnósticos baseados em instrumentos neuropsicológicos, questionários e métodos de neuroimagem e também em investigações epidemiológicas populacionais. Atua também em pesquisas sobre as doenças causadas por príons, em associação com o Instituto Ludwig de Pesquisas. Em 1997, idealizou juntamente com o Professor Paulo Caramelli a I Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas, que se caracteriza pela necessidade de submeter um resumo para poder participar e que tem se repetido bianualmente, com número crescente de participantes. Em 2003, criou o Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos do Hospital das Clínicas da FMUSP, em associação com os professores Wilson Jacob Filho, do Serviço de Geriatria e Cássio Machado de Campos Bottino, do Departamento de Psiquiatria da mesma instituição e nesta unidade multidisciplinar realiza também pesquisas e atividades de formação especializada de clínicos e pesquisadores. Com a constituição do Banco de Encéfalos do Laboratório de Envelhecimento Cerebral da FMUSP, passou a integrar grupo também multidisciplinar de pesquisas em neuropatologia de demências. Além das atividades de pesquisa tem se dedicado ao ensino de Neurologia e Neuropsicologia com a editoração de livros didáticos para cursos de graduação, organização de cursos de educação continuada com a publicação da série bienal de livros denominada "Condições em Neurologia" que se iniciou em 1989, redação de capítulos de livros, e participação em aulas e conferências em cursos de graduação, pós-graduação, simpósios e congressos nacionais e internacionais. É coordenador do Curso de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade de São Paulo. Faz parte do corpo editorial de periódicos nacionais e internacionais e é o editor-chefe de *Dementia & Neuropsychologia*, órgão oficial do Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia e da Associação Brasileira de Neuropsiquiatria Geriátrica. Desde fevereiro de 2012 é professor titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Quadro 5 – Perfil acadêmico de Ricardo Nitrini

Fonte: Plataforma Lattes®

Na plataforma Lattes®, tem catalogado um projeto de pesquisa atual, que se refere ao uso do anticorpo monoclonal *Solanezumab* no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer.


Na base Google Scholar®, a produção mais relevante de Nitrini foi “Sugestões para o uso de minixame do estado mental no Brasil”, publicado em 2003, citado por 1698 outros autores. Sua rede de colaboradores frequentes não é apresentada (GOOGLE SCHOLAR, 2019).

Na base Scopus®, o pesquisador tem catalogados 305 documentos, com 4.335 citações. A curva de citações deste pesquisador se mantém em franca ascensão, tendo saltado de 465 citações em 2017 para 554 citações em 2018. Seu *h-index* é 31 e tem 659 coautores catalogados.

3.2.7 Esper Abrão Cavalheiro

Na sétima posição está Esper Abrão Cavalheiro, cujo perfil acadêmico e produção são apresentados no quadro a seguir:

Esper Abrao Cavalheiro



ESPER ABRAO CAVALHEIRO, MÉDICO, É PROFESSOR TITULAR DO DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA E NEUROCIQUIRIA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO. É MEMBRO TITULAR DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS, DA INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, DO INTERNATIONAL BUREAU OF EPILEPSY. FOI PRESIDENTE DO CNPQ E SECRETÁRIO DE POLÍTICAS E PROGRAMAS DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. FOI PRESIDENTE DO FORUM DE PRÓ-REITORES DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO, COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA E NEUROCIÊNCIA DA UNIFESP E VICE-PRESIDENTE DA ACADEMIA DE CIÊNCIAS DO ESTADO DE SÃO PAULO. DESENVOLVE PESQUISAS EM NEUROCIÊNCIAS COM FOCO NOS MECANISMOS SUBJACENTES AOS PRINCIPAIS DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS, ÁREA EM QUE PUBLICOU MAIS DE 420 ARTIGOS EM PERIÓDICOS ESPECIALIZADOS. POSSUI 20 CAPÍTULOS DE LIVROS E 5 LIVROS PUBLICADOS. ORIENTOU 32 DISSERTAÇÕES DE Mestrado e 35 TESES DE DOUTORADO NAS ÁREAS DE MEDICINA E FISIOLÓGIA. RECEBEU 8 PRÊMIOS E/OU HOMENAGENS, ENTRE OS QUAIS DESTACAM-SE A GRã-CRUZ DA ORDEM DO MÉRITO CIENTÍFICO NACIONAL E O TÍTULO DE COMENDADOR DA ORDEM DO RIO BRANCO. ATUOU COMO ASSESSOR DO CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS EM CIÊNCIA TECNOLOGIA E INOVAÇÃO ONDE LIDEROU ESTUDOS DE PROSPECÇÃO ESTRATÉGICA EM VÁRIAS ÁREAS DO CONHECIMENTO. ENTRE 2010 E 2015 FOI PRESIDENTE DO CONSELHO CIENTÍFICO DO INSTITUTO APAE DE SÃO PAULO. EM 2013 ASSUMIU A PRÓ-REITORIA DE PLANEJAMENTO DA UNIFESP, CARGO QUE EXERCEU ATÉ ABRIL DE 2017. É MEMBRO DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO DO CNPEM E MEMBRO DO CONSELHO SUPERIOR DA FUNDAÇÃO PÉTER MURÁNYI. ASSUMIU A PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DA UNIFESP EM MAIO 2017. APÓS SUA APOSENTADORIA NA UNIFESP (setembro 2018), ASSUMIU CARGO DE PESQUISADOR DO CNPEM EM CAMPINAS.

Quadro 6 – Perfil acadêmico de Esper Abrao Cavalheiro

Fonte: Plataforma Lattes®

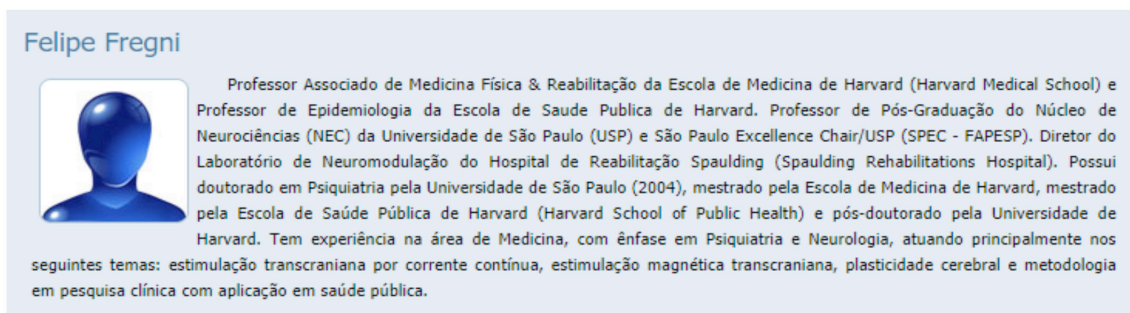
Na Plataforma Lattes®, Esper Cavalheiro tem linhas de pesquisa ativas em epilepsia e estudos fisiopatológicos relacionados às grandes síndromes neurológicas.

A base Google Scholar® apresenta como sua principal produção o documento “*Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats*”, publicado no periódico *Epilepsy Research* em 1999. Sua rede de colaboradores frequentes inclui Fulvio Alexandre Scorza, Ricardo Mario Arida, Maria da Graça Maffah Mazzacoratti e Carla Scorza (GOOGLE SCHOLAR, 2019).


A base Scopus®, na data desta pesquisa, tinha sido citado por 12.083 outros pesquisadores. Seu *h-index* é 49 e tem 789 coautores catalogados.

3.2.8 Felipe Fregni

Felipe Fregni é o oitavo na análise bibliométrica Scopus®. Dentre os avaliados neste trabalho, é o único que atualmente está vinculado a uma instituição estrangeira. Sua trajetória e produção acadêmica geral são apresentadas no quadro abaixo:



Felipe Fregni



Professor Associado de Medicina Física & Reabilitação da Escola de Medicina de Harvard (Harvard Medical School) e Professor de Epidemiologia da Escola de Saúde Pública de Harvard. Professor de Pós-Graduação do Núcleo de Neurociências (NEC) da Universidade de São Paulo (USP) e São Paulo Excellence Chair/USP (SPEC - FAPESP). Diretor do Laboratório de Neuromodulação do Hospital de Reabilitação Spaulding (Spaulding Rehabilitation Hospital). Possui doutorado em Psiquiatria pela Universidade de São Paulo (2004), mestrado pela Escola de Medicina de Harvard, mestrado pela Escola de Saúde Pública de Harvard (Harvard School of Public Health) e pós-doutorado pela Universidade de Harvard. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Psiquiatria e Neurologia, atuando principalmente nos seguintes temas: estimulação transcraniana por corrente contínua, estimulação magnética transcraniana, plasticidade cerebral e metodologia em pesquisa clínica com aplicação em saúde pública.

Quadro 7 – Perfil acadêmico de Felipe Fregni

Fonte: Plataforma Lattes®


A análise da Plataforma Lattes® informa que Fregni tem atuação na interface entre neurologia e psiquiatria. Sua principal produção, segundo a base Google Scholar®, foi “*Transcranial direct current stimulation: state of art 2008*”, publicado no mesmo ano no periódico *Brain Stimulation*, que foi citada por 2.079 outros autores. A base não apresenta sua rede habitual de colaboradores (GOOGLE SCHOLAR, 2019).

Na base Scopus®, conta com 528 documentos, tendo sido citado por 30.422 outros autores, estando classificado com o maior *h-index* dentre todos os avaliados na pesquisa: 85. Mantém nos últimos 3 anos um patamar aproximado de pouco mais de 3.600 citações ao ano. Tem 1.433 coautores catalogados.

3.2.9 Sérgio Tufik

O nono pesquisador identificado na pesquisa foi Sérgio Tufik. Seu perfil e resumo da produção são apresentados abaixo, segundo informações da Plataforma Lattes®:

Sergio Tufik



É graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (1972), Mestre em Fisiologia pela Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto (1976) e Doutor em Psicofarmacologia pela Escola Paulista de Medicina (1978). Professor Titular do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo. É Diretor do Instituto do Sono. Ocupa também o cargo de assessor científico da FAPESP e da CAPES. Preside a Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa - AFIP e é membro, entre outras, da Associação Brasileira de Sono, Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento, Federação Latino-americana de Sociedades de Sono, American Association of Sleep Medicine, Sleep Research Society, World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine, World Association of Sleep Medicine, European Sleep Research Societies e American Association of Clinical Chemistry. Membro do Conselho Editorial dos periódicos Sleep Medicine, Sleep Medicine Reviews, Sleep Science, Journal of Dentistry & Oral Disorders, é parecerista dos periódicos Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Sleep, Psychopharmacology, Life Sciences, European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience entre outras.

Quadro 8 – Perfil acadêmico de Sérgio Tufik

Fonte: Plataforma Lattes®.


Tufik não tem projetos ativos na Plataforma Lattes® e todos os seus projetos tinham como objetivo a pesquisa do sono e sua relação com a memória hipocampo-dependente. Segundo a base Google Scholar®, sua mais relevante produção foi o artigo “*The metabolic consequences of sleep deprivation*”, publicado em 2007 no periódico *Sleep Medicine Reviews*, citado por 1.192 outros pesquisadores. A base não disponibiliza sua rede de colaboradores (GOOGLE SCHOLAR, 2019).

Na base Scopus®, Tufik tem 1.030 documentos catalogados, com 23.436 citações. Seu *h-index* é 63 e tem 1.703 coautores catalogados.

3.2.10 Paulo Caramelli

Em décima posição, se encontra Paulo Caramelli. Seu perfil acadêmico e resumo da produção, segundo critérios da Plataforma Lattes®, podem ser observados abaixo:

Paulo Caramelli



Possui graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo-USP (1987) e residência médica em Neurologia pelo Hospital das Clínicas da mesma instituição (1988-1991). Bolsista do CNPq (modalidade doutorado sanduíche) de 1992 a 1994 na Universidade de Montréal, Canadá. Em 1997 concluiu o doutorado em Medicina (área de concentração em Neurologia) pela Faculdade de Medicina da USP. Atualmente, é professor titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG (aprovado em concurso público de provas e títulos em julho de 2012) e coordenador do Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento desta instituição. Foi coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG de 2012 a 2018. Orientador permanente dos programas de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG (avaliação CAPES = 5), de Neurociências da UFMG (avaliação CAPES = 5) e de Neurociência Translacional (programa interinstitucional), além de orientador específico do programa de pós-graduação em Neurologia da Faculdade de Medicina da USP (avaliação CAPES = 6). Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq. Pesquisador do Instituto Nacional de Neurociência Translacional (INCT do CNPq). Faz parte do corpo de consultores da CAPES, CNPq e FAPESP. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia e membro honorário estrangeiro da Sociedade Francesa de Neurologia. Foi presidente do XXVII Congresso Brasileiro de Neurologia, realizado em Belo Horizonte (MG), em agosto de 2016. Membro do Grupo de Trabalho em Transtornos Neurocognitivos da Organização Mundial da Saúde para revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID-11) entre 2011 e 2017, atuando como coordenador do grupo de 2014 a 2017. Membro do Conselho Consultivo da Sociedade Internacional para o Avanço da Pesquisa e do Tratamento da Doença de Alzheimer (ISTAART). Editor-chefe do periódico científico Arquivos de Neuro-Psiquiatria. Editor associado dos periódicos American Journal of Neurodegenerative Disease, eNeurologicalSci e Journal of Alzheimers Disease. Tem experiência na área de Neurologia, com linhas de pesquisa nas subáreas de Neurologia Cognitiva e do Comportamento e de Neuropsiquiatria Geriátrica, com ênfase em estudos sobre envelhecimento cerebral, comprometimento cognitivo e demências. Orientou 30 alunos de iniciação científica, 18 alunos de Mestrado, 21 alunos de Doutorado e duas alunas de pós-doutorado. Atualmente orienta dois alunos de iniciação científica, dois alunos de Mestrado, sete alunos de Doutorado (dois como co-orientador) e uma aluna de pós-doutorado. Publicou 270 artigos científicos na íntegra, dos quais 229 em periódicos científicos indexados na base de dados MEDLINE, 72 capítulos de livro e editou 6 livros. Seus artigos publicados e indexados na base de dados ISI-Web of Science receberam 3.355 citações (índice H = 27), 4.429 citações na base de dados SCOPUS (índice H = 30) e 11.814 citações no Google Acadêmico (índice H = 51).

Quadro 9 – Perfil Acadêmico de Paulo Caramelli

Fonte: Plataforma Lattes®.

De acordo com a Plataforma Lattes®, este pesquisador desenvolve pesquisas na área de cognição.

Segundo a base Google Scholar®, o mais relevante trabalho de Caramelli coincide com o de Ricardo Nitrini, principal coautor nos trabalhos (GOOGLE SCHOLAR, 2019).

Na base Scopus®, Caramelli tem 226 artigos publicados, sendo citado por 4.475 outros pesquisadores. Sua curva de citações com ápice de 474 no ano de 2018, o que lhe assegura um *h*-index de 30. Tem 691 coautores catalogados.

3.3 O perfil dos periódicos

Entre os anos de 1970 e 2000 é observada a absoluta predominância de dois periódicos; a saber, Arquivos de Neuropsiquiatria e Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Após um ápice em 2007, com 136 artigos publicados em Arquivos de Neuropsiquiatria, este volume passou a apresentar declínio, concomitantemente ao surgimento das publicações no *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* e no *Epilepsy and Behavior*. A partir de 2008, o volume de publicações em todos estes periódicos iniciou um ciclo de declínio, especialmente percebido em Arquivos de Neuropsiquiatria, simultaneamente à ascensão gradual do volume publicado em *Plos One*.

3.4 . O perfil das vinculações institucionais

Os resultados obtidos demonstram a participação de instituições distintas das que participam os principais pesquisadores identificados. Nele surgem instituições como Universidade Federal do Rio de Janeiro e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que não apresentam representantes entre os dez pesquisadores que mais publicam na base pesquisada. Este fenômeno se explica pelo fato de estas universidades, produzirem volume relevante de pesquisa distribuída entre diferentes pesquisadores, bem como ao fato de haver grupos nas instituições que não agem em sistema de colaboração.

3.5 A forma de disponibilização dos documentos científicos

A estratégia predominante de compartilhamento dos resultados das pesquisas neurológicas em humanos foi a redação de artigos originais, que gerou um percentual de 76,6% da produção científica. Em segundo lugar estão os artigos de revisão, que deram origem a 16,3% do volume total. Apesar de notória a publicação de livros por parte destes autores, nenhum deles foi indexado pela base Scopus® e apenas 0,3% da produção se fez na forma de capítulo de livros.

3.6 . Participação das agências de fomento

A principal agência de financiamento dos trabalhos de brasileiros sobre neurologia humana foi o CNPq, que patrocinou 2.832 pesquisas. Em segundo lugar se encontra a CAPES, que contribuiu em 978 trabalhos. Estas duas foram seguidas pela FAPESP,

FAPEMIG e FAPERJ, respectivamente. Instituições estrangeiras sediadas nos Estados Unidos, Líbano, Canadá e Austrália, tendo esta última agência contribuído com número de publicações semelhante ao feito pela FAPERGS.

4 | DISCUSSÃO

A bibliometria consiste em técnica quantitativa e estatística da medição dos índices de produção e disseminação do conhecimento científico (FONSECA, 1986). A partir destas análises iniciais e do avanço da tecnologia computacional, pesquisadores têm desenvolvido plataformas que permitem categorizar os assuntos dos textos científicos e agrupá-los por assunto através de ferramentas que analisam palavras-chave. Para Thompson e Walker (2015), a bibliometria é ferramenta útil para pesquisar e compilar os dados referentes à produção científica de um indivíduo, departamento ou instituição acadêmica, sendo capaz de produzir indicadores como o *h*-index, que expressa a relação entre o volume de publicações e o volume de citações, atribuindo um escore mais elevado àqueles autores cujos trabalhos são mais citados – uma análise bastante fidedigna para evidenciar indivíduos que mantêm compromisso principal com a relevância de suas publicações, muito além da mera quantidade delas. No trabalho em questão, é possível identificar diversos aspectos da produção científica a respeito da produção acadêmica dos principais autores de neurologia humana do Brasil. O primeiro deles é a ausência de mulheres neste grupo. Como curiosidade, os autores avançaram na pesquisa além da metodologia proposta em busca de quem seriam as mulheres que mais publicam dentro dos critérios estabelecidos e foram encontradas, em 11º lugar, a professora Elza Macia Vargas Yacubuan, com apenas dois artigos a menos que o 10º colocado; em 14ª posição a Professora Yara Dadalti Fragoso e, na 15ª, a Professora Marilisa Mantovani Guerreiro.

A segunda percepção se refere à distribuição geográfica dos principais autores. Sete deles atuam no Estado de São Paulo, apenas dois no Estado de Minas Gerais e um nos Estados Unidos. Apesar de haver menção institucional de universidades no Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, estas instituições distribuem mais seus volumes de publicação entre diferentes autores, que acabam por perder em volume quantitativo por trabalharem em grupos dispersos.

A terceira observação se refere à forma como os principais autores se associam numa grande rede de autores e coautores. Esta associação por vezes se manifesta entre grupos que atuam em regiões distintas a respeito de um tema comum, como claramente se verifica nas publicações de Nitrini e Caramelli, os quais potencializam seu volume de produção e se agregam mutuamente na qualidade de informação gerada.

Sobre a rede de colaboradores e coautorias, percebe-se que é frequente a associação entre os produtores de volume relevante de publicações científicas na área, como se observa entre os principais autores da área de demências. Além disso, a análise das

linhas de pesquisa individual demonstra que esta associação nem sempre se restringe aos mesmos temas, sendo encontrada a associação de pesquisadores em áreas distintas como sono e epilepsia.

No que concerne às vinculações institucionais, a totalidade dos pesquisadores em destaque atua em universidades de alta relevância no cenário nacional e no exterior. Ao se avaliar o perfil individual, percebe-se que 90% são egressos também destas mesmas gigantes da ciência nacional e boa parte passou por períodos de complementação acadêmica no exterior.

Um fator importante se refere às linhas de pesquisa desenvolvidas por cada um destes expoentes. Há claro predomínio na pesquisa sobre epilepsia quando comparada às demais categorias neurológicas. Depois destes, a presença das pesquisas sobre demências e outras variáveis ligadas à cognição humana. Nenhum dos dez desenvolve atualmente pesquisas sobre doenças cerebrovasculares, neuroinfecção, doença de Parkinson, cefaleias, neoplasias do sistema nervoso ou doenças desmielinizantes, todas incluídas como doenças que causam maior impacto na carga de adoecimento neurológico mundial pela OMS.

A análise dos trabalhos de maior impacto dos 10 pesquisadores permite concluir que três deles obtiveram este resultado com documentos de validação de escalas estrangeiras para a língua portuguesa (sendo que dois autores compartilham um mesmo artigo neste status). Este fato demonstra a relevância deste tipo de publicação, tanto para aprimorar a qualidade de vida da população brasileira quanto para produzir um incremento no *h*-index dos autores envolvidos. Sobre este índice de qualidade, vale destacar que o pesquisador com mais alto score é um psiquiatra mais jovem que a média dos demais e atua num dos maiores centros de neurociência aplicada do mundo. Pelo fato de estar em realidade tão distinta dos demais, pouco se pode afirmar avaliando seu desempenho e linhas de pesquisa.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa está de acordo com a Lei de Lotka, que afirma que um número pequeno de autores e coautores está ligado ao maior volume de publicações no campo científico. A formação de grupos multicêntricos de pesquisa por meio da integração entre neurologistas distribuídos nos diversos Estados da Federação e os pesquisadores já estabelecidos em grandes centros e instituições tradicionais de pesquisa no Brasil é uma forma simples de potencializar a produção científica sobre doenças neurológicas em humanos. Merece mais atenção por parte das agências de fomento a alocação de recursos para pesquisas direcionadas a doenças neurológicas altamente graves e prevalentes, como as cerebrovasculares e as neuroinfecções, que não foram identificadas entre os principais

produtores de trabalhos científicos da neurologia brasileira. O estímulo aos estágios no exterior podem ser ferramentas úteis para capacitar mais neurologistas a desenvolver a neurociência aplicada no país. Atenção especial deve ser dada ao aprimoramento metodológico das pesquisas em curso, a fim de aumentar a relevância das informações produzidas. A bibliometria é um recurso útil para análise dos resultados obtidos pelos pesquisadores em diversas áreas do conhecimento humano. Este trabalho foi capaz de sugerir adequações ao modelo de associação de pesquisadores, instituições e verbas de fomento.

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, C. A. Bibliometria: evolução histórica e questões atuais. **Em Questão**, Porto Alegre, v. 12, n. 1, p. 11-32, jan./jun., 2006. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/EmQuestao/article/view/16/5>. Acesso em: 01/11/2019.
2. FONSECA, E.N. (org). **Bibliometria: teoria e prática**. São Paulo: Cultrix, Ed. da USP, 1986.
3. GBD, 2015. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet Neurol**, Reino Unido, n. 16, p. 877-897, sep. 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanneur/PIIS1474-4422\(17\)30299-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanneur/PIIS1474-4422(17)30299-5.pdf). Acesso em: 01/11/2019.
4. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Americo Ceiki Sakamoto. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0,5&q=author:%22americo+ceiki+sakamoto%22. Acesso em: 01/11/2019.
5. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Antônio Lúcio Teixeira. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/citations?hl=pt-BR&user=VwDeqJ4AAAAJ>. Acesso em: 01/11/2019.
6. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Esper Abrão Cavalheiro. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?start=0&q=author:%22esper+abr%C3%A3o+cavalheiro%22&hl=pt-BR&as_sdt=0,5. Acesso em: 01/11/2019.
7. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Felipe Fregni. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/citations?user=SlvwagYAAAAJ&hl=pt-BR&oi=ao>. Acesso em: 01/11/2019.
8. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Fernando Cendes. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/citations?user=K7JgGRQAAAAJ&hl=pt-BR&oi=ao>. Acesso em: 01/11/2019.
9. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Manoel Jacobsen Teixeira. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/citations?hl=pt-BR&user=UGbVXDcAAAAJ>. Acesso em: 01/11/2019.
10. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Paulo Caramelli. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/citations?user=OjmmWNoAAAAJ&hl=pt-BR&oi=ao>. Acesso em: 01/11/2019.
11. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Ricardo Nitri. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/citations?user=oYGhFVsAAAAJ&hl=pt-BR&oi=ao>. Acesso em: 01/11/2019.
12. GOOGLE SCHOLAR. [S. l.], 2019. Perfil de Sérgio Tufik. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/citations?user=Cup35-EAAAAJ&hl=pt-BR&oi=ao>. Acesso em: 01/11/2019.

13. THOMPSON, D. F.; WALKER, C. K. A Descriptive and Historical Review of Bibliometrics with Applications to Medical Sciences. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [s. l.], v. 35, p. 551-559, jun. 2015. DOI: 10.1002/phar.1586. Disponível em:

14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Neurological disorders: public health challenges**. Geneva: WHO Press, 2006. 232 p. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/neurology/neurological_disorders_report_web.pdf. Acesso em: 01/11/2019.

EFEITO DA DUPLA TAREFA NA MARCHA DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 07/07/2020

Regiane Luz Carvalho

Centro Universitário das Faculdades Associadas
de Ensino (UNIFAE)
São João da Boa Vista – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/7045301513594911>

Luciana Auxiliadora de Paula Vasconcelos

Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Campus Poços de Caldas-MG
<http://lattes.cnpq.br/6604415685816747>

Giovana Gabrielly Alves Granito Botura

Centro Universitário das Faculdades Associadas
de Ensino (UNIFAE)
São João da Boa Vista – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9503291092056708>

Tatiane Cristina Felix

Centro Universitário das Faculdades Associadas
de Ensino (UNIFAE)
São João da Boa Vista – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9270429044833953>

RESUMO: INTRODUÇÃO. Indivíduos com síndrome de Down apresentam alterações cognitivas, físicas, motoras e funcionais que comprometem seu controle postural e mobilidade. Considerando este comprometimento a associação de uma tarefa secundária (DT) durante a marcha (que requer complexo processamento sensório motor) pode ter um grande impacto e interferir na mobilidade. OBJETIVO. Avaliar o efeito da dupla tarefa motora e cognitiva na velocidade da marcha de indivíduos com síndrome de Down. METODOLOGIA. Participaram deste estudo 9 adultos com síndrome de Down (GSD) $28,11 \pm 12,52$ anos e 9 adultos controle (GC) $28,77 \pm 11,87$ anos. A velocidade da marcha foi coletada durante a execução de 3 tarefas (1-marcha simples; 2-dupla tarefa motora de segurar um copo de água, 3-dupla tarefa cognitiva (nomear animais). RESULTADO: Houve redução significativa na velocidade da marcha do GSD entre a tarefa simples (1,7m/s), motora (0,97m/s) e cognitiva (0,66m/s). Já para o GC só houve diferença significativa na tarefa cognitiva (1,31m/s). CONCLUSÃO: O grupo SD foi mais lento em relação ao GC em todas as situações. A associação de uma tarefa motora e cognitiva impactou de forma diferente os grupos sendo que o GSD teve seu desempenho

mais prejudicado. Esta importante redução na performance deve ser considerada para que estratégias de dupla tarefa sejam pensadas em programas de reabilitação.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Down, dupla tarefa, marcha

DUAL TASK EFFECT ON GAIT OF INDIVIDUALS WITH DOWN SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION. Individuals with Down syndrome have cognitive, physical, motor and functional deficits that compromise their postural control and mobility. Considering this deficits, the association of a secondary task (TD) during gait (which requires complex sensory motor processing) can have a great impact and interfere with mobility. OBJECTIVE: To assess the effect of dual motor and cognitive tasks on gait speed in individuals with Down syndrome. METHODOLOGY Nine adults with Down syndrome (GSD) 28.11 ± 12.52 years and 9 control adults (CG) 28.77 ± 11.87 years participated in this study. Gait speed was collected during the execution of 3 tasks (1 - single gait; 2 - motor dual task holding a glass of water; 3 - cognitive dual task of naming animals). RESULT: There was a significant reduction in GSD gait speed between the simple (1.7m/ s), motor (0.97m/s) and cognitive (0.66m/s) tasks. For the CG, there was only a significant difference in the cognitive task (1.31m/s). CONCLUSION: The SD group was slower than the CG in all situations. The association of a motor and cognitive task had a different impact on the groups, and the GSD had its performance more impaired. This important reduction in performance must be considered and dual task strategies can be considered in rehabilitation programs.

KEYWORDS: Down syndrome, dual task, gait

1 | INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a condição genética mais comum e afeta cerca de 1 em cada 700 recém-nascidos (PARKER, 2010).

Embora as características dos indivíduos com SD sejam mais comumente associadas a problemas cognitivos, alterações igualmente importantes são observadas nos domínios físicos, motores e funcionais (BEQAJ et al., 2018). São frequentemente descritos como descoordenados e apresentam vários comportamentos atípicos no controle postural (MAÏANO et al., 2018). Normalmente, eles levam mais tempo para iniciar e concluir uma tarefa motora e têm dificuldade em manter o equilíbrio (CAPIO et al., 2018).

As crianças com SD apresentam atraso na aquisição dos principais marcos motores, como controle do tronco, postura ereta e marcha (PORTARO et al. 2019; STEINGASS et al. 2011).

Adultos com SD apresentam maior velocidade de oscilação postural do que indivíduos controle durante a manutenção da postura e adotam diferentes padrões de ajustes posturais (ZAGO et al 2020). Eles reagem especificamente usando um padrão generalizado de co-contração. Esta ativação simultânea de agonista e antagonista (co-

contração) tem sido descrita também durante reações pré programadas, postura estática e caminhada sobre esteira (BEERSE, et al., 2018).

São caracterizados pela presença de hipotonia muscular, frouxidão ligamentar, instabilidade da articulação do quadril, joelho e controle postural comprometido (CORSI et al. 2019).

Considerando o comprometimento de controle postural descrito nestes indivíduos a associação de uma tarefa secundária durante a marcha (que requer complexo processamento sensório motor) pode impactar de forma importante a performance até mesmo inviabilizando a execução de uma das tarefas.

A utilização de tarefas duplas que são distrações cognitivas e sensoriais têm ganho destaque no cenário científico nos últimos anos com estudos explorando seus efeitos na estabilidade postural

Segundo CARUS et al. (2019) no cotidiano as pessoas frequentemente tendem a realizar suas tarefas motoras combinadas com uma tarefa cognitiva ou sensitiva. Essa dupla-tarefa reduz a atenção na tarefa motora principal, aumentando potencialmente o risco de queda. Estas distrações têm sido denominadas de dupla tarefa e envolvem a realização de uma atividade principal desenvolvida simultaneamente a uma atividade secundária.

Tarefas cognitivas e posturais requerem mecanismos cognitivos comuns, resultando em conflitos quando as duas tarefas são executadas simultaneamente (PENA et al., 2019). A presença de disfunções neuromotoras, como as observadas em indivíduos com SD, pode prejudicar o processo de coordenação necessário para executar tarefas duplas. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos de dupla tarefa na velocidade da marcha de indivíduos com síndrome de Down.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de estudo quantitativo de delineamento transversal com amostra de conveniência constituída por adultos com síndrome de Down (GSD) e indivíduos típicos pareados por sexo e idade (GC) residentes na comunidade de São João da Boa Vista. Os adultos típicos foram selecionados a partir de busca ativa na universidade. Os indivíduos com síndrome de Down foram recrutados na APAE (Associação de Pais e Amigos de Excepcionais) Todos indivíduos e seus representantes legais foram informados dos objetivos e procedimentos do estudo e foram solicitados a assinarem um Termo de Consentimento aprovado pelo comitê de ética em pesquisa: CAAE 22337519.2.0000.5382

Foram considerados critérios de inclusão: serem capazes de deambular seis metros de forma independente, compreenderem os comandos solicitados. Foram considerados critérios de exclusão: presença de déficits de mobilidade e dificuldade de compreensão para realização das tarefas solicitadas.

Os indivíduos com SD elegíveis foram avaliados em um único momento durante visita agendada pelos pesquisadores na APAE. O protocolo completo de avaliação da pesquisa durou aproximadamente 1 hora e 30 minutos. Inicialmente foi realizada a coleta de dados antropométricos e clínicos, como pressão arterial, frequência cardíaca, estatura, peso, número de comorbidades, utilização de medicamentos e comprimento dos membros inferiores. Para a realização do teste foi solicitado que o paciente deambulasse 10 metros. Foi mensurado o tempo, em segundos, entre o segundo e o oitavo metro, já que os dois primeiros metros (período de aceleração) e os dois últimos (período de desaceleração) não foram incluídos no cálculo (MARTINEZ et al., 2016). O valor da velocidade foi obtido pela divisão da distância de seis metros pelo tempo em segundos que foi coletado em condição simples de marcha e associado a dupla tarefa motora de segurar um copo de água (T1) e cognitiva de falar nome de animais (T2). A ordem dos testes foi randomizada. O efeito do treino foi minimizado pela realização de duas tarefas de aprendizagem antes da coleta.

O nível de conforto dos participantes foi acompanhado e ao sinal de fadiga um intervalo para descanso foi realizado. Para evitar risco de queda durante a avaliação o pesquisador permaneceu ao lado dos indivíduos com SD durante todo tempo.

Os instrumentos utilizados durante a avaliação foram esfigmomanômetro, estetoscópio, balança digital, cadeira sem braço (45 cm de altura), cronômetro, fita adesiva, trena (para demarcar a distância de 3m).

Análise Estatística.

A análise dos dados apropriou-se da estatística descritiva. Para as variáveis quantitativas, as medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão) foram calculadas. Para a velocidade da marcha as diferenças entre o resultado obtido com as duplas tarefas foram testadas com medidas repetidas ANOVA. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

3 | RESULTADOS

Inicialmente foram recrutados 20 indivíduos com SD para avaliação inicial. Destes, 11 foram excluídos, 5 por apresentarem alterações de mobilidade, 2 por não entregarem a autorização dos pais e 4 por não conseguirem compreender as instruções. Participaram 9 adultos com SD $28,11 \pm 12,52$ anos e 9 adultos controle $28,77 \pm 11,87$ anos. O perfil da amostra está disposto na Tabela 1.

O valor médio obtido entre os grupos indica que não houve diferença entre idade, peso e IMC mas que houve diferença em relação a altura e comprimento dos membros inferiores. Este achado está de acordo com MAIANO et al (2018) que observaram baixa estatura e redução do tamanho dos ossos longos como características de indivíduos com

síndrome de Down.

Características	GC (n = 9)	DS (n = 9)	Valor p
Gênero	5 M, 4H	5 M, 4 H	-
Idade (anos)	28,77 ± 11,87	28,11 ± 12,52	0,45
Altura (cm)	1,71 ± 0,13	1,49 ± 0,14	0,004*
CM (cm)	93,33 ± 6,67	78,33 ± 9,94	0,001*
Peso (kg)	81,18 ± 18,74	89,4 ± 22,16	0,30
IMC	28,02 ± 5,63	40,67 ± 27,71	0,08

Tabela 1. Perfil demográfico

GC Grupo Controle, GE Grupo Experimental, M: Mulheres; H: Homens; CM comprimento da perna, IMC: Índice de Massa Corporal; Kg: Quilogramas; p*: Teste T

Houve diferença no desempenho entre os grupos em todas as tarefas; marcha simples $p=0,0015$, associada a dupla tarefa motora (T1) $p= 0,002$ e a dupla tarefa cognitiva (T2) $p=0,003$.

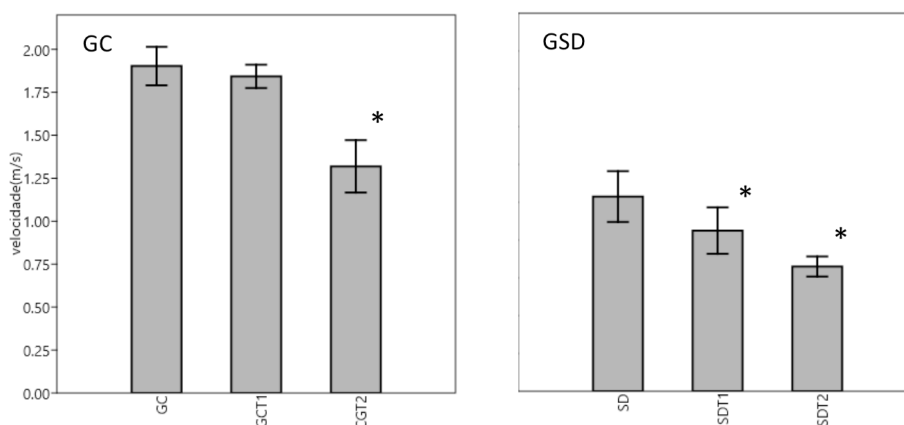


Figura 1. Efeito da dupla tarefa na velocidade da marcha

Média e desvio padrão da velocidade da marcha (metros/segundos) durante a tarefa simples, T1 associada a dupla tarefa motora e T2 associada a dupla tarefa cognitiva do grupo controle (GC) e síndrome de Down (SD). * $p < 0,05$

Para o GC apenas a dupla tarefa cognitiva (T2) de nomear nome de animais (T2) interferiu negativamente na velocidade da marcha $p=0,04$. A redução decorrente da associação da dupla tarefa motora T1 não foi significativa $p=0,08$ (Figura 1)

Já para o GSD a velocidade da marcha foi afetada tanto pela dupla tarefa motora (T1) $p=0,00$ quanto pela dupla tarefa cognitiva (T2) $p=0,00$

4 | DISCUSSÃO

De acordo com nossos resultados, adultos com síndrome de Down mostraram menor velocidade da marcha em relação ao grupo controle em todas as condições estudadas. Em relação a tarefa simples de caminhar sem associação a dupla tarefa nossos resultados replicam dados bem consolidados na literatura. De acordo com BERSE et al., (2019) indivíduos com SD se movem mais lentamente porque eles utilizam as informações de feedback para realizar seus ajustes posturais tendo dificuldade em utilizar os ajustes antecipatórios o que impacta negativamente o seu desempenho. Resultados semelhantes foram observados por RIGOLD et al.,(2011) que descreveram redução da velocidade da marcha em relação do GC embora não tenham observado diferença em relação ao comprimento normalizado do passo. BELLUSCIO et al., (2019) observaram redução da simetria e velocidade da marcha em adolescentes com SD. Segundo SMITH et al., (2010) a redução da velocidade da marcha pode ser uma estratégia para aumentar a estabilidade.

Embora em condição simples os indivíduos com SD tenham sido mais lentos que o GC a velocidade encontrada de 1,7 m/s, foi superior à velocidade normativa preferencial no solo, em torno de 1,04 m/s (SMITH et al., 2012). Esse resultado sugere que o grupo SD compreendeu as instruções para concluir a tarefa e as executou dentro do tempo esperado.

Apesar das alterações de marcha e controle postural serem amplamente descritos na literatura, raros são os estudos que avaliam o efeito da associação de uma tarefa secundária na velocidade da marcha. Encontramos apenas um estudo avaliando o efeito da associação de uma DT motora na marcha de jovens com SD (HORVAT al., 2013). Os resultados mostraram que seus movimentos foram menos eficientes e funcionais em relação ao grupo controle. Resultados parecidos foram observados aqui, já que os indivíduos com SD foram afetados de forma significativa pela associação da DT motora, diferente do GC que não foi afetado. Além disso a velocidade de 0,97m/s nesta condição ficou abaixo da velocidade normativa de 1,04 (SMITH et al., 2012). A adição de uma tarefa concorrente aumentou a demanda atencional impactando de forma negativa seu desempenho.

A associação da DT cognitiva de nomear nomes de animais impactou ambos os grupos e seu efeito foi mais expressivo em relação a DT motora. Este maior efeito da DT cognitiva em relação a motora também foi observado por HOFHEINZ et al.,(2016) e BARRY et al., (2014). Para eles a DT cognitiva é uma situação mais desafiadora do que a DT motora por representar e se assemelhar mais a tarefas complexas semelhantes a situações de vida cotidiana.

Com associação da DT cognitiva o grupo SD apresentou grande dificuldade na realização da marcha reduzindo muito a sua velocidade. Este fato pode ser explicado visto que as ações motoras resultam da interação entre mecanismos cognitivos, perceptivos,

mecânicos e neurológicos (CAMPBELL, 1994). Portanto, a presença de disfunções neuromotoras, como as observadas em indivíduos com SD pode prejudicar os processos de coordenação central necessário para a execução de duplas tarefas (HORVAT et al., 2013).

Comprometimentos estruturais do cérebro como redução de volume dos lobos frontais, occipitais, temporais, hipocampo, corpo caloso, cerebelo e giro temporal superior (MALAK et al.2015) podem impactar o processamento cognitivo e prejudicar o planejamento e execução de ações motoras voluntárias

Conseqüentemente, essas mudanças estruturais podem comprometer os mecanismos envolvidos na dupla tarefa justificando a grande dificuldade observada na realização desta tarefa.

Considerando a grande demanda de DTs cognitivas e motoras observadas em nosso cotidiano e a dificuldade encontrada por esta população na realização destas tarefas, seria interessante que estas atividades fossem levadas em consideração nos programas de reabilitação enquanto novos estudos sejam realizados para verificar as implicações práticas de seu uso.

5 | CONCLUSÃO:

O grupo SD foi mais lento em relação ao GC em todas as situações. A associação de uma tarefa motora e cognitiva impactou de forma diferente os grupos sendo que o GSD teve seu desempenho mais prejudicado. Esta importante redução na performance deve ser considerada para que estratégias de dupla tarefa sejam pensadas em programas de reabilitação.

REFERÊNCIAS

BARRY E, GALVIN R, KEOGH C, HORGAN F, FAHEY T. **Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis.** BMC Geriatr, vol.14, p. 14, Feb 2014

BEERSE M, WU J. **Vertical stiffness and balance control of two-legged hopping in-place in children with and without Down syndrome.** Gait Posture, vol.63, p. 39-45, Jun 2018

BELLUSCIO V, BERGAMINI E, SALATINO G, MARRO T, GENTILI P, IOSA M, MORELLI D, VANNOZZI G. **Dynamic balance assessment during gait in children with Down and Prader-Willi syndromes using inertial sensors.** Hum Mov Sci., vol.63, p. 53-61, Feb 2019

BEQAJ S, TËRSHNJAKU EET, QOROLLI M, ZIVKOVIC V. **Contribution of Physical and Motor Characteristics to Functional Performance in Children and Adolescents With Down Syndrome: A Preliminary Study.** Med Sci Monit Basic Res., vol.24, p.159-167. Oct 2018

CAMPBELL SK, PALISANO RJ, ORLIN MN. **Physical Therapy for Children: The child's development of functional movement.** Ed.4, p.37-86. Philadelphia: WB Saunders, 1994

- CAPIO CM, MAK TCT, TSE MA, MASTERS RSW. **Fundamental movement skills and balance of children with Down syndrome.** J Intellect Disabil Res., vol.62, p. 225-236 , Mar 2018
- CARUS PT, PRINTES CB, PEREIRA C, VEIGA G, COSTA A, MATEO DC. **Dual task performance and history of falls in community-dwelling older adults.** Exp Gerontol., vol.120, p.35-39, Jun 2019
- CORSI C, CIMOLIN V, CAPODAGLIO P, CONDOLUCI C, GALLI M. **A biomechanical study of gait initiation in Down syndrome.** BMC Neurology, vol.19 p. 66, Apr 2019.
- HOFHEINZ M, MIBS M. **Up and Go Test With a Dual Task for Predicting the Risk of Falls in the Elderly.** Gerontology & Geriatric Medicine, vol.2, p. 1-5, Jan-Dez 2016
- HORVAT M, CROCE R, TOMPOROWSKI P, BARNA MC. **The influence of dual-task conditions on movement in young adults with and without Down syndrome.** Research in Developmental Disabilities, vol.34, p. 3517–3525, Oct 2013
- MAÏANO C, HUE O, TRACEY D, LEPAGE G, MORIN AJS, MOULLEC G. **Static postural control among school-aged youth with Down syndrome: A systematic review.** Gait Posture, vol.62, p. 426-433, May 2018
- MALAK R, KOSTIUKOW A, KRAWCZYK-WASIELEWSKA A, MOJS E, SAMBORSKI W. **Delays in motor development in children with Down syndrome.** Medicine Science Monitor, vol. 21, p. 1904–10, Jul 2015
- MARTINEZ, PRATA B, ET AL. **Segurança e reprodutibilidade do teste Time Up and Go em idosos Hospitalizados.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 22, n. 5, p. 408-11, set-out. 2016.
- PARKER SE, MAI CT, CANFIELD MA, RICKARD R, WANG Y, MEYER RE, ET AL. **Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006.** Birth Defects Res A Clin Mol Teratol., vol. 88, p.1008-16, 2010
- PENA GM, PAVÃO SL, OLIVEIRA MFP, GODOI D, DE CAMPOS AC, ROCHA NACF. **Dual-task effects on postural sway during sit-to-stand movement in children with Down syndrome.** J Intellect Disabil Res., vol.63, p. 576-586, Jun 2019
- PORTARO S, CACCIOLA A, NARO A, CAVALLARO F, GEMELLI G, ALIBERTI B, LUCA R, CALABRÒ RS, MILARDI D. **Can Individuals with Down Syndrome Benefit from Hippotherapy? An Exploratory Study on Gait and Balance.** DEVELOPMENTAL NEUROREHABILITATION, p.1-6, Jul 2019.
- RIGOLDI C, GALLI M, MAINARDI L, CRIVELLINI M, ALBERTIN G. **Postural control in children, teenagers and adults with Down syndrome.** Research in Developmental Disabilities, vol.32, p. 170–175, Jan/Feb 2011
- SMITH BA, KUBO M, ULRICH BD. **Gait parameter adjustments for walking on a treadmill at preferred, slower, and faster speeds in older adults with Down syndrome.** Curr. Gerontol. Geriatr. Res., May 2012
- STEINGASS KJ, CHICOINE B, MCGUIRE D, ROIZEN NJ. **Developmental disabilities grown up: Down syndrome.** J Dev Behav Pediatr, vol 32, p. 548–58, 2011
- ZAGO M, DUARTE NAC, GRECCO LAC, CONDOLUCI C, OLIVEIRA CS, GALLI M. **Gait and postural control patterns and rehabilitation in Down syndrome: a systematic review.** J Phys Ther Sci., vol.32, p. 303-314, Apr 2020

PERCEPÇÃO ACERCA DA RESOLUTIVIDADE DO CAPS II E DO CAPS I NO CONTEXTO DE ALTAMIRA

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 26/04/2020

Renata Cardoso Costa

Graduanda da Universidade Federal do Pará
(UFPA) – Faculdade de Medicina
Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/8650331593903290>

Tamires Castro Chaves

Graduanda da Universidade Federal do Pará
(UFPA) – Faculdade de Medicina
Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/6931903450554822>

Thayse de Oliveira Brito

Graduanda da Universidade Federal do Pará
(UFPA) – Faculdade de Medicina
Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/7975236210370471>

Fernanda Nogueira Valentin Lucianelli

Docente da Universidade Federal do Pará (UFPA)
– Faculdade de Medicina
Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/5323991664296959>

Dalberto Lucianelli Junior

Orientador e Mestrando em Saúde Pública
da Universidade Federal do Pará (UFPA) –
Faculdade de Medicina
Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/8681307207333784>

RESUMO: Os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) são unidades de atendimento de média a alta complexidade que oferecem, nas diferentes modalidades, tratamento e reinserção social de pessoas com transtorno mental grave. O objetivo desse estudo foi descrever um relato de experiência que analisa a resolutividade dos CAPS de Altamira e a capacidade desses em prestar assistência à população de acordo com o preconizado pela Reforma Psiquiátrica. Através de alunos do curso de medicina da Universidade Federal do Pará, foram realizadas visitas ao CAPS II e ao CAPS I por meio de estágio curricular supervisionado. A coleta de dados se iniciou por meio de entrevistas com perguntas estruturadas e abertas aos funcionários das duas instituições. Além disso, foram utilizadas diários de campos, a partir das observações dos próprios alunos, avaliando estrutura física dos CAPS e a qualidade das equipes. A estrutura física do CAPS II atende aos requisitos e a do CAPS I tem suas deficiências devido ao espaço reduzido. As equipes de saúde detêm uma postura adequada, entretanto, a do CAPS I é mais organizada. Os dois centros convivem com o problema da falta de leitos psiquiátricos no município e o fato de a Unidade de Pronto Atendimento (UPA) ser a única retaguada. Também foi percebida a necessidade de

capacitação contínua dos profissionais para a construção de um meio acolhedor, de organizar a rede de atendimento para atender a alta demanda do município e da construção de leitos psiquiátricos. Por fim, observou-se que pouco é feito para prevenir e promover saúde mental no município. Esse trabalho possibilitou a problematização da dinâmica de tratamento e de reinserção social existente em Altamira, e constatou-se uma falta de sintonia entre os dois tipos de CAPS disponíveis no município, um enorme entrave no objetivo comum de melhorar a qualidade da saúde mental dos usuários.

PALAVRAS-CHAVE: Saúde mental, reforma psiquiátrica, resolutividade, cuidado.

PERCEPTION ABOUT RESOLUTENESS OF CAPS II AND CAPS I IN THE CONTEXT OF ALTAMIRA

ABSTRACT: Psychosocial Care Centers (CAPS) are medium to high complexity care units that offer, in different modalities, treatment and social reintegration of people with severe mental disorder. The purpose of this study was to describe an experience report that analyzes the resoluteness of the Altamira CAPS and its ability to provide assistance to the population in accordance with the recommendations of the Psychiatric Reform. Through medical students at the Federal University of Pará, visits were made to CAPS II and CAPS I through supervised curricular internship. Data collection started by interviews with structured questions and open to employees of both institutions. In addition, field diaries were used, based on the observations of the students themselves, assessing the physical structure of the CAPS and the quality of the teams. The physical structure of CAPS II meets the requirements but CAPS I has its deficiencies due to the reduced space. Health teams have an adequate posture, however, CAPS I is more organized. The two centers live with the problem of the lack of psychiatric beds in the municipality and the fact that the Emergency Care Unit (UPA) is the only rearguard. It was also perceived the need for continuous training of professionals to build a welcoming environment, to organize the service network to meet the high demand in the municipality and to build psychiatric beds. Finally, it was observed that little is done to prevent and promote mental health in the municipality. This work made it possible to problematize the dynamics of treatment and social reintegration that exists in Altamira, and there was a lack of harmony between the two types of CAPS available in the municipality, a huge obstacle to the common objective of improving the quality of the users' mental health.

KEYWORDS: Mental health, Psychiatric Reform, resoluteness, care.

1 | INTRODUÇÃO

Os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) são unidades de atendimento de média a alta complexidade que oferecem, nas suas diferentes modalidades, tratamento e reinserção social de pessoas com transtorno mental grave e incessante. Em Altamira, existe o CAPS II, para assistência a todas as faixas etárias e também em casos de

uso de substâncias psicoativas e o CAPS i, para assistência infanto-juvenil. Os centros oferecem um atendimento interdisciplinar, composto por uma equipe multiprofissional que reúne médicos, assistentes sociais, psicólogos, entre outros especialistas, cuja função é promover os processos de reabilitação psicossocial e garantir que os métodos sejam substitutivos ao modelo hospitalocêntrico. (BRASIL, 2004; LEAL e DE ANTONI, 2013).

Contudo, entraves sociais, políticos e estruturais distanciam as práticas institucionalizadas pela Reforma Psiquiátrica da realidade, indicando que sua implantação concreta é decorrente de uma combinação de fatores. Neste sentido, fica clara a importância do vínculo entre os CAPS e a rede de atenção à saúde (Figura 1) atuando nos diferentes níveis de complexidade. (MIELKE et al, 2009; ROTOLI et al, 2019).

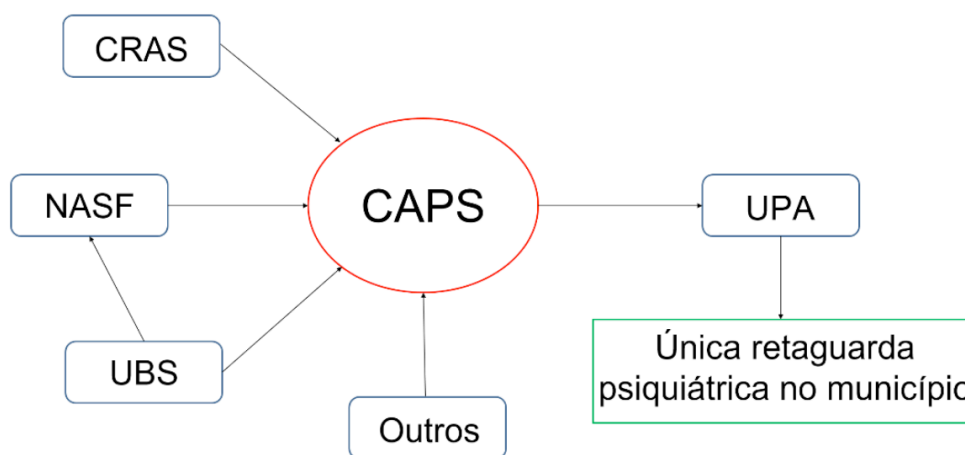


Figura 1: Fluxograma da rede de saúde mental

Fonte: Os autores

2 | OBJETIVO

Descrever um relato de experiência com ênfase em analisar se os CAPS do município de Altamira têm conseguido prestar assistência de acordo com o preconizado pela Reforma Psiquiátrica (Lei nº 10.216/2001).

3 | METODOLOGIA

Através de alunos do segundo semestre do curso de medicina da Universidade Federal do Pará, campus Altamira, foram realizadas visitas ao CAPS II e ao CAPS I por meio de estágio curricular supervisionado. As coletas de dados se deram, inicialmente, por meio de entrevistas, com perguntas estruturadas e abertas, aos funcionários das duas instituições. Além disso, foram utilizadas diários de campos, a partir das observações feitas pelos próprios alunos, avaliando estrutura física dos CAPS e a qualidade das equipes.

4 | RESULTADOS

O CAPS II possui uma boa estrutura para atendimento dos pacientes, entretanto, verifica-se uma ineficiência em se construir um ambiente acolhedor para o bom andamento das atividades. Verificou-se que nem todos os profissionais atuantes tem a habilidade/sensibilidade para trabalhar nesse ponto estratégico da RAPS, pois não há nenhum programa de treinamento ou capacitação. Diferentemente do CAPS I, que conta com um espaço convidativo e uma equipe muito bem articulada, a base de uma assistência humanizada na saúde mental. Foi observada, também, uma grande quantidade de pessoas idosas e poucas pessoas na faixa jovem-adulto no CAPS II, o que nos leva a refletir acerca da necessidade de assistência psicossocial de jovens e adultos. Esse questionamento é pertinente, pois se sabe que a necessidade existe, mas tal problemática possui duas nuances. A primeira está relacionada ao encaminhamento de pacientes provenientes do CAPS I para o CAPS II, dado que a dinâmica de tratamento entre os dois CAPS é diferente, bem como o acompanhamento. Dessa forma, muitas pessoas que saem do centro infantil não conseguem se adaptar ao ambiente adulto, e acabam abandonando o tratamento. A segunda está relacionada com os preconceitos que ainda envolvem os cuidados com a saúde mental, no Brasil. Foi relatado pelo fisioterapeuta do centro II que muitos jovens-adultos possuem vergonha de frequentar o CAPS e de admitir seus problemas psicológicos. Por esse motivo, os profissionais do CAPS I preocupam-se em divulgar seu trabalho, através de palestras e campanhas, como a referente ao combate ao suicídio - Setembro Amarelo, por exemplo. Nesse sentido, a equipe atribui a essas intervenções o aumento pela procura do serviço, com destaque para os casos de autismo, que há seis anos atrás se resumiam a dois pacientes acompanhados pela instituição, e hoje incluem quarenta e sete.

Outra dificuldade percebida foi a deficiência de articulação com as outras portas de entrada do SUS, nos dois CAPS. A única assistência para crises/surtos no município de Altamira é a Unidade de Pronto Atendimento (UPA) e, apesar de a política de saúde mental determinar a existência de leitos psiquiátricos em Hospitais Gerais, essa não é a realidade de Altamira. Por fim, verificou-se uma resolutividade maior dos casos na unidade infantil, já que muitos pacientes recebem alta com condições de se reinserir na sociedade. Por outro lado, os usuários do CAPS II encontram dificuldades em receber alta e o serviço acaba superlotado.

5 | CONCLUSÃO

Este trabalho possibilitou a problematização da dinâmica de tratamento e de reinserção social, principal objetivo da Reforma Psiquiátrica, existente em Altamira, e constatou-se uma falta de sintonia entre os dois tipos de CAPS disponíveis no município,

um enorme entrave no objetivo comum de melhorar a qualidade da saúde mental dos usuários, dado que, possivelmente, o paciente do CAPS I passará a frequentar o CAPS II, ambiente que demonstrou algumas falhas. Para isso, é necessária a construção de um meio acolhedor e isso pode ser alcançado através da capacitação dos profissionais do CAPS II que precisam passar confiança para que o indivíduo adote o tratamento.

Além da integração entre os CAPS, a rede municipal precisa articular suas ações e serviços adequadamente nos diferentes níveis de complexidade, o CAPS como principal gestor da rede de saúde mental precisa agir com resolutividade em prol da demanda de saúde mental de Altamira, organizando os serviços de atenção às pessoas com transtornos mentais. Ao final, entende-se que ambos os CAPS devem continuar atuando na promoção e prevenção da Saúde Mental devido à procura constante por atendimento segundo o relato de profissionais das duas unidades.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. **Saúde mental no SUS: os centros de atenção psicossocial**. Brasília, 2004.

LEAL, B. M.; DE ANTONI, C. **Os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS): estruturação, interdisciplinaridade e intersetorialidade**. Aletheia, Canoas, n. 40, p. 87-101, abr. 2013.

MIELKE, F. B. et al. **O cuidado em saúde mental no CAPS no entendimento dos profissionais**. Ciência saúde coletiva, vol.14, nº1. Rio de Janeiro Jan./Fev. 2009.

ROTOLI, A. et al. **Saúde mental na Atenção Primária: desafios para a resolutividade das ações**. Escola Anna Nery, vol.23, nº 2. Rio de Janeiro, 2019.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE SUBNOTIFICAÇÃO DA HANSENÍASE NO ESTADO DO TOCANTINS

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 12/05/2020

Julia Beatriz Borges Coelho Duarte Feitosa

Universidade Ceuma, Discente curso Medicina,
São Luís – MA

<http://lattes.cnpq.br/6941290098396424>

João Geraldo Borges Coelho Duarte Feitosa

Universidade Ceuma, Discente curso Medicina,
São Luís – MA

<http://lattes.cnpq.br/1895637116166299>

Yasmim Campos Rodrigues

Universidade Federal do Maranhão, Discente
curso Medicina, Pinheiro – MA

<http://lattes.cnpq.br/5188434702477334>

Jessica Fernanda Gomes Rolim

Universidade Ceuma, Discente curso Medicina,
São Luís – MA

<http://lattes.cnpq.br/6977449113530601>

Camila Souza Maluf

Universidade Ceuma, Discente curso Medicina,
São Luís – MA

<http://lattes.cnpq.br/7134387289803412>

Valéria Carvalho Ribeiro

Universidade Ceuma, Discente curso Medicina,
São Luís – MA

<http://lattes.cnpq.br/8731777714027195>

Emille Ananda Lucena Pereira

Universidade Ceuma, Discente curso Medicina,
São Luís – MA

<http://lattes.cnpq.br/3674146539843654>

Ada Cristina Mendes Freitas

Universidade Ceuma, Discente curso Medicina,
São Luís – MA

<http://lattes.cnpq.br/6916147881738463>

Flávia Carneiro Pereira

Universidade Ceuma, Discente curso Medicina,
São Luís – MA

<http://lattes.cnpq.br/1755962587368860>

Anderson Cândido Costa Silva

Centro Universitário de Anápolis, Discente curso
Medicina, Anápolis - GO

<http://lattes.cnpq.br/8868262394659192>

Alisson Cândido Costa Silva

Centro Universitário Unifacisa, Discente curso
Medicina, Campina Grande - PB

<http://lattes.cnpq.br/8777082023230818>

Eliza Maria da Costa Brito Lacerda

Universidade Ceuma, Departamento de medicina,
Laboratório de Neurociências, São Luís - MA

<http://lattes.cnpq.br/0635742053223967>

RESUMO: A hanseníase é uma doença de notificação compulsória, causada pelo *Mycobacterium leprae*, afetando principalmente os nervos periféricos, olhos e pele. A doença atinge pessoas de qualquer sexo ou faixa etária, podendo apresentar evolução lenta e progressiva e, quando não tratada, pode causar deformidades e incapacidades físicas, muitas vezes irreversíveis. O estudo delinea os casos investigados de subnotificação de hanseníase considerando forma clínica e classificação, no estado do Tocantins no ano de 2018. Estudo epidemiológico quantitativo transversal, por meio de base de dados do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde e Departamento de Informática do SUS (DATASUS), selecionado o estado do Tocantins no ano de 2018. As variáveis pesquisadas foram: forma clínica e classificação, sendo excluídos os casos não especificados. Durante o período de 2018, foi registrado um total de 5.292 pacientes com hanseníase, sendo os casos subnotificados 42,25%. A forma clínica Dimorfa apresenta maior taxa de casos ignorados 50,2%, seguida da Indeterminada com 19,7%. As formas clínicas, Virchowiana e Tuberculóide tiveram respectivamente, 18,3% e 11,6% casos ignorados da doença. Dentre os casos subnotificados, os que cursaram com lesão de nervos, apontam para as formas: paucibacilar (menor ou igual a 5 nervos afetados) 96% e multibacilar (maior que 5 nervos afetados) 3,9%. Apesar de ser uma doença de notificação compulsória, trata-se de um problema de saúde pública no Brasil. O diagnóstico é realizado essencialmente nos Serviços de Atenção Básica, portanto faz-se necessária a ampliação de ações esclarecedoras por parte da equipe de saúde, apontando para a prevenção e sinais clínicos da hanseníase a fim de se obter um diagnóstico precoce e melhor prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Hanseníase; Subnotificação; Epidemiologia

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF LEPROSY'S UNDERREPORTING IN THE STATE OF TOCANTINS

ABSTRACT: Leprosy is a compulsive notifiable disease, caused by *Mycobacterium leprae*, affecting mainly the peripheral nerves, eyes and skin. The disease affects people of any sex or age group, advancing slowly and progressively and, when untreated, can cause deformities and often irreversible physical disabilities. The study outlines the cases of leprosy underreporting investigated in 2018, in the state of Tocantins, considering clinical form and classification. A cross-sectional quantitative epidemiological study, using the database of the National System of Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health and the SUS Department of Informatics (DATASUS), selected the state of Tocantins in 2018. The variables surveyed were: clinical form and classification. During the year of 2018, a total of 5,292 patients with leprosy were recorded, with cases under-reported being 42.25%, unspecified cases are excluded. The dysmorph clinical form presents higher rate of ignored cases (50.2%), followed by Indeterminate with 19.7%. The clinical forms, Virchowian and Tuberculoid, had respectively 18.3% and 11.6% ignored cases of the disease. Among the underreported cases, those with nerve damage, the forms were: 96% paucibacillary (less than or equal to 5 affected nerves)

and 3.9% multibacillary (more than 5 affected nerves). Although it is a compulsory notification disease, it is a public health problem in Brazil. The diagnosis is essentially made in the Basic Health Services, so it is important for the health team to broaden the scope of enlightening actions, pointing to the prevention and clinical signs of leprosy in order to obtain an early diagnosis and better prognosis.

KEYWORDS: Leprosy; Underreporting; Epidemiology

1 | INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma doença infectocontagiosa, que apresenta como agente etiológico o *Mycobacterium leprae*. Este, foi descrito em 1873 pelo norueguês Amauer Hansen, assim ele foi chamado de Bacilo de Hansen. É um bacilo Álcool Ácido Resistente (BAAR), é um endoparasita obrigatório que se caracteriza-se por ser muito infeccioso e pouco patológico, tendo como clínica o acometimento da pele e dos nervos. (Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, et al, 2015). É uma doença caracterizada por ser predominante na região tropical do Brasil de fácil transmissibilidade, em que, atinge principalmente em populações socioeconomicamente baixas e marginalizadas, tornando-a um grave problema de saúde pública (MONTEIRO et al, 2016).

Um dos fatores preocupantes da Hanseníase é o seu grande potencial de incapacitação, na qual, o *Mycobacterium leprae* penetra nas células nervosas, não gerando somente lesões de pele, mas, sim lesões sistêmicas (SALES; MARTINS; AMARAL, 2018).

Hanseníase é um problema de saúde global. Nos anos 90, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou metas para “eliminar” essa situação até os anos 2000, e notou-se uma diminuição considerada da incidência de novos pacientes (Wkly Epidemiol Rec 2012). No entanto, o Brasil apresenta números elevados de detecção de novos casos e , devido a isto, o aumento da prevalência, como nos anos de 2016 e 2017 que saiu de 25.218 para 26.875 novos pacientes. (FERREIRA, A. F., 2019)

A prevalência de hanseníase apresenta coeficientes elevados nas regiões norte, nordeste e Centro-oeste, sendo os dois primeiros responsáveis por aproximadamente 50% dos casos registrados no país, o destacando os estados do Tocantins, Maranhão, Rondônia e Pará. (FERREIRA, A. F., 2019)

O Tocantins é considerado um estado de hiperendêmico, pois, segundo o Ministério da Saúde os números de casos novos são maiores do que 40 pessoas por 100 mil habitantes, deixando-o em segundo lugar no *ranking* dos estados brasileiros (MONTEIRO et al, 2016).

A OMS institui como hanseníase, a presença de 1 ou mais das seguintes alterações: lesões na pele com alterações de sensibilidade, presença de espessamento neural e/ou baciloscopia positiva. A primeira sensibilidade comprometida na hanseníase é a térmica, em seguida a dolorosa e posteriormente a tátil. Os principais nervos neurais acometidos

são face, trigêmeo e fácil; nos superiores ulnar e mediano; nos inferiores o fibular comum e o tibial posterior. Diante da suspeita de hanseníase, deve realizar-se uma anamnese completa, com história clínica e epidemiológica, e avaliação dermatoneurológica detalhadas. (BARBIERI; COSTA; LÁZARI, 2017)

O tratamento da Hanseníase adotado pela OMS e preconizado pelo Ministério da Saúde é a polioquimioterapia (PQT), que consiste no uso de pelo menos duas drogas incluindo a rifampicina, que é bactericida, e a dapsona e/ou a clofazimina. O esquema terapêutico é administrado ambulatoriamente, com doses diárias autoadministradas em domicílio e mensais supervisionadas na unidade básica de saúde, conforme a classificação do paciente em paucibacilar e multibacilar. (BARBIERI; COSTA; LÁZARI, 2017)

O controle epidemiológico a partir do diagnóstico e tratamento rápido e eficazes, além da vacinação (BCG) visa atingir a meta de menos de 1 caso para cada 10.000, fazendo com que a hanseníase deixe de ser um problema de saúde pública no Brasil. (BARBIERI; COSTA; LÁZARI, 2017)

2 | OBJETIVOS

Delinear os casos subnotificados de hanseníase no estado no Tocantins no ano de 2018 a partir da forma clínica e classificação, para ampliar a investigação diagnóstica da doença.

3 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, com abordagem quantitativa, baseado em análise retrospectiva, que considerou como variáveis a forma clínica e classificação da Hanseníase, excluindo os casos não especificados. Foram analisados dados do estado do Tocantins no período de 2018.

Os dados obtidos nesta pesquisa foram coletados no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), um banco de dados que exhibe informações que contribuem para análises objetivas dos agravos de maior prevalência e auxilia na formulação de programas de ação em saúde.

4 | RESULTADOS

Durante o período de 2018, foi registrado um total de 5292 casos de hanseníase no estado do Tocantins. Os casos subnotificados dessa doença correspondem a 2236 e equivalem a 42,25% do total, conforme representado nos gráficos 1 e 2.

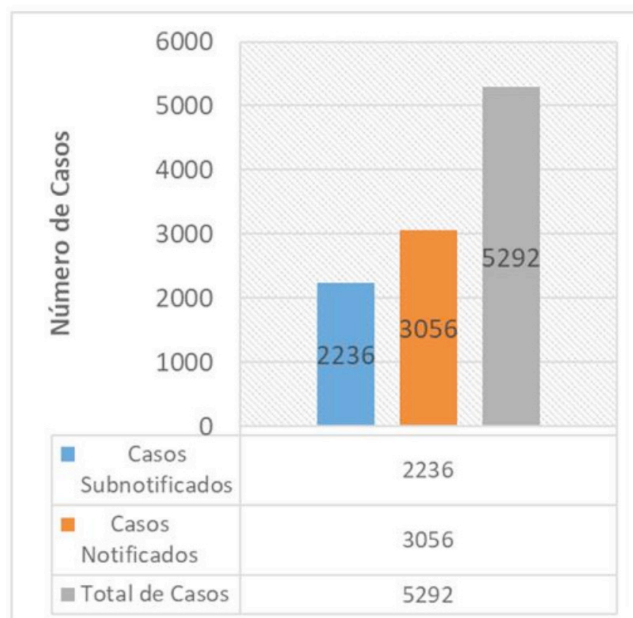


Gráfico 1. Número de casos notificados e subnotificados de hanseníase em Tocantins no ano de 2018.

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

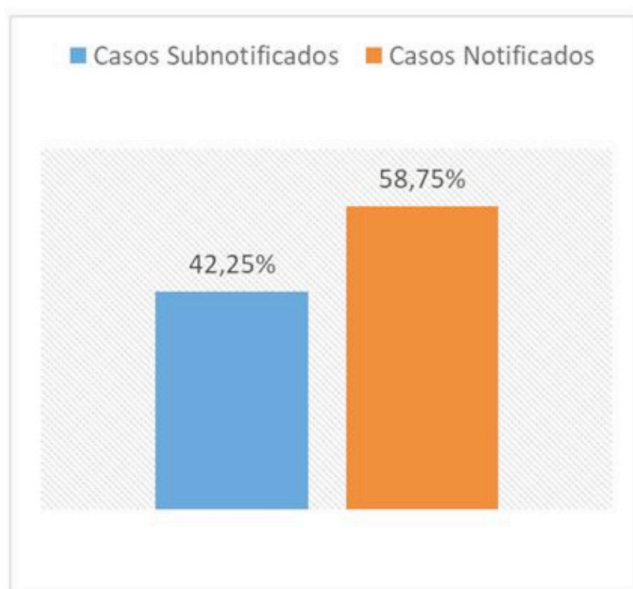


Gráfico 2. Porcentagem de casos notificados e subnotificados de hanseníase em Tocantins no ano de 2018.

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

No que concerne ao número de casos subnotificados por forma clínica da doença, no mesmo período em Tocantins, foram registradas: a forma clínica Dimorfa como a de maior subnotificação de casos, apresentando um total de 1123 casos ignorados, o equivalente a 50,2% das subnotificações. Na sequência a forma Indeterminada apresentou 442 casos subnotificados (19,7%), a Virchowiana obteve 410 casos subnotificados (18,3%) e a Tuberculóide 261 casos subnotificados (11,6%). As distribuições absolutas e percentuais de subnotificação entre as formas clínicas estão demonstradas nos gráficos 3 e 4.

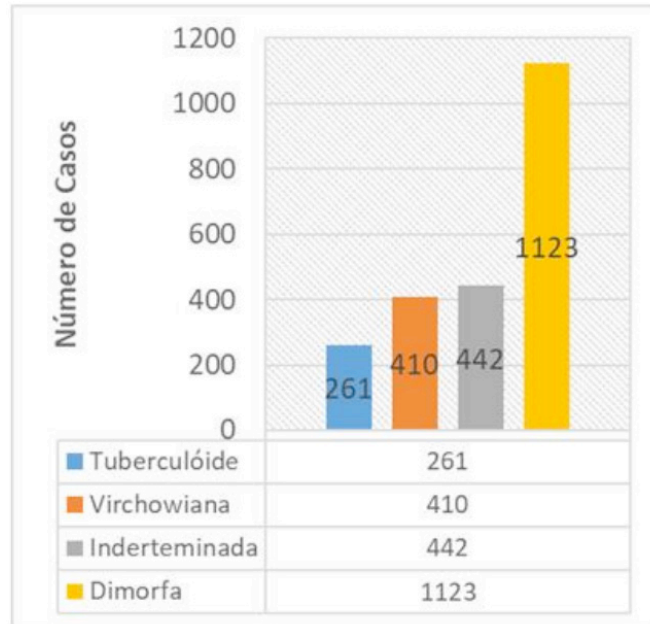


Gráfico 3. Apresentação clínica da hanseníase nos casos subnotificados

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

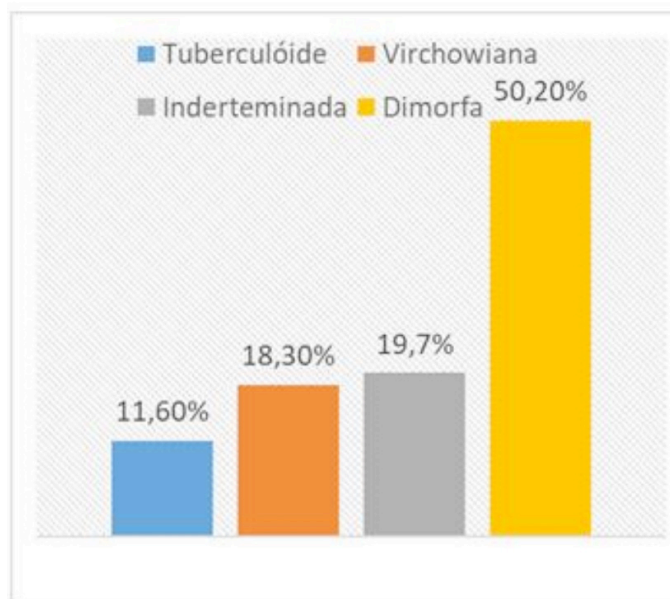


Gráfico 4. Porcentagem de apresentação clínica da hanseníase nos casos subnotificados

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

O total de 76 casos foram subnotificados nas formas da doença que cursaram com lesão de nervos. Desse total, a forma paucibacilar (menor ou igual a 5 nervos afetados) obteve a maior quantidade de subnotificação: 73 pacientes, o equivalente a 96% dos casos. Em contrapartida, a forma multibacilar (maior que 5 nervos afetados) teve 3 de seus pacientes subnotificados (3,9%), como elencado no gráfico 5.

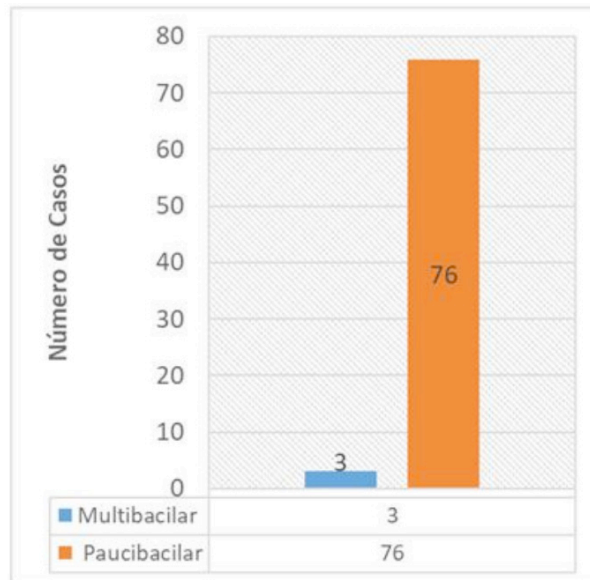


Gráfico 5. Número de pacientes subnotificados que apresentaram formas da doença cursando com lesão de nervos

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, nota-se a alta prevalência dos casos de hanseníase no estado do Tocantins, que, embora seja uma doença de notificação compulsória, constata-se, através dos resultados, a sua subnotificação. Como demonstrado, a forma clínica Dimorfa, a qual acomete de forma assimétrica e mais extensa os nervos, apresenta maior taxa de subnotificação. A gravidade dessa perspectiva se deve à evolução do seu quadro, visto que pode progredir para a forma Virchowiana, terceira maior subnotificada e a de pior quadro clínico. Em segundo lugar se encontra a forma Indeterminada, que é considerada a primeira manifestação clínica da Hanseníase e possui capacidade de evoluir para quaisquer das outras três formas clínicas. Por fim, a forma clica que apresentou menor número de subnotificações foi a Tuberculóide que, embora, possua possibilidade de cura espontânea, indica-se seu tratamento precoce a fim de reduzir o tempo de evolução da doença e o risco de dano neural.

Faz-se, portanto, necessária uma maior vigilância epidemiológica para execução de ações de controle da Hanseníase e seus agravos. Além disso, fornecer informações atualizadas sobre sua ocorrência, a fim de evitar uma maior disseminação da doença. Por fim, é imprescindível uma abordagem clínica mais detalhada por parte da equipe de saúde para que se chegue ao diagnóstico ainda nas fases iniciais da doença evitando danos irreversíveis.

Potencial conflito de interesses: Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

BARBIERI, C.; COSTA, D.A.G; LÁZARI, C.S. Hanseníase. In: COSTA, D.A.G. (Org.). **Infectologia**: principais temas para provas de residência, v.2; São Paulo: Medcel Editora e Eventos Ltda, 2017. p. 77-93.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília, DF, 2017.

DATASUS - **Departamento de Informática do SUS**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>>. Acesso em: 07 abr. 2019.

FERREIRA, Anderson Fuentes. **Hanseníase em territórios das regiões norte e nordeste do Brasil: contextos epidemiológicos e operacionais de controle**. 2019.

GONÇALVES, Caio Willer Brito et al. **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA HANSENÍASE NO ESTADO DE TOCANTINS: UM TERRITÓRIO HIPERENDÊMICO**. AMAZÔNIA: SCIENCE & HEALTH, v. 8, n. 1, p. 15-26, 2020.

SALES, Orcélia Pereira; DOS SANTOS MARTINS, Fabricio Jhonatton; AMARAL, João Batista Lopes Da Cruz. **Hanseníase um problema de saúde pública no Tocantins: o que revelam os dados de domínio público de 2011–2015**. Humanidades & Inovação, v. 5, n. 2, 2018.

SINGH, Pushpendra et al. **Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis***. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 112, n. 14, p. 4459-4464, 2015.

RELATO DE CASO: ASSOCIAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA FUNCIONAL À ETNA® NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE PARSONAGE-TURNER

Data de aceite: 01/08/2020

Nicole Modesto Murad

Acadêmica do Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)

<http://lattes.cnpq.br/4773571928393972>

Isabella Santos Silva

Acadêmica do Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)

<http://lattes.cnpq.br/9777063756514496>

Marcos Lacerda Zimmermann

Acadêmico do Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)

<http://lattes.cnpq.br/1571509046721790>

Lucas Lobato Isaac Gonçalves

Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)

<http://lattes.cnpq.br/0468728840692185>

Lucca Pereira Duvanel

Acadêmico do Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)

<http://lattes.cnpq.br/8316247564406303>

Breno Villela Mendes

Acadêmico do Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)

<http://lattes.cnpq.br/1916814856373732>

Gustavo Felipe Ribeiro Assis

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade
Federal de São João del Rei (UFSJ)/Campus
Dom Bosco

Laila Cristina Moreira Damázio

Docente do Curso de Medicina da Universidade
Federal de São João del Rei–UFSJ/Departamento
de Medicina (DEMED) e Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves
(UNIPTAN)

RESUMO: A Síndrome de Parsonage-Turner (SPT) é um distúrbio doloroso que atinge a cintura escapular acometendo o nervo torácico longo e os músculos supraespinhal e infraespinhal, cursando com paralisia do músculo serrátil anterior e trapézio inferior. **Objetivo:** Relatar os efeitos da aplicação da *Stimulation Electrical Functional* ou Estimulação Elétrica Funcional (FES) associado a prescrição de Etna® por um mês na recuperação da Síndrome de Parsonage-Turner (SPT) em uma paciente de 38 anos. **Relato do Caso:** Paciente feminino, 38 anos, sem comorbidades, em período puerperal, um mês pós - gestação sem intercorrências, iniciou quadro de dores intensas em pontadas em região de deltoide direito, seguido de paralisia do músculo serrátil anterior e trapézio inferior (escápula alada).

Após realização de exames laboratoriais e de imagem, foi relatado como primeira hipótese diagnóstica a presença de bursite subacromial. Após tratamento ineficaz com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) foi realizado exame de eletroneuromiografia onde foi diagnosticado como SPT. O exame físico identificou limitação de amplitude de movimento (ADM) de abdução do ombro em 140 graus e flexão em 110 graus. Foram realizadas 50 sessões de terapias, sendo 20 sessões de pilates; 10 sessões de osteopatia; 10 sessões de acupuntura e 10 sessões de fisioterapia convencional, sem melhora do quadro. Após dois meses com a limitação foi iniciado o tratamento com aplicação da FES (10 sessões) associado ao uso de Etna, que ocasionou a melhora do quadro de dor e aumento da ADM de abdução e flexão do ombro, 170° de abdução e 160° de flexão. **Conclusão:** Conclui-se que a associação da FES com a administração do Etna® por um mês promoveu a melhora do quadro de dor e mobilidade articular completa no ombro da paciente com SPT.

PALAVRAS-CHAVE: FES, Síndrome de Parsonage-Turner, Etna®.

ABSTRACT: Parsonage-Turner Syndrome (SPT) is a painful disorder that affects the shoulder girdle, affecting the long thoracic nerve and the supraspinatus and infraspinatus muscles, with paralysis of the anterior serratus muscle and the lower trapezius. Objective: To report the effects of applying Stimulation Electrical Functional or Functional Electrical Stimulation (FES) associated with Etna® prescription for one month in the recovery of Parsonage-Turner Syndrome (SPT) in a 38-year-old patient. Case Report: Female patient, 38 years old, without comorbidities, in the puerperal period, one month post-pregnancy without complications, started severe pain in stitches in the right deltoid region, followed by paralysis of the anterior serratus muscle and lower trapezius (scapula) winged). After laboratory and imaging tests, the presence of subacromial bursitis was reported as the first diagnostic hypothesis. After ineffective treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), an electroneuromyography exam was performed where he was diagnosed as SPT. The physical examination identified limitation of range of motion (ROM) of shoulder abduction at 140 degrees and flexion at 110 degrees. 50 therapy sessions were held, 20 of which were pilates; 10 osteopathy sessions; 10 sessions of acupuncture and 10 sessions of conventional physiotherapy, without improvement of the condition. After two months with the limitation, treatment was started with the application of FES (10 sessions) associated with the use of Etna, which led to an improvement in pain and increased ROM in abduction and flexion of the shoulder, 170° of abduction and 160° of flexion. . Conclusion: It is concluded that the association of FES with the administration of Etna® for one month promoted the improvement of pain and complete joint mobility in the shoulder of the patient with SPT.

KEYWORDS: FES, Parsonage-Turner Syndrome, Etna®

1 | INTRODUÇÃO

A Síndrome de Parsonage-Turner (SPT) ou Neuralgia Amiotrófica (NA) foi descrita pela primeira vez em 1887 por Dreschfeld e definida após estudos por Parsonage e Turner em 1948 como um quadro de dor neuropática não traumática que acomete a cintura escapular. Apesar de ser uma afecção com ampla variedade de manifestações clínicas, o quadro baseia-se, geralmente em dor neuropática aguda na região do ombro, que pode durar horas ou semanas, e culmina com melhora espontânea seguida de sequelas na região acometida, tais como fraqueza, paralisia e atrofia da musculatura, além de perdas sensoriais. (SANTOS *et al.*, 2014).

A causa dessa disfunção ainda é incerta, sendo as hipóteses mais prováveis infecções virais e processos autoimunes. Entretanto, pode-se associar tal lesão com atividades repetitivas, uma vez que acomete tenistas, mulheres no período puerperal dentre outras atividades (RUSSELL, 2016).

A ocorrência relatada de SPT é de 1,6 a 3,0 casos por 100 mil indivíduos por ano, embora a incidência real provavelmente seja pelo menos de 20 a 30 casos por 100 mil indivíduos, secundária ao subdiagnóstico e a falhas no reconhecimento (CAVALHEIRO *et al.*, 2016). Apresenta maior prevalência no sexo masculino, sem razão definida documentada, e na maioria das vezes evolui com resolução utilizando somente analgésicos e fisioterapia para recuperação e fortalecimento muscular. (SANTOS *et al.*, 2014).

O medicamento ETNA® é composto por fosfato dissódico de citidina (2,5mg), trifosfato trissódico de uridina (1,5mg) e acetato de hidroxocobalamina (1,0mg), sendo utilizado para o tratamento de distúrbios neurais periféricos. É produzido por laboratório brasileiro e registrado pela AVISA nos formatos de cápsula e injetável (MACHADO, 2019).

O fármaco ajuda na recomposição do nervo periférico lesado através do fornecimento de nucleotídeos de vitamina B12. Estudos mostram que a vitamina B12 ou seus derivados têm efeitos benéficos na dor e parestesia causadas pela neuropatia periférica (Sun, Lai, & Lu, 2005). A inclusão de nucleotídeos como a uridina e citidina promove um aumento no nível de proteínas neuríticas, visto que integram vias metabólicas de síntese da bainha de mielina e atuam como precursores do RNA neuronal, melhorando a velocidade de condução do nervo (GIUFFRIDA *et al.*, 1984).

O ETNA® é contraindicado nas seguintes situações: pacientes com alergia a um ou mais componentes da fórmula; acidente vascular encefálico (AVE) recente; deficiência de diidropirimidino desidrogenase; deficiência de ornitina carbamoiltransferase e deficiência de diidropirimidinase, que são doenças genéticas. Interação medicamentosa com alopurinol, citicolina, antivirais análogos dos nucleosídeos pirimidínicos e pentobarbital (GAGLIARDI, 2003).

A Estimulação Elétrica Funcional - *Functional Electrical Stimulatio* (FES) é um aparelho, no qual sua funcionalidade fundamenta por estimulação elétrica funcional, é uma forma

de tratamento que utiliza corrente elétrica de baixa frequência para provocar a contração de músculos paralisados ou enfraquecidos decorrentes de lesões. Desse modo, essa corrente proporciona a contração muscular funcional, controlada pelo equipamento sendo involuntárias para o paciente. Em suma, o processo estimulante proporcionado pela FES acelera o processo de cicatrização da lesão originada (MENDONÇA *et al.*, 2011).

A FES permite a contração através de estímulos elétricos que despolariza o nervo motor promovendo a contração. Para a realização é necessário um sincronismo de estímulos envolvendo duração, frequência e repetição controlando o processo de fadiga muscular e obtendo movimentos úteis a locomoção. O equipamento permite que as fibras do tipo I e tipo II aumente de tamanho, além de aumentar a desidrogenase succínica (flavoproteína contendo ferro hemínico) e elevando a capacidade aeróbica do músculo, atuando na capacidade oxidativa mitocondrial (FERNANDEZ *et al.*, 2011).

Portanto, é importante conhecer suas indicações para conseguir um resultado positivo, tendo em vista que a obesidade é um fator que dificulta sua utilização pelo fato da gordura atuar como elemento isolante que dificulta a passagem da corrente, além das neuropatias onde não acontece respostas a estímulos de curta duração. Em pacientes com disritmias é necessário o monitoramento por ECG para analisar as alterações na frequência cardíaca. Os pacientes com déficits sensoriais podem apresentar irritação na pele após o procedimento. Dessa forma, a utilização desse recurso terapêutico deverá ser monitorada e aplicada por profissionais que conhecem seus mecanismos de ações e procedimento para utilização (MENDONÇA *et al.*, 2011).

Desse modo, as principais aplicações da FES são no tratamento de atrofia muscular em geral, controle da espasticidade, facilitação neuromuscular, paraplegias, paraparesias, hemiplegias, paralisia cerebral e esclerose múltipla. Assim, os resultados e parâmetros de tratamento utilizados na reabilitação são amplos e a recuperação do paciente dependerá do conhecimento e manuseio do equipamento pelo profissional habilitado (CECATTO *et al.*, 2013).

2 | OBJETIVO

Relatar os efeitos da aplicação da FES associado a prescrição de Etna® por um mês na recuperação da SPT em uma paciente de 38 anos.

3 | RELATO DE CASO

Paciente do gênero feminino, 38 anos, pós-gestação saudável e mãe de uma lactente com refluxo gastroesofágico (RGE). Primeira gestação/parto cesárea. A paciente possui graduação superior e pós-graduação completas. Possui como ocupação serviço de docência/professora universitária há 17 anos e realiza movimentos repetitivos no seu

dia-a-dia.

A paciente apresentou dores intensas em ombro direito com paralisia do músculo serrátil anterior e trapézio inferior (escápula alada) causando limitação de abdução do ombro em 140° e flexão em 110°, provavelmente devido a movimentos repetitivos diários de segurar sua filha para contenção do RGE.

A paciente apresentou dores intensas em no ombro direito em pontadas, com paralisia do músculo serrátil anterior e trapézio inferior, ocasionando escápula alada (Figura 1A), causando limitação de abdução do ombro em 140° e flexão em 110°, provavelmente devido a movimentos repetitivos diários de segurar sua filha para contenção do RGE. Após realização de exames laboratoriais e de imagem a primeira hipótese diagnóstica foi de bursite subacromial. Dessa forma, foram prescritos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), porém, não foi obtido sucesso no tratamento. A partir de então foi necessária a realização de uma eletroneuromiografia, que constatou SPT.

Ao exame físico, a paciente apresentava quadro de dor em pontada em região de deltóide e escápula direita associada ao movimento de abdução do ombro acima de 90°, que evoluiu para paralisia completa da escápula. Além disso, demonstrava hipotrofia da musculatura da cintura escapular e diminuição da amplitude de movimento em abdução e flexão de ombro, completando somente 140° e 110° de movimentação respectivamente. Não apresentava demais alterações em nenhum outro sistema.

Para confirmação da lesão neural no ombro da paciente foi prescrito eletroneuromiografia da musculatura do ombro direito, onde foram evidenciados comprometimento na condução nervosa do nervo torácico longo que inerva o músculo serrátil anterior e ramos espinhais torácicos para o músculo trapézio inferior. O laudo do exame apresentou latência distal, amplitudes dos Potenciais de Ação Muscular Compostos (CMAPs) reduzidas e velocidade de condução reduzidas no segmento do antebraço para o nervo torácico longo e nervo escapular dorsal.

Inicialmente, em razão da suspeita diagnóstica de bursopatia, foi indicado e realizado tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Após esse diagnóstico, a paciente foi tratada com fisioterapia convencional (20 sessões), em seguida realizou 10 sessões de osteopatia e 20 sessões de pilates. Essas intervenções não aliviaram a dor e a ADM. Em seguida, foram realizadas 10 sessões de FES com estímulo do ponto motor do nervo torácico longo e espinhal, associadas ao uso diário/noturno do medicamento Etna® durante o período de um mês.

Um par dos eletrodos da FES foi colocado no ponto motor do nervo torácico longo, entre o 5° e 6° espaço intercostal entre a linha axilar posterior e a borda inferior da escápula direita. O outro par foi colocado no ponto motor do músculo trapézio inferior, entre a borda medial da escápula e os processos espinhosos das vértebras de T5 à T7. O FES foi ajustado para os seguintes parâmetros: frequência de 50 Hz, duração do pulso de 300 μ v, tempo *on* de 1 e tempo *off* de 2, duração de tratamento de 20 minutos. Durante

a aplicação da FES a paciente realizava um movimento funcional contra uma resistência - teraband com resistência – cor verde, durante a contração (tempo *on*) de retração da escápula.

A noite durante um mês a paciente administrava um comprimido do Etna® (fosfato dissódico de citidina 2,5mg, trifosfato trissódico de uridina 1,5mg e acetato de hidroxocobalamina 1,0mg).

Com este tratamento obteve-se diminuição da atrofia muscular e da escápula alada, aumento da amplitude de movimentos de abdução para 170° e de flexão do ombro para 160°, com diminuição significativa do quadro álgico do ombro direito. Na reavaliação clínica os testes propedêuticos do ombro direito foram realizados e não foram identificados comprometimentos das funções nessa articulação. Para confirmação da melhora do quadro e recuperação da inervação dos músculos serrátil anterior e trapézio inferior foi prescrito pelo médico um novo exame de eletroneuromiografia onde foi constatada funções e condução nervosa normal da musculatura do ombro direito (Figura 1B).

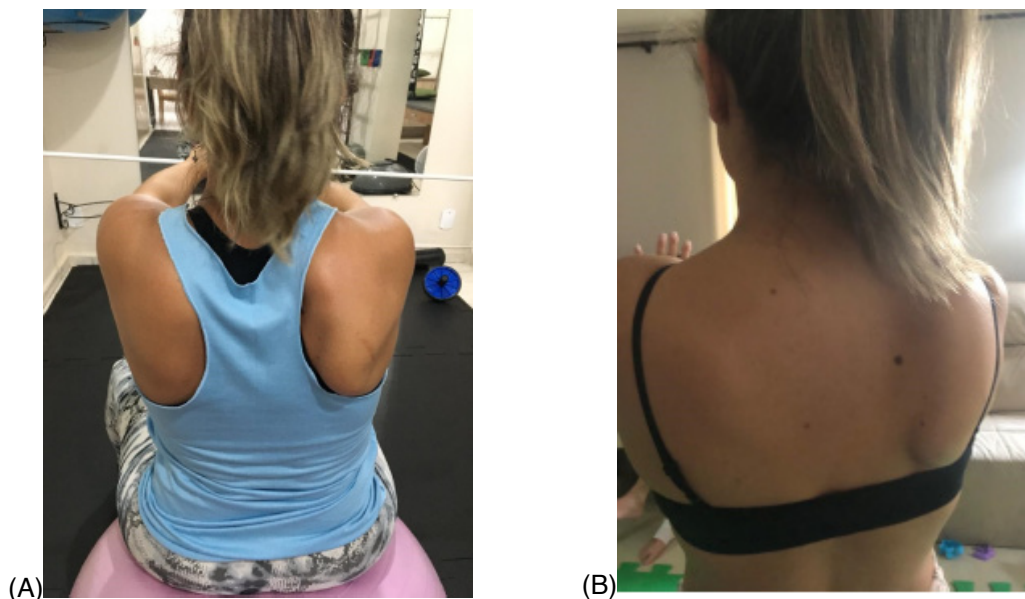


Figura 1. Visão posterior do tórax e do ombro da paciente com de Síndrome de Personage-Turner. (A) Antes do tratamento com FES e Etna®. (B) Depois do tratamento com FES e Etna®.

No laudo da eletroneuromiografia foi constatado neurocondução motora e sensitiva dentro dos parâmetros da normalidade, com latência distal, amplitudes dos CMPAs e velocidade de condução normais nos segmentos do antebraço e braço.

4 | DISCUSSÃO

A SPT é um distúrbio doloroso que atinge a cintura escapular acometendo os nervos e a musculatura da cintura escapular. Não há uma causa conhecida, porém há hipóteses de que pode ser decorrente de processos virais, autoimunes ou proveniente

de movimentos repetitivos. Não há um tratamento definido, sendo utilizado na maioria das vezes analgésicos para controle da dor e terapias para ganho de tônus muscular (SANTOS *et al.*, 2014). No presente estudo foi evidenciada melhora significativa da dor e ganho de ADM do ombro da paciente avaliada após intervenção com a utilização da FES e o Etna® por um mês.

Essa doença pode ter resolução ao longo do tempo, com redução da dor neuropática seguida pelo retorno gradual da força muscular e função. Assim, o tratamento poderá ser dividido em duas partes, sendo na primeira fase, indicada a prescrição de analgésicos e repouso para diminuição do quadro álgico. A utilização de tipoia poderá ajudar na manutenção do repouso articular. Os anti-inflamatórios corticosteroides não são indicados pois é desconhecida a etiologia dessa síndrome, se é viral ou autoimune, embora existem estudos que comprovem que esses medicamentos podem ajudar na fase aguda de dor e aumente a força muscular. Após melhoria do quadro da dor inicia-se a segunda fase, priorizando o reestabelecimento e manutenção da amplitude do movimento articular, seguido pelo fortalecimento do músculo. (MONTEIRO, 2015).

Na reavaliação, os pacientes devem ser seguidos em intervalos mensais para **avaliação da** progressão da regeneração neural. Esse acompanhamento pode ser feito com estudos eletro-diagnósticos e exame físico, buscando sempre o máximo de informações para coordenar o tratamento da melhor forma possível. Porém, um ponto importante é que em geral, a duração da dor está correlacionada com a duração da fraqueza muscular, então tudo depende do desenvolvimento do paciente em resposta ao tratamento proposto pelo médico. Cabe ressaltar que, é essencial compreender que a desnervação que persiste durante período maior que um ano terá um prognóstico desfavorável. (CAETANO *et al.*, 2016).

A reavaliação clínica, é importante para condução do tratamento e a avaliação funcional, do quadro álgico, dosagens de enzimas musculares, ressonância magnética e a eletroneuromiografia poderão auxiliar na conduta terapêutica (FERNANDES *et al.*, 2011).

Por ser uma doença relativamente rara, os métodos de tratamento e intervenção terapêutica ainda são escassos, assim o presente estudo permitiu evidenciar que a utilização da FES associado com o Etna por um mês possibilitou a recuperação completa do ombro da paciente em questão.

A FES é um equipamento utilizado na conduta fisioterapêutica que permite a recuperação das funções neuromusculares (KRUEGER-BECK *et al.*, 2010). O estudo permitiu evidenciar seus benefícios na recuperação da condução nervosa do estímulo para o nervo torácico longo e fibras espinhais para os músculos serrátil anterior e trapézio fibras inferiores.

O Etna® é um medicamento utilizado no tratamento de lesões nervosas periférica (GAGLIARDI, 2003) e a sua associação no tratamento da paciente beneficiou na melhora

da dor e ADM do ombro da paciente em estudo.

5 | CONCLUSÃO

Conclui-se que a associação da FES com a administração do Etna® por um mês promoveu a melhora do quadro de dor e mobilidade articular completa no ombro da paciente com SPT.

REFERÊNCIAS

SANTOS, R.B.M. *et al.* Síndrome de Parsonage-Turner. **Revista brasileira de ortopedia**, Revista brasileira de ortopedia, v. 50, n. 3, p. 336-341, 2014.

RUSSEL, STEPHEN. Lesões. *In*: RUSSEL, STEPHEN. **AVALIAÇÃO DAS LESÕES DOS NERVOS PERIFÉRICOS**: Um enfoque anatômico. 2. ed. [S. l.]: DI LIVROS EDITORA LTDA, 2016. v. 2, cap. 10, p. 18-19.

CAVALHEIRO, C.S.; COSTA, R.M.R.; CAETANO, E.B.; VIEIRA, L.A. Síndrome de Parsonage-Turner: Parsonage-Turner syndrome. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, p. 70-74, 2016.

SUVAR, T.; CHOI, H.; ARAMBULO, M. Brachial Plexus Neuritis, a Rare Presentation of Parsonage-Turner Syndrome. **Austin Journal of Anesthesia and Analgesia**, v. 5, n. 1064, p. 01-02, 2017.

BECK, Eddy Krueger *et al.* Efeitos da estimulação elétrica funcional no controle neuromuscular artificial: Effects of functional electrical stimulation in artificial neuromuscular control. **Revista Neurociências**, Belo Horizonte-Minas Gerais, ano 2011, v. 19, n. 3, p. 530-541, 21 set. 2011.

VELLOSO, José Braconnot *et al.* **SISTEMA PARA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA FUNCIONAL (FES-PEB)**. Orientador: Márcio Nogueira de Souza. 2007. 159 f. Dissertação para obtenção de grau de mestre (Mestre, Engenharia biomédica) - Universidade Federal do, Rio de Janeiro, RJ - BRASIL, 2007.

ETNA (Cápsula): IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO. BulasMed, Disponível em: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/173027/etna+capsula.htm>. Acesso em: 17 maio 2019.

JÚNIOR, Haliton *et al.* Tratamento da dor neuropática: Eficácia, segurança e custo-efetividade de pregabalina® e da associação vitamina B12, uridina e citidina (ETNA). **CCATES**, Belo Horizonte-Minas Gerais, ano 2014, p. 6-41, 10 jul. 2014.

CAVALHEIRO, Cristina Schmitt *et al.* Síndrome de Parsonage-Turner. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 18, n. 2, p. 70-74, 2016.

FERNANDES, Tiago Lazzaretti *et al.* Lesão muscular - fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e apresentação clínica. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 46, n. 3, p. 247-255, 2011.

ELETRONEUROMIOGRAFIA. *In*: **Eletroneuromiografia**. 2016. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/neurologia/exames-tratamentos/eletroneuromiografia>. Acesso em: 17 maio 2020.

NEURALGIA TRIGEMINAL ASSOCIADA A DOR ODONTOGÊNICA

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 06/05/2020

Karine da Cruz da Silva Feitosa

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos Araguaína – TO
<http://lattes.cnpq.br/1397827225933902>

Débora Furtado da Silveira

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos Araguaína - TO
<http://lattes.cnpq.br/7109130155697936>

Elias Soares da Silva Neto

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos Araguaína – TO
<http://lattes.cnpq.br/8893256310193675>

Evilen Cristina dos Santos Santana

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos Araguaína – TO
<http://lattes.cnpq.br/9354127918433056>

Gustavo Antônio Bernardes Alves

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos Araguaína – TO
<http://lattes.cnpq.br/9064031481439585>

Mariana Fernandes de Sousa

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos Araguaína – TO
<http://lattes.cnpq.br/6918299245187917>

Rufino José Klug

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos Araguaína - TO
<http://lattes.cnpq.br/9411641004407096>

RESUMO: A Neuralgia Trigeminal (NT) é uma doença crônica debilitante, caracterizada por uma dor lancinante, limitada a um ou mais ramos do nervo trigêmeo, ou seja, incapacitante e de difícil controle. É necessário avaliar os mecanismos de dor envolvidos para melhor entendimento da doença e consequente escolha da modalidade de tratamento adequada. Objetivo: Esse trabalho tem como objetivo realizar uma pesquisa literária sobre a Neuralgia Trigeminal relacionada a dor odontogênica. Metodologia: Foram realizadas buscas bibliográficas em bases de dados como pubmed, google acadêmico e Scielo, por artigos pertinentes ao assunto. Revisão de Literatura: A Neuralgia Trigeminal, segundo a Classificação Internacional de Cefaleias, se caracteriza por dor frequente, unilateral, como um choque elétrico, de início e fim bruscos. Podendo surgir sem uma causa aparente ou ser resultado de outra desordem. Alguns casos dessa perturbação podem ser confundidos com dor de origem odontogênica, cabendo ao cirurgião dentista saber diferenciá-las, pois a NT tem características precisas e não deve ser confundida com outra doença. Conclusão: A neuralgia do trigêmeo é caracterizada por episódios intensos de dor na região facial. Devido às características de dor, e outros sinais

e sintomas, o cirurgião dentista pode ser o primeiro a ser consultado, para estabelecimento de um diagnóstico correto, e encaminhamento para o profissional especializado, evitando que o paciente passe por procedimentos desnecessários e irreversíveis, que possam piorar seu estado.

PALAVRAS-CHAVE: Nervo; Trigêmeo; Dor; Diagnóstico.

TRIGEMINAL NEURALGY ASSOCIATED WITH ODONTOGENIC PAIN

ABSTRACT : Trigeminal Neuralgia (NT) is a debilitating chronic disease, characterized by excruciating pain, limited to one or more branches of the trigeminal nerve, that is, incapacitating and difficult to control. It is necessary to evaluate the pain mechanisms involved to better understand the disease and the consequent choice of the appropriate treatment modality. This work aims to carry out literary research on Trigeminal Neuralgia related to odontogenic pain. Bibliographic searches were carried out in databases such as PubMed, Google scholar, and Scielo, for articles relevant to the subject. Trigeminal Neuralgia, according to the International Headache Classification, is characterized by frequent, unilateral pain, such as an electric shock, with sudden onset and end. It may arise without an apparent cause or be the result of another disorder. Some cases of this disorder can be confused with the pain of odontogenic origin, and it is up to the dental surgeon to know how to differentiate them, as NT has precise characteristics and should not be confused with another disease. Trigeminal neuralgia is characterized by intense episodes of pain in the facial region. Due to the characteristics of pain, and other signs and symptoms, the dental surgeon may be the first to be consulted, to establish a correct diagnosis, and referral to a specialized professional, preventing the patient from undergoing unnecessary and irreversible procedures, which may make your condition worse.

KEYWORDS: Nerve; Triplet; Ache; Diagnosis.

1 | INTRODUÇÃO

O nervo trigêmeo, o quinto par de nervos cranianos, é considerado um nervo misto, com fibras sensitivas e motoras, sendo responsável pela sensibilidade geral da cabeça e da face (WILLIAMS et al., 1995). O nervo trigêmeo apresenta fibras sensitivas e motoras, sendo as sensitivas as responsáveis pela neuralgia do trigêmeo. A Neuralgia Trigeminal (NT) é uma doença crônica debilitante, caracterizada por uma dor lancinante, que na maioria das vezes, manifesta por um tique doloroso unilateral, sendo que 1% dos pacientes pode desenvolver uma desordem bilateral. Entretanto, não há relatos onde a dor cruzou a linha média. (COSTA; CAPOTE; GASPAR, 2006). A crise dolorosa em muitos casos, acontece quando o indivíduo toca ou manipula determinadas áreas da face, situadas do mesmo lado da dor, essas regiões estão localizadas na região cranio facial, denominadas zona-de-gatilho (GALASSI et al.8, 1985; BARROS2, 1995). Essa condição pode ser

de natureza desconhecida ou estimulada por traumas, além de fatores emocionais, neoplasias e estímulos externos. O tratamento pode envolver administração terapêutica medicamentosa até processos cirúrgicos ou até mesmo a eliminação do agente causador (ESKANDAR; BARKER; RABINOV, 2006).

2 | OBJETIVO

Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a neuralgia trigeminal e sua associação com a dor odontogênica, com enfoque na identificação das características dessa patologia, para que o cirurgião dentista estabeleça um diagnóstico e encaminhamento correto.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo trata de uma revisão de literatura, tendo como base investigações na literatura, com intuito de desenvolver o objetivo proposto. Para a revisão deste artigo foi realizada pesquisa bibliográfica em bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Google Acadêmico, além de publicações em livros de odontologia, mais especificamente sobre neuralgia trigeminal. Foram analisados materiais pertinentes ao assunto publicados, nos últimos 10 anos, em língua inglesa e portuguesa. Os descritores utilizados foram consultados no DeCS (Descritores em Ciência e Saúde), tais como: dor orofacial, dor de dente, neuralgia do trigêmio, tratamento, gerando um total de 15 publicações.

4 | REVISÃO DE LITERATURA

A Neuralgia do trigêmeo é uma doença que atinge o quinto par de nervo craniano, um nervo com função sensorial e motora (nervo misto), porém com predomínio da função sensitiva. O nervo possui três ramos que estão localizados na região craniofacial: o ramo oftálmico, maxilar e mandibular. Responsável pela sensibilidade facial, o quinto par de nervo craniano somado a outros pares de nervos compõem uma rede de comunicação de extrema importância do nosso corpo com o sistema nervoso central (ELAINE et al, 2014).

A neuralgia trigeminal é considerada uma dor neuropática comum na região facial com relatos de algo semelhante a um “choque elétrico”, uma dor ardente, paroxística, com sensação de queimação ou algo semelhante a uma facada e sua percepção é interna diante de uma ou mais ramificações do nervo (KARTHIKA et al., 2020). A dor pode acometer durante alguns segundos, mas, entretanto, pode retornar de maneira tão rápida que a cada ataque, o paciente poderá confundir o mesmo com o anterior

tendo como percepção de dor contínua. Por ser um nervo misto, esta dor também está relacionado a leves espasmos faciais, ou tic, e devido a isso é popularmente definida como *tic douloureux*, que em francês tem significado de tic doloroso (NISHIMORI et al., 2014). A neuralgia trigeminal afeta geralmente um ramo do nervo trigêmeo e o lado direito do rosto é comumente mais afetado em relação ao esquerdo, são raros os casos que os dois lados são afetados simultaneamente (STINE et al, 2017).

A dor causada pela neuralgia tem características específicas, são intensas, porém de curta duração e alguns fatores podem potencializar a sensação de dor, por exemplo, o frio, ansiedade, mastigação ou fala. Além disso, algumas regiões craniofaciais funcionam como zona de gatilho e ao sofrerem algum impulso, seja ele físico, mecânico ou químico também podem gerar a sensação dolorosa (LEMES et al, 2016). Quando o indivíduo toca ou manipula alguma região da face que se encontra do mesmo lado do nervo afetado, logo em seguida acontece o estímulo doloroso, esses locais são conhecidos como zonas de gatilho, lembrando que esses toques em situação normais não seriam suficientes para causar dor, são estímulos sensoriais leves como: abrir a boca, escovar os dentes, falar, lavar o rosto ou fazer a barba (FARIA, et al 2011).

Segundo COSTA, 2015 cerca de 12,6 a 27/100.000 aponta a ocorrência de NT em uma população geral, sendo raro em pessoas com menos de 40 anos e mais propício acima dos 60 anos de idade. Já a ocorrência em pessoas com mais de 80 anos é de 25,9/100.000 habitante. Estudos comprovam que 55 a 70% dos pacientes com presença de NT são do sexo feminino e 45% destes relatam dores na região maxilar.

Ainda não foi comprovado um único fator como o causador da neuralgia, o que leva a acreditar que a sua causa pode ser resultante de múltiplos fatores (ELOÁ et al., 2010). Com etiologia inconclusiva o que se tem é que em alguns casos o que ocorre é uma compressão do nervo por uma veia ou artéria, existem também casos onde essa compressão acontece em virtude de algum tumor na região ou ainda decorrente de uma inflamação local do nervo (KARTHIKA et al, 2020). Entretanto, há relatos que a origem pode estar relacionada à vírus, especialmente por vírus neurotrópicos como o herpes simplex e o herpes zoster, que infeccionariam o gânglio trigeminal (PINHO, 2012). Quando acontece um contato crônico neurovascular, ou seja, um contato entre uma artéria sobre o nervo, pode ocorrer nessa região uma desmielinização do axônio que acarreta em uma excitabilidade das fibras nociceptivas e causam dor, vale ressaltar que a artéria que mais está associada a um contato crônico com o nervo trigêmeo é a artéria cerebral superior. (ELOÁ et al, 2010).

Devido a localização dos ramos desse nervo, em alguns casos os pacientes confundem as dores neuropáticas com dores odontogênicas, portanto é responsabilidade do profissional fazer um exame clínico detalhado para se chegar a um diagnóstico conclusivo, evitando assim, a realização de procedimentos inadequados. (BERTOLLI et al, 2010). Não raro, as odontalgias são confundidas com a neuralgia o que leva ao profissional realizar um plano de tratamento ineficiente, podendo em alguns casos causar algumas

iatrogenias devido à falta de experiência/conhecimento do profissional (NISHIMORI et al, 2015).

5 | DISCUSSÃO

A Sociedade Brasileira Para Estudo da Dor (SBED) classifica a Neuralgia do Trigêmeo como uma dor intensamente forte, assemelhada a choque elétrico, de pouca duração, estimulada por tênues toques na região facial, ao mastigar, falar, escovar os dentes ou lavar o rosto, assim como foi relatado por Kim et al, (2013) em seu estudo, em que 64,8% dos pacientes tiveram dor provocada por estímulos triviais. A maior parte dos casos ocorre em apenas um lado da face, seguindo anatomicamente os ramos do nervo. Semelhante a esse conceito, a Associação Internacional Para o Estudo da Dor descreve a Neuralgia Trigeminal como uma doença unilateral caracterizada por episódios dolorosos curtos que podem iniciar e finalizar abruptamente. A pesquisa realizada por Debta et al, (2020) corrobora com a predominância unilateral da enfermidade, sendo que em seus resultados o índice foi de 99,53%, acometendo 66,67% pessoas do sexo feminino, assim como para De Toledo et al, (2016), onde as mulheres foram as mais afetadas.

No que se trata das investigações diagnósticas, para Alshukry et al, (2017) a ressonância magnética (RM) é considerada padrão ouro no diagnóstico de TN. Na mesma linha de raciocínio a Diretriz da Academia Europeia de Neurologia-EAN (2019), recomendam vigorosamente a RM nas investigações de pacientes com TN. A Sociedade Francesa de Dor de Cabeça e Sociedade Francesa de Neurocirurgia (2018) ainda acrescenta que a ressonância magnética 3Tesla é evidentemente superior e a mais indicada. Já as diretrizes da Academia Americana de Neurologia e a Federação Europeia de Sociedades Neurológicas- AAN/FESN (2008), afirmam que não há evidências suficientes para afirmar ou descredibilizar a utilização da RM para identificar o contato vascular na neuralgia trigeminal clássica ou para confirmar a técnica mais confiável, porém, indicam a RM de alta resolução para pacientes aptos para a realização da DMV.

A respeito da terapêutica medicamentosa, o estudo realizado por Di Stefano et al, (2014) confirmam a eficácia da carbamazepina e da oxcarbazepina na maioria dos pacientes, porém os efeitos adversos levam a desistência do tratamento por parte de alguns pacientes, sendo mais acentuados com o uso da carbamazepina, por isso os autores sugerem a criação de um medicamento mais tolerável. Semelhantemente, as diretrizes propostas pela AAN/FESN (2008), pela Sociedade Francesa de Dor de Cabeça e Sociedade Francesa de Neurocirurgia (2018) e pela Diretrizes EAN (2019), confirmam a eficácia da carbamazepina e oxcarbazepina no tratamento da NT, sendo que a oxcarbazepina oferece menos efeitos colaterais.

A cerca do tratamento cirúrgico, as Diretrizes EAN, 2019 só recomendam em casos

de fracasso da terapêutica medicamentosa e indicam a DMV como cirurgia de primeira escolha nos pacientes com compressão neurovascular. O Relatório do Subcomitê de Padrões de Qualidade da AAN/EFNS (2008) complementa, afirmando que há evidências que os procedimentos percutâneos no gânglio de Gasser, GammaKnife e descompressão microvascular tem resultados positivos no tratamento da TN. Já para as técnicas periféricas, as evidências foram desfavoráveis e escassas. E naqueles pacientes que foram executados a DMV, os estudos mostraram que se consegue um controle mais prolongado da dor se comparado a paciente submetidos a outras técnicas cirúrgicas.

Esse tipo de Neuralgia ocasiona uma dor orofacial diretamente conexa a cavidade bucal, induzindo o paciente a buscar, inicialmente, atendimento com um cirurgião-dentista, mostrando a necessidade do profissional entender os principais aspectos da doença, para conseguir diferenciar das odontalgias, evitando danos a quem buscar atendimento, conforme concluiu Modonesi et al, (2019). Tara Renton, (2011) também afirma a relevância de se ter conhecimento das particularidades das dores de origem odontogênica para que seja possível distingui-las das demais enfermidades, incluindo a neuralgia. E a Neuralgia do Trigêmeo possui características clínicas passíveis de identificação, que se bem entendidas pelo profissional, é possível distingui-la de outras dores orofaciais, conforme conclui Bertoli et al, (2003). Os autores ainda corroboram que, quanto mais prematuro o diagnóstico, menor o índice de tratamentos odontológicos prejudiciais ao paciente.

6 | CONCLUSÃO

A neuralgia do trigêmeo por apresentar características de dor, sinais e sintomas que possam ser confundidos com odontalgias, o cirurgião dentista pode ser o primeiro a ser consultado. Dessa forma, o profissional deve estar apto a diferenciar as características de ambas patologias. Sendo assim, a identificação da patologia é fundamental para se estabelecer um diagnóstico correto, e o encaminhamento para o profissional especializado, evitando que o paciente passe por procedimentos desnecessários e irreversíveis, que possam piorar seu estado.

REFERÊNCIAS

ALSHUKRY, A. et al. Trigeminal neuralgia (TN): A descriptive literature analysis on the diagnosis and management modalities. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, v. 118, n. 4, p. 251-254, 2017.

Anônimo. **Subcomitê de Classificação da Dor de Cabeça da InternationalHeadache Society**. A Classificação Internacional de Distúrbios da Dor de Cabeça 2ª Edição. Cefalalgia 2004;

BERTOLI, F.M. de P.; KOCZICKI, V.C.; MENESES, M.S. de. **A neuralgia do trigêmeo: um enfoque odontológico**. JBA, Curitiba, v.3, n.10, p.125-129, abr./jun. 2003

BENDTSEN, L. et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. **European journal of neurology**, v. 26, n. 6, p. 831-849, 2019.

CRUCCU, G. et al. **AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management**. **European journal of neurology**, v. 15, n. 10, p. 1013-1028, 2008.

DE SIQUEIRA, S. R. D.T. **Neuralgia Trigeminal. Sociedade Brasileira Para Estudo da Dor**, c2018. Disponível em:
<<https://sbed.org.br/duvidas-frequentes-2/dor-orofacial/>> Acesso em: 27 de abr. de 2020.

DEBTA, P. et al. Natural history of trigeminal neuralgia-A hospital-based retrospective study. **Oral Diseases**, 2019.

DI STEFANO, G. et al. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. **The journal of headache and pain**, v. 15, n. 1, p. 34, 2014.

DONNET, A. et al. **Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la névralgie trigéminal classique**. **Neurochirurgie**, v. 64, n. 4, p. 285-302, 2018.

GRONSETH, G. et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. **Neurology**, v. 71, n. 15, p. 1183-1190, 2008.

KIM, J. H. et al. Pulsed and conventional radiofrequency treatment: which is effective for dental procedure-related symptomatic trigeminal neuralgia?. **Pain Medicine**, v. 14, n. 3, p. 430-435, 2013.

DE TOLEDO, I. P. et al. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. **The Journal of the American Dental Association**, v. 147, n. 7, p. 570-576. e2, 2016.

MODONESI, L. B. et al. Neuralgia do trigêmeo periférica tratada com alcoolização: relato de caso. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 8, n. 9, 2020.

NEURALGIA TRIGEMINAL E DOR FACIAL IDIOPÁTICA PERSISTENTE. Associação Internacional Para o Estudo da Dor, 2011. Disponível em <http://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactSheets/7-TrigeminalNeuralgia_Portuguese.pdf> Acesso em: 27 de abr. de 2020.

RENTON, Tara. Dental (odontogenic) pain. **Reviews in pain**, v. 5, n. 1, p. 2-7, 2011.

ADAPTAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE “TESTE RÁPIDO” PARA SÍFILIS EM AMOSTRAS DE LÍQUOR PARA DIAGNÓSTICO DE NEUROSSÍFILIS EM PACIENTES VIVENDO COM HIV

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 04/05/2020

Isabelle de Carvalho Rangel

Unirio/HUGG - Rio de Janeiro/RJ

Departamento: LAPIA- Laboratório de Pesquisa
em Imunologia e Aids

ORCID: 0000-0003-0404-8610

Ricardo de Souza Carvalho

Unirio/HUGG - Rio de Janeiro/RJ

Departamento: LAPIA- Laboratório de Pesquisa
em Imunologia e Aids

Doutorando em Neurologia e Diretor
Administrativo do HUGG.

ORCID: 0000-0001-6079-471X

Walter de Araújo Eyer Silva

Departamento: Professor no Mestrado profissional
em HIV/aids e Hepatites Virais.

ORCID: 0000-0001-6386-666X

Beatriz Pereira de Azevedo

Departamento: LAPIA- Laboratório de Pesquisa
em Imunologia e Aids

Estudante - Iniciação Científica

<http://lattes.cnpq.br/5323526827135174>

Dulcino Pirovani Lima

Departamento: LAPIA- Laboratório de Pesquisa
em Imunologia e Aids

<http://lattes.cnpq.br/6667055565456800>

Alexandre de Carvalho Mendes Paiva

Departamento: Mestrando no programa mestrado
profissional em HIV/aids e Hepatites Virais.

ORCID: 0000-0002-9297-5619

Fernando Raphael de Almeida Ferry

Unirio/HUGG - Rio de Janeiro/RJ

Departamento: Professor no programa de
mestrado profissional em HIV/aids e Hepatites
Virais e Professor no programa de pós-graduação
em Neurologia.

Superintendente do HUGG.

ORCID: 0000-0001-7859-226X

RESUMO: INTRODUÇÃO: Os testes imunocromatográficos com antígenos treponêmicos, também conhecidos como “testes rápidos” (TR) para sífilis, foram desenvolvidos para o diagnóstico de sífilis no sangue, plasma ou soro dispensando a necessidade de suporte laboratorial. Neste sentido o presente estudo visa avaliar a utilização do TR para sífilis em amostras de LCR de pacientes com e sem o diagnóstico de neurosífilis (NS). **OBJETIVO:** Realizar adaptação de dois TRs para sífilis para neurosífilis em amostras de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) de amostras de pacientes vivendo com HIV, com e sem o diagnóstico de NS e determinar sua acurácia. **MÉTODOS:** Adaptar dois TRs na

proporção de amostra e diluente e variando o tempo de incubação com o intuito de verificar a melhor leitura do resultado por dois analisadores em amostras de LCR com diagnóstico de NS (VDRL reativo) e amostras de controle (VDRL e TPHA não reativos). A adaptação foi utilizada em 86 amostras de LCR. Admitiu-se intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** A utilização do TR adaptado nas 86 amostras de LCR para o diagnóstico de NS apresentou uma sensibilidade de 100% (IC 95%: 70,1 - 80,5%), especificidade de 80,5% (IC 95%: 70,3 - 87,8%), VPP de 37,5% (IC 95%: 21,1% - 57,3%), VPN 100% (IC 95%: 94,2 - 100%) e uma razão de verossimilhança de 4,8 ($p < 0,0001$). **CONCLUSÃO:** Os resultados do estudo sugerem que o TR para sífilis pode ser adaptado e utilizado no LCR na triagem para o diagnóstico de NS com boa acurácia diagnóstica, com uma forte a muito forte correlação com o VDRL no líquido, principalmente em locais sem recursos laboratoriais.

PALAVRAS - CHAVE: Líquido cefalorraquidiano; Teste Rápido ; Neurosífilis.

ADAPTATION AND USE OF “POINT OF CARE” FOR SYPHILIS IN CEREBROSPINAL FLUID SAMPLES FOR NEUROSYPHILIS DIAGNOSIS IN PATIENTS LIVING WITH HIV.

ABSTRACT: INTRODUCTION: Treponemal immunochromatographic strip tests (ICSTs), also known as “Point of care” for syphilis, have been tested for the diagnosis with blood, plasma or serum without laboratory support. In this context, the present study aims to evaluate the use of ICT for syphilis in CSF samples from patients with and without the diagnosis of neurosyphilis (NS). **OBJETIVE:** Perform two ICTs adaptations for syphilis for neurosyphilis in CSF samples of HIV patients with and without NS diagnosis and determine their accuracy. **METHOD:** Adapt two ICTs in the proportion of sample and diluent and varying the incubation time in order to verify the best reading of the result by two analyzers in CSF samples diagnosed with NS (reactive VDRL) and control samples (VDRL and TPHA not reactive). Adaptation was used in 86 CSF samples. A 95% confidence interval and a 5% significance level were accepted. **RESULTS:** The use of the adapted ICT in 86 CSF samples for the diagnosis of NS showed a sensitivity of 100% (IC 95%: 70,1 - 80,5%), specificity of 80,5% (IC 95%: 70,3 - 87,8%), VPP de 37,5% (IC 95%: 21,1% - 57,3%), VPN 100% (IC 95%: 94,2 - 100%) and a positive likelihood ratio of 4,8 ($p < 0,0001$). **CONCLUSION:** The results of the study suggest that the TR for syphilis can be adapted and used in CSF for screening for diagnosis of NS with good diagnostic accuracy, with strong correlation with VDRL without meters, especially in places without laboratory support.

KEYWORDS: Cerebrospinal fluid; Point of care; Neurosyphilis.

1 | INTRODUÇÃO

Neurosífilis (NS) é uma complicação da Sífilis, cujo agente causador é a bactéria espiroqueta, *Treponema Pallidum* ssp. *pallidum* (T. pallidum). Além da sífilis, o *Treponema* também é causador das doenças Sífilis endêmica, Pinta, Bouba, Febres recorrentes (Borrelioses) e da Leptospirose (RADOLF et al. 2016; VERSIANI et al., 2019). No Brasil, a Sífilis é um importante problema de saúde pública não apenas devido a suas complicações, mas também por suas lesões facilitarem a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Ministério da Saúde, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008, houve um aumento mundial na incidência dos casos de sífilis, principalmente, nas regiões da África e Sudeste Asiático, com dados que revelam uma prevalência de 73% e uma incidência de 60% (Ho EL et al., 2015). Concomitantemente, essas regiões, possuem elevadas taxas de prevalência e incidência nas infecções pelo HIV. A ocorrência de sífilis em pacientes vivendo com o HIV pode evoluir mais facilmente para complicações, como a NS, como consequência da alteração da resposta imune do hospedeiro ao *Treponema pallidum*, cuja transmissão é por via sexual e de fácil disseminação. Um outro problema é que por ser um patógeno não cultivável, sua manipulação genética se torna restrita (MARRA, 2015), dificultando a caracterização precisa dos aspectos genéticos específicos deste patógeno.

Após a penetração da bactéria através das membranas mucosas, a mesma pode atingir o Sistema Nervoso Central (SNC) devido a capacidade do *Treponema* de atravessar barreiras vasculares, permitindo assim, a ocorrência da penetração interjuncional e invasão do Sistema Nervoso Central o que caracteriza a NS. A NS pode ser encontrada em qualquer fase da sífilis sendo mais frequente nas fases iniciais da infecção causando sintomas meníngeos, auditivos, oculares, cognitivos e também acometimento de forma assintomática (MARRA, 2015; VERSIANI et al., 2019; TUAN et al., 2019).

Para seu diagnóstico é necessário a análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) através da combinação de pleocitose ($WBC \geq 5 / \mu L$), disfunção da barreira sanguínea, positividade para detecção do *T. pallidum* por ensaio de aglutinação de partículas (TPPA) no soro e LCR e, pela reatividade do *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) que é considerado “padrão ouro” (DERSCH et al., 2015). O VDRL no líquor possui alta especificidade porém carece de sensibilidade podendo positivar em apenas 40% dos casos de neurosífilis (Ho, E. L. et al., 2017). O teste de absorção fluorescente de anticorpos treponêmicos (FTA-ABS) vem sendo utilizado no diagnóstico de neurosífilis devido a maior sensibilidade se comparado com o VDRL, porém, possui menos especificidade (BROWN e FRANK, 2003). Ambos os testes necessitam de infraestrutura laboratorial de alto custo, principalmente em países em desenvolvimento, o CSF-VDRL requer um microscópio óptico além de placas de vidro específicas e, o CSF-FTA-ABS requer um microscópio de fluorescência, além de mão de obra especializada (Ho, E. L et al., 2015).

Os testes imunocromatográficos para sífilis, também chamados de “Testes Rápidos” (TR), são utilizados como primeiro teste para diagnóstico, da infecção em amostras de sangue, soro e plasma. São testes de fácil utilização e realizado com uma quantidade pequena de amostra do paciente juntamente com diluente do fabricante (BOCOUM et al., 2015). Possui uma alta sensibilidade e especificidade diagnóstica, sendo uma boa opção para locais sem recursos laboratoriais, onde está concentrada a maior incidência de casos da doença (TUCKER et al., 2013; Ho, E. L et al., 2015). Nesse sentido, o presente estudo visa verificar a utilização do Teste Rápido em amostras de LCR em pacientes com e sem diagnóstico de neurosífilis e determinar a acurácia diagnóstica para neurosífilis.

2 | OBJETIVO

Realizar estudo de adaptação de dois TRs para sífilis para diagnóstico da neurosífilis em amostras de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) de pacientes vivendo com HIV com e sem diagnóstico para neurosífilis, comparar acurácia diagnóstica de ambos para neurosífilis e determinar a concordância desses resultados com o TPHA em 86 amostras de LCR previamente conhecidas.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

Para este estudo foram utilizadas 86 amostras de LCR provenientes de PVHIV atendidos no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no Rio de Janeiro, no período entre agosto de 2017 a outubro de 2019. As amostras foram armazenadas no biorrepositório do HUGG. Todas as amostras de LCR foram submetidas aos testes de VDRL, TPHA e celularidade a fresco para diagnóstico laboratorial de neurosífilis.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética CAEE: 18212919.5.0000.5258 e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE. Foram escolhidos dois TR para o estudo: o Imuno-Rápido SYPHILIS® (WAMA Diagnóstica, São Carlos, São Paulo, Brasil; doravante denominada “WAMA”) e a Syphilis Rapid Test Cassette (Standard Diagnostics, Inc., Gyeonggi, República da Coreia), doravante referida como “SRTC”. Para pesquisa de teste treponêmico comercialmente validado para utilização no LCR, foi utilizado o IMMUTREP® TPHA (Omega Diagnostic LTD, Escócia, Reino Unido).

Foi adaptada a proporção de amostra e diluente respeitando o volume total do teste proposto por cada fabricante do TR. O tempo de incubação foi variado de acordo com as instruções do fabricante para sangue, plasma ou soro, com o objetivo de verificar qual seria a melhor proporção para o diagnóstico de neurosífilis diferenciando os tempos de incubação para os ensaios ICST de 5 a 20 minutos em incrementos de 5 minutos. É possível que a concentração de anticorpos anti-*T. pallidum* no LCR não seja a mesma encontrada nas amostras de soro e plasma, por isso aumentamos a quantidade da amostra

e diminuimos a quantidade de tampão diluente, mantendo o volume total consistente com a recomendação do fabricante.

Para ambos os testes, foram utilizados um volume de LCR entre 50 a 80 μL para um volume final de 90 μL acrescentando o diluente. Para ambos os testes, foram determinados os volumes em microlitros de uma gota de cada dispositivo conta-gotas de teste, pesando o volume em uma gota de água 10 vezes e calculando a média dos resultados (4). Também foi variado o tempo de incubação de 5 a 20 minutos em incrementos de 5 minutos para cada teste, em comparação com as instruções do fabricante para sangue, plasma ou soro, com o objetivo de verificar qual seria a melhor proporção para a reação positiva.

A adaptação do TR foi realizada por dois operadores que executaram o experimento de forma cega em 9 amostras de pacientes sabidamente com NS, sendo 8 pacientes com VDRL reagente no LCR e um TPHA reagente combinado com pleocitose de 13 céls/ μL ; e 9 pacientes sabidamente com sífilis e sem NS, com VDRL e TPHA não reagentes no LCR. Todas as amostras tiveram identificação suprimida. Foi selecionado para cada TR as proporções ideais e os tempos de incubação que forneceram o menor número de resultados falso-positivos e falso-negativos e foram julgados pelo operador como “mais fáceis de leitura”, usando uma escala fornecida pelo fabricante variável de 0 a 6, conforme a intensidade de banda, onde 0 corresponde a não reagente e 6 forte reator.

Os TR adaptados foram realizados simultaneamente em mais 68 amostras de líquido cefalorraquidiano de indivíduos com diagnóstico de sífilis, conforme as mesmas condições de leitura com os dois operadores. Os resultados dos TR foram comparados com os resultados de referência do LCR-TPHA para análise de concordância.

O software SPSS versão Subscription (IBM Company, Armonk, NY, EUA) foi utilizado para calcular a estatística correlação de Spearman (r) e análise de curva ROC; O software GraphPad Prim 8.3 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EUA) para as análises de sensibilidade e especificidade (teste exato de Fisher), com intervalo de confiança de 95% (Wilson-Brown), além dos valores preditivos e razão verossimilhança. Para os cálculos de acurácia foram usadas fórmulas padronizadas e expressas em porcentagem ou razão. Para o nível de significância foi considerado o percentual igual ou menor que 5%.

4 | RESULTADOS

Após a realização da adaptação do TR WAMA em 86 amostras de LCR foram obtidos os seguintes resultados para o diagnóstico de NS: Sensibilidade de 100% (IC 95%: 70,1 - 80,5%), especificidade de 80,5% (IC 95%: 70,3 - 87,8%), VPP de 37,5% (IC 95%: 21,1% - 57,3%), VPN 100% (IC 95%: 94,2 - 100%) e uma razão de verossimilhança de 4,8 ($p < 0,0001$). Para o TR SRTC nas mesmas amostras de LCR foram obtidos os seguintes resultados para o diagnóstico de NS: Sensibilidade de 100% (IC 95%: 70,1 - 99,5%),

especificidade de 50,6% (IC 95%: 41,0% - 62,6%), VPP de 19,5% (IC 95%: 10,4 - 32,5%), VPN 100% (IC 95%: 91,0% - 100%) e uma razão de verossimilhança de 2,0 (p=0,0034), além de demais cálculos de acurácia diagnóstica, conforme Tabela 1.

Parâmetro	VDRL-LCR	TPHA-LCR	WAMA-LCR	SRTC-LCR
Sensibilidade (IC 95%)	88,9% (56,5 - 99,4)	88,9% (56,5 - 99,4)	100% (70,1 - 99,5)	100% (70,1 - 99,5)
Especificidade (IC 95%)	100% (95,2 - 100)	89,6% (80,8 - 94,6)	80,5% (70,3 - 87,8)	50,6% (41,0 - 62,6)
P valor	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0034
VPP	100% (67,6 - 100)	50,0% (28,0 - 72,0)	37,5% (21,1 - 57,3)	19,5% (10,4 - 32,5)
VPN	98,7% (93,1 - 99,9)	98,6% (92,4 - 99,9)	100% (94,2 - 100)	100,0% (91,0 - 100)
RV+	-	8,5	4,8	2,0
Acurácia	98,8%	89,5%	82,6%	55,8%

Tabela 1: Resultado do VDRL, TPHA e TR adaptado em 90 amostras de LCR para o diagnóstico de neurosífilis baseado no VDRL-LCR reativo ou Pleocitose $\geq 20 / \mu\text{L}$ e TPHA-LCR reagente).

VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo; RV+: Razão de verossimilhança positiva.

A análise pela curva ROC (do inglês, *receiver operator characteristic*) buscando determinar o melhor ponto de corte (*cut-off*) da intensidade de banda. Nos realizados encontramos uma AUC (do inglês: *area under curve*) de 59,4% (IC 95%: 50,9% - 97,9%) para o TR WAMA (p<0,03) e 73,9% (IC 95%: 66,4 - 81,4%) para o TR SRTC (p<0,0001), conforme figura 1.

O coeficiente de correlação *r* de Spearman entre o VDRL-LCR e os TR foram de 0,90 (IC 95%: 0,86 - 0,92) para o TR WAMA (p<0,0001) e 0,77 (IC 95%: 0,69 - 0,83) para o TR SRTC (p<0,0001).

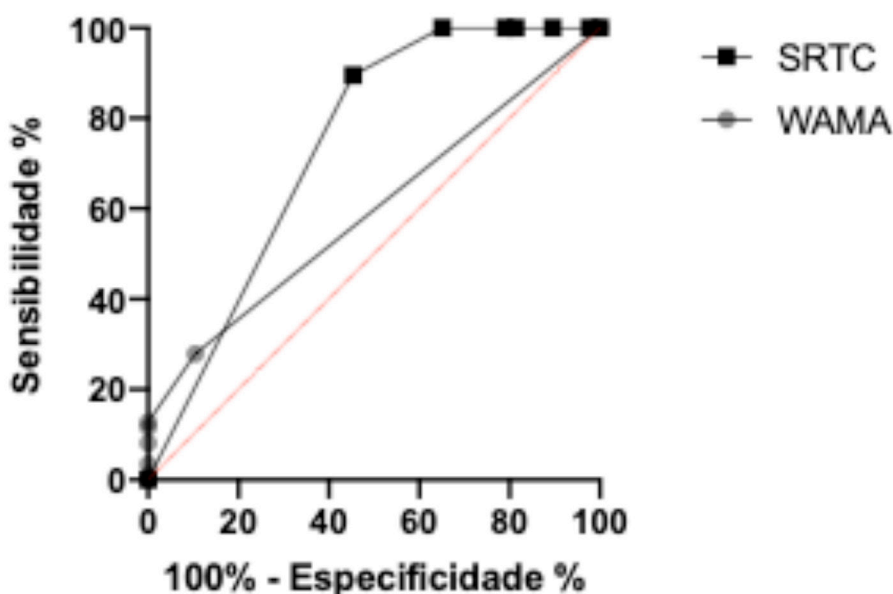


Figura 1: Curva ROC para o TR SRTC x TR WAMA para diagnóstico de neurosífilis.

5 | DISCUSSÃO

Embora com baixa sensibilidade o VDRL no LCR permanece considerado como o “padrão ouro” no diagnóstico de NS. Entretanto, sua realização requer local e pessoal especializado para execução o que limita sua utilização. O advento do TR dispensou a necessidade de local e pessoal especializado e possibilitou a testagem para sífilis em poucos minutos com apenas uma gota de sangue e atualmente vem sendo amplamente utilizado em todo o Brasil. Desta forma, o Ministério da Saúde (MS, 2019) recomenda iniciar a investigação pelo teste treponêmico preferencialmente pelo TR, que é o primeiro teste a ficar reagente na infecção pelo *Treponema pallidum* e já se encontra amplamente disponível no Brasil (12). Partindo destas premissas foi hipotetizado a utilização do TR no LCR como primeiro teste investigativo no diagnóstico da neurosífilis. Os resultados encontrados neste estudo revelam que o TR pode ser facilmente adaptado para utilização no LCR, apresentando resultados com boa acurácia diagnóstica em ambos os TR estudados, principalmente na sensibilidade, o que sugere ser este um bom teste de triagem, uma vez que positivou em todas as amostras sabidamente com NS. Corroborando em especial no alto percentual do valor preditivo negativo do teste, o que pode afastar a possibilidade da doença quando os TR não forem reagentes, muito embora para a utilização deste parâmetro deve-se levar em consideração a prevalência da doença na população estudada. A Razão de Verossimilhança positiva e a acurácia também foram maiores no TR WAMA em relação ao TR SRTC. O resultado da correlação entre os TRs e o VDRL no líquido indicam uma muito forte correlação do TR WAMA e uma forte correlação no TR SRTC, sugerindo maior correlação do TR WAMA sobre o TR SRTC.

Entretanto, a análise da curva ROC revela uma melhor exatidão do TR SRTC, considerando os níveis de intensidade de banda identificada de 0 a 6 (ausência de reação até a reação mais intensa) cada TR, com uma maior área sob a curva, para o TR SRTC em relação ao TR WAMA, o que poderia significar que a determinação de *cut-off* para melhor determinação da positividade do TR, mas que pode variar com a subjetividade do profissional que realiza o teste.

Alguns fatores limitantes nesta pesquisa devem ser levados em consideração. Entre estes a maioria da população estudada é infectada pelo HIV, fato em acordo com o perfil da epidemia de sífilis no Brasil. Muito embora não haja evidências na sífilis é possível que a infecção pelo HIV altere a resposta imunológica tanto no sangue quando no LCR. Apesar de haver dois operadores para leitura dos TR o resultado do teste foi realizado subjetivamente o que poderia influenciar na reprodutibilidade do estudo. Infelizmente o número de pacientes não infectados pelo HIV no estudo foi pequeno impossibilitando uma análise comparativa, tal fato se deve ao protocolo de conduta de diagnóstico e tratamento do Ministério da Saúde do Brasil, que veda a punção em pacientes soronegativos para o HIV sem sinais ou sintomas neurológicos que justifiquem a investigação de neurosífilis,

ou que não apresentaram falha no tratamento.

6 | CONCLUSÃO

Os resultados do estudo sugerem que o TR para sífilis pode ser adaptado e utilizado no LCR na triagem para o diagnóstico de NS com boa acurácia diagnóstica, com uma forte a muito forte correlação com o VDRL no líquido, principalmente em locais sem recursos laboratoriais. Entretanto, mais estudos são necessários para sugerir a utilização do teste treponêmico imunocromatográfico no LCR através de TR para sífilis de forma ampla. Por enquanto, a reatividade do VDRL no LCR permanece como “padrão ouro” no diagnóstico laboratorial da NS.

REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019.
- Brown DL, Frank JE .**Diagnosis and management of syphilis**.Am Fam Physician. 2003 Jul 15;68 (2):283-90.
- Dersch R, Hottenrott T, Senel M, Lehmensiek V, Tumani H, Rauer S, Stich O.**The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis**.Fluids Barriers CNS. 2015 May 15;12:12. doi: 10.1186/s12987-015-0008-8.
- Emily L Ho, Clare L Maxwell, Shelia B Dunaway, Sharon K Sahi, Lauren C Tantaló, Sheila A Lukehart, and Christina Marra.**Neurosyphilis Increases Human Immunodeficiency Virus (HIV)-associated Central Nervous System Inflammation but Does Not Explain Cognitive Impairment in HIV-infected Individuals With Syphilis**.Clin Infect Dis. 2017 Sep 15; 65(6): 943–948.Published online 2017 May 19. doi: 10.1093/cid/cix473.
- Fadima Yaya Bocoum, Henri Ouédraogo , Grissoum Tarnagda, Alice Kiba, Simon Tiendrebeogo, Fabrice Bationo, Benjamin Liestman, Serge Diagbouga, Christina Zarowsky, Ramata Ouédraogo Traoré e Sény Kouanda .**Evaluation of the diagnostic performance and operational characteristics of four rapid immunochromatographic syphilis tests in Burkina Faso**. Afr Health Sci . 2015 jun; 15 (2): 360-367.doi: 10.4314 / ahs.v15i2.8.
- Ho EL, Tantaló LC, Jones T, Sahi SK, Marra CM. **Point-of-care treponemal tests for neurosyphilis diagnosis**. Sex Transm Dis. 2015 Jan;42(1):48-52. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000222.
- Joseph D. Tucker, Cedric H. Bien and Rosanna W. Peelingb. **Point-of-care testing for sexually transmitted infections: recent advances and implications for disease control**.Curr Opin Infect Dis. 2013 Feb; 26(1): 73–79.doi: 10.1097/QCO.0b013e32835c21b0

Marra CM., **Neurosyphilis**. Continuum (Minneap Minn). 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1714-28. doi: 10.1212/CON.0000000000000250.

Radolf JD, Deka RK, Anand A, Šmajš D, Norgard MV, Yang XF. **Treponema pallidum, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen**. Nat Rev Microbiol. 2016 Dec;14(12):744-759. doi: 10.1038/nrmicro.2016.141. Epub 2016 Oct 10.

Tuan Ha; Prasanna Tadi; Laurence Dubensky. **Neurosyphilis**. StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2019-. 2019 11 de maio

Versiani I, Cabral-Castro MJ, Puccioni-Sohler M. **A comparison of nontreponemal tests in cerebrospinal fluid for neurosyphilis diagnosis: equivalent detection of specific antibodies**. Arq Neuropsiquiatr. 2019 Feb;77(2):91-95. doi: 10.1590/0004-282X20180155

FATORES RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE CEFALÉIA PÓS PUNÇÃO LOMBAR EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Data de aceite: 01/08/2020

Data de Submissão : 04/05/2020

Ricardo de Souza Carvalho

Unirio/HUGG- Rio de Janeiro

Departamento: LAPIA- Laboratório de Pesquisa em Imunologia e Aids

Doutorando em Neurologia e Diretor Administrativo do HUGG.

ORCID: 0000-0001-6079-471X

<http://lattes.cnpq.br/4927739368335047>

Isabelle de Carvalho Rangel

Unirio/HUGG- Rio de Janeiro

Departamento: LAPIA- Laboratório de Pesquisa em Imunologia e Aids

ORCID: 0000-0003-0404-8610

<http://lattes.cnpq.br/5935915168766588>

Larissa Cristine de Souza Lopes

Unirio/HUGG- Rio de Janeiro

ORCID: 0000-0001-5614-2137

<http://lattes.cnpq.br/6504230047902057>

Walter de Araújo Eyer da Silva

Unirio/HUGG- Rio de Janeiro

Departamento: Professor no Mestrado profissional em HIV/aids e Hepatites Virais.

ORCID: 0000-0001-6386-666X

<http://lattes.cnpq.br/6840721026023546>

Marcos Vinicius da Silva Coimbra Filho

Unirio/HUGG- Rio de Janeiro

Departamento: LAPIA- Laboratório de Pesquisa em Imunologia e Aids

ORCID: 0000-0002-8237-9485

<http://lattes.cnpq.br/8393357023417050>

Flávio Marques de Carvalho

Unirio/HUGG- Rio de Janeiro

Departamento: LAPIA- Laboratório de Pesquisa em Imunologia e Aids

ORCID: 0000-0002-3209-1280.

<http://lattes.cnpq.br/7460828790283093>

Fernando Raphael de Almeida Ferry

Unirio/HUGG- Rio de Janeiro

Departamento: Professor no programa de mestrado profissional em HIV/aids e Hepatites Virais e Professor no programa de pós-graduação em Neurologia.

Superintendente do HUGG.

ORCID: 0000-0001-7859-226X

<http://lattes.cnpq.br/3590554102492496>

RESUMO: A cefaléia pós punção lombar (CPL) é um distúrbio derivado de um procedimento médico que apresenta-se clinicamente como cefaléia tipicamente postural, podendo ou não ser acompanhada de outros sintomas como êmese, náuseas, rigidez de nuca, hipoacusia, diplopia e entre outros. Além disso, possui

fatores de risco como sexo feminino, tabagismo, mais frequente em pacientes mais jovens e especialmente em pacientes HIV com Índice de massa corporal abaixo de 25 Kg/m². A fim de buscarmos fatores de risco ainda não esclarecidos para o desenvolvimento de CPL em pacientes HIV, conduzimos um estudo retrospectivo com a avaliação de 107 prontuários de pacientes que foram submetidos à punção lombar e as variáveis sexo, idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), pressão liquórica de abertura e final, volume de LCR coletado, tempo de coleta, fluxo de saída, contagem de linfócitos T-CD4, carga viral HIV-RNA e presença de doença neurológica pré-existente foram avaliadas. Os resultados mostraram que pacientes com maior carga viral e baixo IMC apresentaram maior ocorrência de CPL, e esses dados foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$). Portanto, concluímos que a alta carga viral e baixo IMC nesses pacientes podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento de CPL, porém mais estudos devem ser realizados.

PALAVRAS-CHAVES: Cefaléia, HIV, punção lombar

FACTORS RELATED TO THE DEVELOPMENT OF POST-LUMBAR PUNCTURE HEADACHE IN PEOPLE LIVING WITH HIV

ABSTRACT: Post lumbar puncture headache (PLH) is a post medical procedure disorder with postural headache as a major clinical manifestation, which may be accompanied by emesis, nausea, neck stiffness, hypoacusia, diplopia and others. Besides that, among the risk factors, female gender, smoking, younger age and especially common in HIV patients with body max index (BMI) below 25. In order to evaluate non-described risk factors of PLH in HIV patients, we conducted a retrospective study with revision of 107 medical records of patients that underwent a lumbar puncture procedure. The following variables were analyzed: sex, age, weight, height, BMI, opening and final CSF pressure, CSF volume collected, collection time, outflow, T-CD4 lymphocyte count, HIV-RNA viral load and pre-existing neurological disease. The results showed that patients with high viral load and low BMI had higher PLH incidence, and these data were statistically significant ($p < 0.05$). Therefore, we conclude that the high viral load and low BMI in these patients can be considered risk factors for the development of CPL, however more studies should be performed.

KEYWORDS: Headache, HIV, lumbar puncture.

1 | INTRODUÇÃO

A punção lombar (PL) é um procedimento médico, comum na prática clínica, realizado através da inserção de uma agulha no espaço subdural e que possui como objetivo a retirada de amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR), para fins diagnósticos ou administração de fármacos (1). Por mais que seja considerado um procedimento de baixa complexidade, não é isento de efeitos adversos, como por exemplo a ocorrência hematoma local e/ou subdural, infecções que podem acometer diretamente o sistema

nervoso central (SNC) e, principalmente, cefaleia pós punção lombar (CPL), sendo este o mais frequente deles na literatura (2). A CPL acomete cerca de um terço dos paciente submetidos à PL (2) e é definida como qualquer cefaleia após a punção que piora até 15 minutos de pé ou sentado, aliviada em até 15 minutos após decúbito e sem causa explicada por outro diagnóstico, de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleia (International Headache Society – IHS em inglês) (3). Cerca de 90% das CPL inicia-se em até 3 dias após o procedimento e 66% nas primeiras 48 horas (4), com maior prevalência em mulheres (2). O distúrbio pode ser acompanhado de sinais e sintomas como êmese, náuseas, fotofobia, hipoacusia, diplopia, diminuição da acuidade visual, rigidez de nuca e de ombros e tinido. Além disso, a dor caracterizada como latejante de leve a moderada intensidade, tipicamente postural, pode ser localizada em região frontal, temporal, parietal, occipital ou até mesmo ser holocraniana (2) e, em alguns casos, há a necessidade de administração de terapia sintomática ou de tratamento específico (5,6). A fisiopatologia da CPL ainda não é bem esclarecida e muito ligada ao vazamento de CSF para fora do espaço subdural, mas sua ocorrência já foi correlacionada com fatores clínicos e individuais como idade, sexo, raça, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), atividade física, tabagismo, uso de álcool, existência de cefaleia progressiva ou de outras doenças (2), e do próprio procedimento, como a quantidade de CSF retirada, tipo e tamanho da agulha (7). Contudo, estudos sobre a ocorrência de CPL em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) são escassos, por mais que a infecção pelo HIV seja fator individual isolado para seu desenvolvimento (8). Além disso, a descrição da correlação entre menor IMC e carga viral elevada em PVHIV com avaliação das variáveis relacionadas à existência de CPL, além de ser inédita, é o que esse estudo se propõe.

2 | MÉTODOS

a. Desenho de estudo e participantes

Trata-se de um estudo transversal do tipo observacional retrospectivo, onde foram analisados prontuários de 107 pacientes comprovadamente portadores de HIV, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 77 anos que realizaram a PL para fins diagnósticos no serviço de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no Rio de Janeiro, durante o período de agosto de 2017 a agosto de 2019. O diagnóstico comprovado de HIV foi considerado na observação de resultado confirmatório para presença de partículas virais de HIV em exame de PCR (Polymerase chain-reaction), anexados ao prontuário do paciente e a existência de CPL foi atestada de acordo com os critérios diagnósticos da IHS, presentes na tabela 1. As amostras de líquor foram colhidas de acordo com técnica preconizada O estudo foi realizado conforme os princípios da Declaração de Helsinki, além de conter aprovação do Comitê de ética e pesquisa do HUGG e Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido (TCLE) CAEE: 78948017.8.0000.5258. lido e assinado pelos pacientes participantes da pesquisa.

Cefaleia atribuída à baixa pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR)
Critério de diagnóstico:
A. Qualquer dor de cabeça ¹ que preencha o critério C:
B. Um ou ambos dos seguintes itens 1. baixa pressão de abertura do líquido cefalorraquidiano (LCR) (<60mm CSF) 2. evidência de vazamento do LCR na imagem ²
C. A dor de cabeça apresenta relação temporal com baixa pressão de abertura do LCR ou vazamento do LCR, ou levou a sua descoberta ³
D. Não é melhor explicado por outro ICHD-3 diagnóstico.
Dor de cabeça pós-punção lombar
Critério de diagnóstico:
A. Cefaleia que preenche os critérios para Cefaleia atribuída à pressão baixa do líquido cefalorraquidiano (LCR) e critério C abaixo
B. A punção lombar foi realizada
C. A dor de cabeça se desenvolveu em até cinco dias após a punção dural
D. Não é melhor explicado por outro diagnóstico ICHD-3*
1. 7.2 A dor de cabeça atribuída à pressão baixa do líquido cefalorraquidiano (LCR) é geralmente, mas não invariavelmente, ortostática. A dor de cabeça que piora significativamente logo após sentar-se na posição vertical ou em pé e / ou melhora depois de deitado na horizontal é provável que seja causada por baixa pressão no LCR, mas isso não pode ser considerado um critério de diagnóstico. 2. Imagem do cérebro mostrando flacidez cerebral ou aprimoramento paquimeníngea, ou imagem da coluna vertebral (RM da coluna vertebral ou ressonância magnética, tomografia computadorizada ou mielografia por subtração digital) mostrando LCR extradural. 3. A evidência de causa pode depender do início da relação temporal com a causa presumida, juntamente com a exclusão de outros diagnósticos.
*Classificação Internacional de Cefaleias – International Classification of Headache Disorders 3 (ICHD-3)

Tabela 1: Critérios diagnósticos adaptados para Cefaleia pós punção lombar de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléia (IHS) divulgados em 2018.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) **The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition**. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
doi:10.1177/0333102417738202

b. Coleta de dados

Foram revisados os prontuários de PVHIV submetidos à PL e coletados dados como idade, sexo, comorbidades (diabetes, doenças oportunistas ou infecções prévias, doença renal crônica e malignidades) peso, altura, índice de massa corporal (IMC), pressão líquórica de abertura e final, volume de LCR coletado, tempo de coleta, fluxo de saída, contagem de linfócitos T-CD4, carga viral HIV-RNA e presença de doença neurológica pré-existente. Os sintomas relacionados à existência de CPL foram informados pelos

pacientes.

c. Análise estatística

Foram usados média e desvio padrão (DP) para dados distribuídos em normalidade, e para os não distribuídos, mediana. Para dados com distribuição normal, de mesma variância e independentes foi usado o teste t de Student a fim de atestar igualdade de médias. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação de medianas, teste exato de Fisher para obtenção de p valor e a *Odds Ratio* (OR). Admitiu-se intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%.

3 | RESULTADOS:

a. Características clínicas e laboratoriais

Dos 107 pacientes, um total de 86 PVHIV com registro de seguimento após a PL foi avaliado, e destes, 21 pacientes apresentaram CPL (24,4%), os relatos dos doentes é de desenvolverem CPL entre a primeira e vigésima hora aproximadamente após o procedimento. A média de idade dos pacientes foi de 44 (DP) anos, e 95,33% eram homens. Dentre as comorbidades, um paciente apresentava doença renal crônica (1%), um paciente tinha Diabetes (1%), 7 pacientes eram portadores de infecções oportunistas (7% - um com Tuberculose, um com citomegalovírus (CMV) acompanhado de retinite, cinco pacientes com neurocriptococose), 12 pacientes eram portadores de neurosífilis (12%). Neste estudo não encontramos nenhum paciente com doença maligna. Nos PVHIV com CPL, observou-se IMC médio de 23,1Kg/m²e carga viral de 2,78 Log cópias/mL, já naquelas que não apresentaram o distúrbio, o IMC médio e carga viral foram 25,2 Kg/m²e 2,03 Log₁₀ cópias/mL, respectivamente. Houve diferença estatística significativa entre as médias de IMC (p<0,05). Além disso, os pacientes com controle da carga viral representado pela indetectação do HIV-RNA apresentaram uma OR = 0,28 (IC 95%: 0,09 – 0,82) de surgimento de CPL. A avaliação estatística de outras variáveis provenientes dos dados obtidos não demonstraram impacto estatístico.

4 | DISCUSSÃO

No presente estudo houve a prevalência de 24,4% de PVHIV com CPL, sem dados para comparação com pacientes não portadores de HIV, ao contrário do estudo de *Almeida et al (8)*. Em seu artigo, *Almeida et al* comparou a ocorrência de CPL em pacientes com e sem HIV, correlacionando com as seguintes variáveis: IMC, sorologia para HIV, volume de LCR coletado, número de PL prévias, uso de pré-medicação, posição da punção (decúbito lateral ou sentado), nível lombar puncionado, número de passagens da agulha, uso ou não de aspiração, celularidade do líquido, contagem de linfócitos TCD4

e seu nadir, carga viral no LCR, carga viral sérica e raça. Como resultado, concluiu que PVHIV não tinham maiores riscos de desenvolvimento de CPL do que os não infectados, mas que o IMC < 25 Kg/m² era um fator de risco isolado para a cefaléia assim como em outros estudos publicados (8), o que é compatível com os achados deste estudo. Não existiu correlação significativa com a carga viral sérica, o que torna nosso estudo um diferencial por demonstrar uma chance menor de CPL naqueles pacientes com carga viral indetectável. Em outro estudo para a identificação de dados clínicos predisponentes para a CPL (2), verificou-se que esta é mais frequente em mulheres, pacientes mais jovens e tabagistas com poucos anos de uso de cigarro, e menos em pacientes com comorbidades do sistema circulatório e com doenças musculoesqueléticas. Ademais, não houve diferença estatística significativa entre a frequência de CPL com achados de exame físico ou análise laboratorial do líquido (2).

Por ser uma complicação da PL que acomete aproximadamente 10-40% dos pacientes (6), a CPL requer reconhecimento médico adequado. Para isso, há padronização internacional de critérios diagnósticos desenvolvida pela IHS. Embora seja desconhecida e sua gênese envolver a quebra a homeostase do LCR, a fisiopatologia da CPL apresenta 3 possíveis mecanismos descritos: a perda de LCR, venodilatação intracraniana e liberação da substância P (1, 5,7). O trauma local causado pela inserção e retirada da agulha ocasiona um vazamento de LCR vindo do espaço subaracnóideo, o que resulta em decréscimo de volume e pressão liquórica (9), tracionando estruturas sensitivas causadoras de dor (1). De outra forma, a redução momentânea do líquido causa aumento do fluxo sanguíneo, resultando em venodilatação de vasos cerebrais (1,5,7) conforme o postulado de Monroe-Kellie. A terceira explicação envolve a liberação da substância P, um importante neuromodulador envolvido na percepção de dor, e na regulação de receptores de neurocinina 1 (1,10). Todos os três mecanismos descritos levam à ocorrência de cefaleia.

As agulhas específicas para a realização da PL variam de tamanho, desde as mais largas até as menores, e de especificação, sendo classificadas em traumáticas e não traumáticas. *Arevalo-Rodriguez et al (7,11)* descreveu como achado em seu artigo que uso de agulha traumática no procedimento resultava em maior risco, chegando ao dobro quando comparada a não traumática, de desenvolvimento de CPL, embora o tamanho não impactasse significativamente. Como recomendação, o autor sugere o uso de agulhas não traumáticas para a realização do procedimento, assim como de menor calibre, como a 22G com posição de inserção crânio-caudal (13).

Em caso de necessidade de tratamento sintomático, *Basuto et al (5)*, em seu artigo de revisão com base em ensaios clínicos, constatou que o uso de cafeína, gabapentina, teofilina ou hidrocortisona impactava significativamente na redução da dor, primariamente por efeito vasoconstrictor (5). Já para alvo terapêutico específico, a administração de 10 a 20ml de sangue autólogo abaixo do sítio da PL (Epidural Blood Patch – EBP em inglês) é

considerada o padrão ouro e causa o alívio da CPL por mecanismos pouco esclarecidos (5,6,12). Complicações são raras e envolvem elevação transitória da temperatura corporal, dor em nuca e em dorso, e mais comumente, parestesias agudas (6). Além da realização de EBP, medidas específicas como colocar o paciente em posição prona para que a pressão no espaço subaracnóideo oclua o orifício de evasão de Líquor e hidratação adequada para estimular o aumento da produção de líquido (5) são medidas que também podem ser adotadas.

5 | CONCLUSÃO:

Conclui-se que PVHIV possuem uma frequência elevada de apresentar CPL, principalmente entre os pacientes com menor IMC e maior viremia para o HIV. O controle da viremia com a indetecção da carga viral também sugerem ser um fator protetor para a ocorrência da CPL entre os PVHIV. Contudo mais estudos com um número maior de pacientes são necessários para verificar se esta associação é verdadeira.

REFERÊNCIAS.

1. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, Muñoz L, Bonfill Cosp X. **Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD009199. Published 2016 Mar 7. doi:10.1002/14651858.CD009199.pub3
2. Ljubisavljevic S, Trajkovic JZ, Ignjatovic A, Stojanov A. **Parameters Related to Lumbar Puncture Do not Affect Occurrence of Postdural Puncture Headache but Might Influence Its Clinical Phenotype.** *World Neurosurg.* 2020;133:e540–e550. doi:10.1016/j.wneu.2019.09.085
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) **The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.** *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. doi:10.1177/0333102417738202
4. Turnbull DK, Shepherd DB. **Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment.** *Br J Anaesth.* 2003;91(5):718–729. doi:10.1093/bja/aeg231
5. Basurto Ona X, Osorio D, Bonfill Cosp X. **Drug therapy for treating post-dural puncture headache.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD007887. Published 2015 Jul 15. doi:10.1002/14651858.CD007887.pub3
6. Desai MJ, Dave AP, Martin MB. **Delayed radicular pain following two large volume epidural blood patches for post-lumbar puncture headache: a case report.** *Pain Physician.* 2010;13(3):257–262.
7. Arevalo-Rodriguez I, Muñoz L, Godoy-Casasbuenas N, et al. **Needle gauge and tip designs for preventing post-dural puncture headache (PDPH).** *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD010807. Published 2017 Apr 7. doi:10.1002/14651858.CD010807.pub2
8. de Almeida SM, Shumaker SD, LeBlanc SK, et al. **Incidence of post-dural puncture headache in research volunteers.** *Headache.* 2011;51(10):1503–1510. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01959.x

9. Grände PO. **Mechanisms behind postspinal headache and brain stem compression following lumbar dural puncture--a physiological approach.** *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(5):619–626. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00601.x
10. Clark JW, Solomon GD, Senanayake PD, Gallagher C. **Substance P concentration and history of headache in relation to postlumbar puncture headache: towards prevention.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(6):681–683. doi:10.1136/jnnp.60.6.681
11. Salzer J , Rajda C , Sundström P , Vågberg M , Vécsei L , Svenningsson A .**How to minimize the risk for headache? A lumbar puncture practice questionnaire study.** *Ideggyogy Sz.* 2016 Nov 30;69(11-12):397-402. doi: 10.18071/isz.69.0397.
12. Uyar Türkyilmaz E, Eryilmaz NC, Güzey NA, Moraloğlu Ö. **Bilateral greater occipital nerve block for treatment of post-dural puncture headache after caesarean operations.** *Rev Bras Anesthesiol.* 2016 Sep-Oct;66(5):445-50. doi: 10.1016/j.bjan.2015.12.001. Epub 2016 Jul 18.
13. Marzia Puccioni-Sohler, Luís dos Ramos Machado, Ricardo Canuto, Oswaldo Massaiti Takayanagui, Sérgio Monteiro de Almeida, José Antonio Livramento. **Coleta do líquidocefalorraquidiano, termo de consentimento livre e esclarecido e aspectos éticos em pesquisa.** *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(3-A):681-684.

BENEFÍCIOS DA MICRODISCECTOMIA DESCOMPRESSIVA NO PACIENTE COM HÉRNIA DISCAL LOMBAR (HDL): RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 16/05/2020

Samuell Felipe Silva Lima

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos (UNITPAC), Departamento de
Medicina

Araguaína – Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/7823880223172447>

Rogério Rodrigues Veloso

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos (UNITPAC), Departamento de
Medicina

Araguaína – Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1725446534369357>

José Roberto Lopez Rivero

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos (UNITPAC), Departamento de
Medicina

Araguaína – Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1617050356258540>

RESUMO: A HDL é um processo em que ocorre a ruptura do anel fibroso, com subsequente deslocamento da massa central do disco nos espaços intervertebrais. É considerada uma patologia extremamente comum, que causa séria inabilidade em seus portadores. As indicações cirúrgicas mais comuns da HDL são relativas, sendo a falha do tratamento conservador o motivo mais frequente – casos estes em que a cialgia é intensa e/ou incapacitante. **Objetivo:** Relatar os benefícios da microdissectomia descompressiva no tratamento da HDL. **Metodologia:** Trabalho realizado através de busca de prontuário no Hospital Regional de Araguaína. **Descrição do Caso Clínico:** A.M.F, masculino, 61 anos, hipertenso, apresenta há um mês, quadro de dor moderada na região lombar em pontada com irradiação para membro inferior esquerdo, que piorava ao esforço físico e melhorava na posição de decúbito lateral direito, evoluindo com piora da dor que o tornava incapaz de trabalhar. Foi realizada uma tomografia da coluna, onde se encontraram imagens que corroboraram com o diagnóstico de HDL. O paciente foi submetido a um procedimento cirúrgico denominado microdissectomia descompressiva a qual consiste na ressecção da hérnia discal. Paciente evoluiu bem no pós-

operatório, sem queixas, ausência de dor, recebendo alta no terceiro dia de pós-operatório.

Conclusão: A microdissectomia descompressiva é considerada padrão ouro por ser um procedimento com menor comorbidade, sendo apenas o segmento herniado ressecado, não havendo sobrecarga nos níveis adjacentes à dissectomia, nem restrição do arco de movimento lombar. A principal vantagem deste procedimento cirúrgico é a melhora dos sintomas em até 90% dos casos quando bem indicado.

PALAVRAS-CHAVE: Microdissectomia Descompressiva. Hérnia Discal Lombar. Relato de Caso.

BENEFITS OF DECOMPRESSIVE MICRODISCECTOMY IN THE PATIENT WITH LUMBAR DISCAL HERNIA (HDL): CASE REPORT

ABSTRACT: HDL is a process in which the fibrous ring ruptures, with subsequent displacement of the central disc mass in intervertebral spaces. It is considered an extremely common pathology that causes serious disability in its carriers. The most common surgical indications for HDL are relative, with conservative treatment failure being the most frequent reason - cases in which sciatica is severe and / or disabling. **Objective:** To report the benefits of decompressive microdissectomy in the treatment of HDL. **Methodology:** Work performed through search of medical records at the Araguaina Regional Hospital. **Case description:** MFA, 61 years old, male, hypertensive, presented for one month with moderate stabbing pain in the lumbar region with irradiation to the left lower limb, which worsened with physical exertion and improved in the right lateral position, evolving with worsening pain that made him unable to work. Spinal tomography was performed, where images were found that corroborated the diagnosis of HDL. The patient underwent a surgical procedure called decompression microdissectomy, which consists of resection of the herniated disc. Patient evolved well postoperatively, no complaints, no pain, discharged on the third postoperative day. **Conclusion:** Decompression microdissectomy is considered the gold standard because it is a procedure with less comorbidity, with only the herniated segment resected, with no overload on the levels adjacent to the dissectomy, nor restriction of the lumbar range of motion. The main advantage of this surgical procedure is the improvement of symptoms in up to 90% of cases when well indicated.

KEYWORDS: Descompressive Microdissectomy. Lumbar Discal Hernia. Case description.

1 | INTRODUÇÃO

Hérnia discal é o deslocamento de qualquer volume de conteúdo discal para além dos limites do espaço do disco intervertebral, limitado no sentido craniocaudal pelas placas terminais e, circunferencialmente, pelas bordas dos corpos vertebrais. A herniação pode ser anterior, intravertebral, posteromediana, posterolateral, foraminal e extraforaminal (SANTOS; CALASANS; MASCARENHAS, 2015).

A hérnia de disco é considerada uma patologia extremamente comum, que causa séria inabilidade em seus portadores e em vista disso, constitui um problema de saúde pública mundial, embora não fatal. Estima-se que 2 a 3 % da população sejam acometidos desse processo, cuja prevalência é de 4,8% em homens e 2,5% em mulheres, acima de 35 anos. A idade média para o aparecimento do primeiro ataque é aproximadamente 37 anos, sendo que em 76% dos casos há antecedente de uma crise lombar, uma década antes (NEGRELLI, 2001).

Um número de fatores de risco ambiental tem sido sugerido, tais como hábitos de carregar peso, dirigir e fumar, além do processo natural de envelhecimento (NEGRELLI, 2001). Entre as causas de lombociatalgia mecânica, certamente a mais frequente é a hérnia de disco. As manifestações clínicas da mesma podem ser lombalgia, lombociatalgia e síndrome da cauda equina (HENNEMANN; SCHUMACHER, 1994).

A lombalgia e lombociatalgia, condições de alta prevalência na população mundial, frequentemente apresentam como etiologia as hérnias discais lombares, correspondendo a uma das principais queixas de pacientes atendidos nos pronto-socorros e consultórios médicos. Proporcionam limitação importante nas atividades cotidianas e crescentes afastamentos laborais devido ao quadro álgico. O tratamento inicial para a maioria das hérnias discais lombares é realizado de modo conservador, através da associação de repouso, medicamentos analgésicos, anti-inflamatórios e fisioterapia. No entanto, diante do insucesso na abordagem conservadora por pelo menos doze semanas, há indicação de tratamento cirúrgico. (MAIA, et al., 2016).

O tratamento da hérnia discal lombar evoluiu das ressecções transdurais para a abordagem convencional, seguida da microcirurgia até a cirurgia endoscópica e percutânea. Atualmente, a hérnia discal lombar é a condição que mais leva à cirurgia de coluna, principalmente em homens ao redor dos 40 anos de idade (VIALLE, et al., 2010).

A microdissectomia ou a dissectomia simples permanece sendo o padrão ouro por ser um procedimento com menor comorbidade, em que apenas o segmento herniado é ressecado, não havendo sobrecarga nos níveis adjacentes à dissectomia, nem restrição do arco de movimento lombar. A principal vantagem do procedimento cirúrgico parece ser em curto prazo com melhora dos sintomas em até 90% dos casos quando bem indicado. (MAIA, et al., 2016).

A técnica de dissectomia simples como tratamento cirúrgico da hérnia discal lombar é eficiente, de baixo custo, levando a restabelecimento precoce do paciente (LUYTEN, et al., 2010).

Sendo assim, buscou-se aprimorar o entendimento e manejo da doença, objetivando avaliar a influência da microdissectomia na qualidade de vida e na lombalgia em pacientes com hérnia de disco lombar (MAIA, et al., 2016).

Temos como objetivo neste trabalho edificar a importância da microdissectomia descompressiva com base em seus benefícios no tratamento da hérnia discal lombar,

uma vez que ainda há temores por parte da população quanto a este tipo de intervenção cirúrgica.

Faz-se necessário um maior conhecimento e estudos sobre tal procedimento e suas vantagens, uma vez que esses dados são escassos em país em desenvolvimento. Ademais, com base no relato de caso, também descreveremos a técnica utilizada no respectivo caso, bem como a evolução clínica do paciente.

2 | DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

A.M.F, masculino, 61 anos, trabalhador braçal da zona rural, natural de Luzinópolis-TO, hipertenso em uso de losartana 50 mg de 12 em 12h, tabagista de longa data (tabaco artesanal), refere há mais ou menos um mês um quadro de dor moderada na região lombar em pontada com irradiação para membro inferior esquerdo, que piorava aos esforços físicos e melhorava na posição de decúbito lateral direito e que nas últimas 2 semanas evoluiu com quadro de piora da dor passando a ser mais intensa. Ao exame físico foi verificado o teste de laségue em que o mesmo se mostrou positivo e não foi observado alterações de sensibilidade tátil, dolorosa ou de motricidade em algum dermatomo. Para confirmar a investigação, foi realizada uma série de exames de rotina mais uma tomografia computadorizada onde se encontraram imagens sugestivas de hérnia discal lombar ao se evidenciar uma protrusão discal entre os segmentos L4-L5 dando-se o diagnóstico de hérnia discal lombar com lombocia tagia à esquerda.

O paciente foi encaminhado para a neurocirurgia, em que o mesmo foi submetido há um procedimento cirúrgico de descompressão de hérnia discal (microdiscectomia) onde foi realizado uma incisão de L4-Vt (vértebra de transição) pelos planos lombares da musculatura paravertebral realizando-se afastamento da musculatura paravertebral, fazendo-se a interlaminectomia em segmentos VT-L5 e L4-L5 a esquerda. Utilizando microcirurgia procedeu-se com a exérese microcirúrgica das hérnias discas. Paciente teve um bom progresso no pós-operatório, recebendo suporte clínico onde fez uso de dieta branda hipossódica laxativa, gabapentina 300mg VO de 12/12hs, tramal 100mg VO de 8/8hs, sinais vitais de 6/6hs e fisioterapia motora. O paciente teve boa evolução do quadro, ferida operatória sem nenhuma intercorrência, ausência de dor ou outras queixas, recebendo alta no terceiro dia de pós-operatório.

3 | DISCUSSÃO

A história natural da doença mostra uma evolução benigna em longo prazo na maioria das hérnias de disco lombar (MAIA, et al., 2016). A origem da dor ciática é provavelmente multifatorial, envolvendo estímulo mecânico das terminações nervosas da porção externa do ânulo fibroso, compressão direta da raiz nervosa (com ou sem isquemia) e uma série

de fenômenos inflamatórios induzidos pelo núcleo extruso (VIALLE, 2010). Características estas que se encaixam ao perfil do nosso paciente, uma vez que possui idade avançada, é trabalhador rural que manuseia altas cargas e executa trabalho braçal intenso, além de ser tabagista crônico.

As manifestações clínicas de dor, com ou sem irradiação para o metâmero correspondente, acompanhada de sinal de Laségue positivo e/ou Laségue contralateral, comprometimento de reflexo, diminuição de forçado membro afetado e as alterações de sensibilidade são extremamente variáveis, mudando de caso para caso. A dor costuma variar com as mudanças de posição. A posição de decúbito lateral associada à flexão do quadril costuma aliviar a dor ciática de L5 e S1. Muitas variações existem e são reflexo da localização da hérnia em seus diversos níveis. Frequentemente, temos pacientes com hérnia de disco, cuja dor alivia na posição em pé ou sentado e piora em decúbito (HENNEMANN, 1994).

A radiografia, por ser rotineira e de baixo custo, deve fazer parte da avaliação por imagem. Embora o quadro clínico possa ser claro e sugestivo de hérnia discal, não se deve esquecer da possibilidade de coexistirem outras alterações que podem ser detectadas pela radiografia. O exame ortostático e o dinâmico em flexão e extensão são complementações importantes para análise mais completa da coluna (VIALLE, 2010).

O exame de eleição é a ressonância magnética (RM). No Brasil ainda se insiste no uso da tomografia axial computadorizada que, apesar de ser capaz de identificar uma hérnia de disco, não se aproxima da qualidade e tampouco da sensibilidade da RM. Informações detalhadas de partes ósseas e de tecidos moles que podem ajudar não só no diagnóstico correto, mas até na proposta terapêutica, fazem da RM o exame indispensável para a correta avaliação do paciente (VIALLE, et al., 2010).

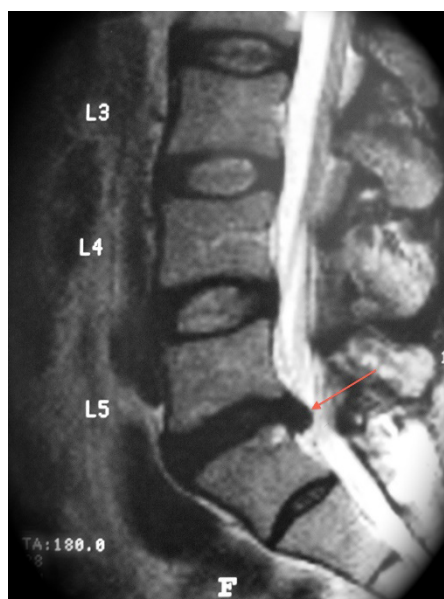


Figura 1: RM de Coluna Lombar

Na RM, a hérnia é classificada segundo sua forma. Essa descrição morfológica é a seguinte, de forma resumida. O material discal, proveniente principalmente do núcleo pulposo, está deslocado para fora dos limites intervertebrais, podendo tomar três formas diferentes: protrusão, extrusão ou sequestro (VIALLE, et al., 2010).

Protrusão é quando a distância da altura da hérnia (no corte axial) é menor que a distância da base em qualquer um dos planos. Extrusão é quando a distância da base é menor que a altura da hérnia, e sequestro, quando não há continuidade entre o material herniado e o disco intervertebral (VIALLE, et al., 2010).

No caso em estudo, o paciente apresentou forma e localização semelhante ao descrito na imagem acima (FIGURA 1), e foi classificada como hérnia protrusa, uma vez que no corte axial ilustrou hérnia com base maior que a altura, além de haver compressão nervosa póstero-lateral culminando nos sinais e sintomas do paciente relatado.

O tratamento inicial para a maioria das hérnias discais lombares é realizado de modo conservador, através da associação de repouso, medicamentos analgésicos, anti-inflamatórios e fisioterapia (MAIA, 2016). A crioterapia parece, por sua vez, ter algum efeito sobre o espasmo muscular, dado que a vasoconstrição provocada pelo gelo reduz a hiperemia, promovendo ao mesmo tempo, a vaso-dilatação periférica compensatória reflexa (NEGRELLI, 2001).

Com relação à prescrição de analgésicos, pode-se dizer que os mesmos são necessários, uma vez que o alívio rápido da dor periférica é capaz de prevenir a evolução para o estado crônico, sendo também um coadjuvante útil para manter o paciente em repouso (ERNST; FIALKA, 1993). Os relaxantes musculares são usados, sendo úteis em pacientes com severo espasmo muscular para-vertebral, porém devem ser empregados por curto período. A morfina e outras drogas que induzem dependência devem ser evitadas, embora possam ser indicadas em casos extremos. No lugar delas, podem ser administradas drogas psicoativas, indicadas nos casos de pacientes com dor crônica complicada por um componente de ansiedade e depressão, bem como o uso de anestésicos que têm demonstrado boa resposta (MEDRICK-GOLDBERG; LIFSCHITZ; EISENBERG, 1999).

No entanto, diante do insucesso na abordagem conservadora por pelo menos doze semanas, há indicação de tratamento cirúrgico. (MAIA, et al., 2016). Alguns casos evoluem de forma hiperálgica persistente e podem ter indicação cirúrgica mais precoce, que também é recomendada em casos de progressão de déficit motor. O sucesso do tratamento cirúrgico depende da consistência e da concordância dos achados clínicos com os exames complementares (SANTOS; LIMA, 2015). Diante disso, como o nosso paciente apresentou um déficit motor de progressão súbita, dolorosa e incapacitante, optou-se pela intervenção cirúrgica imediata.

Schmorl foi o primeiro a descrever, em 1927, a ruptura de disco intervertebral no interior do corpo de uma das vértebras. Contudo, já em 1909, Krause descrevera uma operação realizada em determinado paciente no qual Oppenheim havia diagnosticado uma lesão

localizada em L4. Krause encontrou massa extradural descrita pelo anatomopatologista como sendo um condroma; a operação resultou em cura. Mixer e Barr demonstraram, em 1934, que aquelas lesões eram, na realidade, fragmentos de discos intervertebrais responsáveis por casos de ciática, o que permitiu avanços diagnósticos e terapêuticos. Naquela época, os recursos diagnósticos eram imprecisos, e as cirurgias, mutiladoras, consistiam em laminectomias com exploração de múltiplos níveis em busca da hérnia discal. A mortalidade era alta, em torno de 20%. Love, em 1939, descreveu uma técnica para exérese do disco por meio da flavectomia (fenestração interlaminar do ligamento amarelo), associando-se, se necessário, hemilaminectomia, com avanço na técnica cirúrgica e diminuição da mortalidade. Em 1977, Caspar e Loew relataram uma técnica cirúrgica através de pequena incisão, com auxílio do microscópio cirúrgico e instrumental especializado, iniciando a era microcirúrgica para o tratamento das hérnias discais. Com o desenvolvimento da microcirurgia em geral, Willams, em 1978, desenvolveu uma técnica para a operação de hérnia de disco, com poucas modificações, a qual denominou microdiscectomia, sendo popularizada desde então (SANTOS; CALASANS; MASCARENHAS, 2015).

A microdiscectomia ou a discectomia simples permanece sendo o padrão ouro por ser um procedimento com menor comorbidade, em que apenas o segmento herniado é ressecado, não havendo sobrecarga nos níveis adjacentes à discectomia, nem restrição do arco de movimento lombar. A principal vantagem do procedimento cirúrgico parece ser em curto prazo com melhora dos sintomas em até 90% dos casos quando bem indicado (MAIA, et al., 2016). Tal fato, ainda, se ratifica através do caso clínico abordado neste trabalho, sendo ainda salutar, declarar a eficácia da microdiscectomia descompressiva no tratamento da hérnia discal lombar.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cirurgia tradicional, conhecida como “laminectomia”, não tem mais lugar. O que se estuda hoje em dia é a vantagem de procedimentos minimamente invasivos ou percutâneos sobre a microdiscectomia. Os resultados favoráveis da microdiscectomia tanto em curto prazo - tempo cirúrgico, sangramento, alívio dos sintomas, taxa de complicações - quanto aos 10 anos de seguimento ainda fazem com que essa seja a técnica preferencial. Em um estudo randomizado que analisou durante dois anos os dois procedimentos, houve resultado favorável à microdiscectomia (VIALLE, 2010).

Desta forma, torna-se necessário mais estudos sobre os benefícios da microdiscectomia descompressiva e, através do estudo de caso presente neste trabalho, expressamos a importância do mesmo em termos de saúde pública que o mesmo possui.

REFERÊNCIAS

- ERNST, E.; FIALKA, V. **Conservative therapy of low back pain**. Part 2: Drug therapy of low back pain. *Fortschr Med* 111: 329-331, 1993.
- HENNEMANN, Sérgio Afonso; SCHUMACHER, Walter. Hérnia de disco lombar: revisão de conceitos atuais. **Rev Bras Ortop**, v. 29, n. 3, p. 115-126, 1994.
- LUYTEN, Felipe de Albuquerque Araujo et al. Lumbar discectomy: is there still place for the technique?. **Coluna/Columna**, v. 9, n. 1, p. 68-71, 2010.
- MAIA T C, JUNIOR C J, CARDOSO I M, BRAZOLINO M A N, JUNIOR J Ls B, DEBOM T G. **Microdiscectomia reduz lombalgia em pacientes com hérnia de disco lombar**, *Salus J Health Sci.*, [periódico na internet], 2016. Disponível: <<http://www.salusjournal.org>> acesso em 02 de outubro de 2019.
- MEDRICK-GOLDBERG, T., Lifschitz, D., Pud, D., Adler, R., Eisenberg, E. **Intravenous lidocaine, amantadine, and placebo in the treatment of sciatica**: a double-blind, randomized, controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 24: 534-540, 1999.
- NEGRELLI, Wilson Fábio. Disc herniation: treatments process. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 9, n. 4, p. 39-45, 2001.
- SANTOS, José Calasans; CALASANS, Camila Ricci; MASCARENHAS, Victor Gama. Microdiscectomia lombar: acessos interlaminar e intertransverso com uso de afastador de Caspar tubular cilíndrico e dreno de Penrose como auxiliar no afastamento da musculatura—estudo de 502 casos. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, v. 34, n. 03, p. 185-194, 2015.
- VIALLE, Luis Roberto et al. Lumbar disc herniation. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 45, n. 1, p. 17-22, 2010.

O PRIMEIRO CONTATO DO ACADÊMICO DE MEDICINA COM O PROTOCOLO DE MORTE ENCEFÁLICA: PERCEPÇÃO SOBRE AS QUESTÕES ÉTICAS E MORAIS

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 06/05/2020

Tamires Castro Chaves

Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA)
Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/6931903450554822>

Renata Cardoso Costa

Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA)
Altamira - PA

<http://lattes.cnpq.br/8650331593903290>

Matheus Duarte de Castro Moita

Graduando de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA)
Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/7455856992655439>

Eliaquim Almeida dos Santos

Graduando de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA)
Altamira - PA

<http://lattes.cnpq.br/3652233982061716>

Thayse de Oliveira Brito

Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA)
Altamira - PA

<http://lattes.cnpq.br/7975236210370471>

Francisco Bruno Teixeira

Orientador e Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA)

Altamira – PA

<http://lattes.cnpq.br/5710430986392533>

RESUMO: A morte encefálica (ME) é definida como a parada total e irreversível das funções referentes ao tronco encefálico, impossibilitando a manutenção da vida. Logo, o protocolo de morte encefálica se faz de extrema importância para o correto diagnóstico de ME. O protocolo abrange a realização, por médicos capacitados, de acordo com a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) de 2017, de dois exames clínicos, um teste de apneia e um exame complementar para a confirmação da suspeita de ME, aliados de uma série de pré-requisitos necessários para dar início ao procedimento. Assim, associado ao âmbito acadêmico, o aprendizado adequado desse assunto, a conscientização sobre a sua relevância e as noções éticas e morais acerca do tema são questões necessárias para o desenvolvimento do futuro profissional médico. Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo relatar a experiência de alunos de medicina sobre o primeiro contato com o

aprendizado do protocolo de morte encefálica, com base nas questões éticas e morais de construção pessoal e profissional. Trata-se de um relato de experiência dos autores acerca do primeiro contato com o protocolo de morte encefálica, apresentado pelo Eixo de Habilidades Médicas e Profissionalismo do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará, campus de Altamira. A temática em questão foi ministrada no segundo semestre do curso, no mês de outubro de 2019. Utilizou-se da percepção acadêmica e cidadã para relatar a vivência acerca do tema. Assim, como um paradigma social, ético, religioso e moral, a não aceitação da morte deve ser tratada com respeito, dignidade e educação. Portanto, fica evidente o quanto se faz importante o conhecimento do acadêmico de medicina acerca dos protocolos a serem adotados nos pacientes em processo de ME, visto que este mesmo conhecimento precisa estar embasado em valores éticos e morais que regimentam os procedimentos.

PALAVRAS-CHAVE: Morte Encefálica; Ética Médica; Protocolos Clínicos.

THE FIRST CONTACT OF THE MEDICAL STUDENT WITH THE BRAIN DEATH PROTOCOL: PERCEPTION ABOUT THE ETHICAL AND MORAL QUESTIONS

ABSTRACT: Brain Death (BD) is defined as the cessation of the brainstem functions, in a total and irreversible way, which turns life impossible. Thus, the Brain Death Protocol is extremely important to the correct diagnosis of BD. This Protocol involves the execution of two clinical tests: an apnea test and a complementary test to confirm the BD suspicion, associated with a series of necessary preconditions, so that the procedure is initiated by trained doctors, according to the Resolution in of the Conselho Federal de Medicina (CFM) [Federal Council of Medicine], 2017. Some issues are necessary for the development of the future medical professional: the appropriate learning of the subject, the awareness of its relevance, and the ethical and moral notions about the subject, which must be associated with the academic scope. Therefore, the present work aims to report the experience of medical students on first contact with learning the Brain Death Protocol based on ethical and moral issues of personal and professional construction. The authors report an experience about the first contact with the Brain Death Protocol presented in the Eixo de Habilidades Médicas e Profissionalismo [Axis of Medical Skills and Professionalism] of the Medicine course at the Universidade Federal do Pará (UFPA) [Federal University of Pará], Altamira campus. The subject in question was taught in the second semester of the course, in October 2019. The authors used the academic and citizen perception to report their experience on the theme. Thus, non-acceptance of death, as a social, ethical, religious, and moral paradigm, must be treated with respect, dignity, and education. Accordingly, the importance of the knowledge of the medical student about the protocols to be adopted in patients undergoing BD is evident, as this same knowledge needs to be based on ethical and moral values that support the procedures.

KEYWORDS: Brain Death; Medical Ethics; Clinical Protocols.

1 | INTRODUÇÃO

A morte encefálica (ME) é definida como a parada total e irreversível das funções referentes ao tronco encefálico, impossibilitando a manutenção da vida. Logo, o protocolo de morte encefálica se faz de extrema importância para o correto diagnóstico de ME. O protocolo abrange a realização, por médicos capacitados, de no mínimo dois exames clínicos, um teste de apneia e um exame complementar para a confirmação da suspeita de ME, aliados de uma série de pré-requisitos necessários para dar início ao procedimento. Além disso, as conclusões e os resultados dos exames devem ser devidamente registrados pelos médicos examinadores no termo de declaração de ME e no prontuário do paciente. (CFM, 2017)

Quanto a isso, associado ao âmbito acadêmico, o aprendizado adequado desse assunto, a conscientização sobre a sua relevância e as noções éticas e morais acerca do tema são questões necessárias para o desenvolvimento do futuro profissional médico. Isso se deve à noção de que avaliar a percepção dos alunos frente a questões complexas como essa se mostra parte essencial da formação acadêmica. A partir de reflexões construídas ao longo do curso, situações futuras a serem enfrentadas poderão ser abordadas de maneira mais consistente pelos profissionais. (MAIA, 2009)

Nesse sentido, faz-se importante avaliar o primeiro contato do acadêmico de medicina com o protocolo devido à complexidade do assunto, o qual envolve de forma delicada a relação vida e morte. Além disso, desde o início o aluno deve se familiarizar com os questionamentos a serem enfrentados nesse assunto e entender como está sendo o desempenho da academia frente ao fornecimento dessa questão, de forma técnica mas também humanística, se mostra importante para comprovar a efetividade do ensino/aprendizado. Concomitantemente, a percepção acadêmica do protocolo de morte encefálica deve estar embasada no conhecimento adquirido ao longo do curso e nas experiências vivenciadas com os pacientes durante as consultas acompanhadas por preceptores. Outro fator decisivo nesse aprendizado é o grau de interesse depositado pelo aluno, pois esse se apresenta como principal construtor do seu conhecimento e de sua técnica na formação médica. (D'AVILA, 2010)

Como um princípio fundamental da profissão, cabe ao médico trabalhar pelo desempenho ético, pelo conceito e pelo prestígio da Medicina, sendo essa prática já iniciada na graduação. Esse desempenho ético surge como um desafio diário para o profissional/acadêmico, visto que esse enfrenta situações em que as tomadas de decisão para com o paciente podem ser questionadas constantemente. Isso comprova a necessidade da importância a ser dada ao contato com protocolos delicados como esse, o qual se relaciona com a morte. (CFM, 2019)

2 | OBJETIVO

Relatar a experiência de alunos de medicina sobre o primeiro contato com o aprendizado do protocolo de morte encefálica, com base nas questões éticas e morais de construção pessoal e profissional.

3 | METODOLOGIA

Trata-se de um relato de experiência dos autores acerca do primeiro contato com o protocolo de morte encefálica, apresentado pelo Eixo de Habilidades Médicas e Profissionalismo do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará, Campus Universitário de Altamira. A temática em questão foi ministrada no segundo semestre do curso, no mês de outubro de 2019. Utilizou-se da percepção acadêmica e cidadã para relatar a vivência acerca do tema.

4 | RESULTADOS

Como um paradigma social, ético, religioso e moral, a não aceitação da morte deve ser tratada com respeito, dignidade e educação. Embasando-se nisso, faz-se essencial a atuação profissional com qualidade, empatia e reponsabilidade no momento de execução do protocolo de ME. Desse modo, avalia-se a importância do cumprimento fidedigno do procedimento como uma atitude ética, frente às necessidades profissionais médicas, e moral, em relação à conduta pessoal para com a sociedade, os familiares e o paciente em si. Uma questão importante se refere à visão que os acadêmicos de medicina, como futuros médicos, almejam despertar na sociedade, pois, tratando-se de uma questão delicada como é a ME, a conduta médica - acerca do procedimento em si e da comunicação com os familiares e com a equipe – se mostra de grande relevância na opinião social sobre competência, empatia e humanização médica.

Ademais, a falta de compreensão acerca do tema pela população gera desconfiança e medo frente ao seu diagnóstico. Nesse quesito, a boa conduta de comunicação de más notícias se faz primordial para com os familiares dos pacientes, nos casos de suspeita de ME. Além do que, conforme previsto na Resolução de 2017, e na formação ética profissional, os médicos responsáveis pelos exames devem promover o acompanhamento de cada etapa do protocolo pelos familiares. Aliado a isso, caso possa agir como um fator de amenização do sofrimento familiar, vale a pena explicar com detalhes questões fisiológicas e patológicas acerca dos testes a serem realizados, ao relatar sobre os movimentos reflexos esperados por um sistema nervoso em adequado funcionamento, comparado a um organismo em ME à exemplo do Reflexo de Lázaro.

Um ponto delicado e necessário acerca de pacientes com ME, é a questão da doação

de órgãos. Deve-se estar capacitado, como médico, para o direcionamento acerca da possibilidade de doação de órgãos, de forma a mediar a racionalidade da opção com a afetividade de uma situação de morte vivenciada pelas pessoas próximas aos pacientes.

Além disso, vale ressaltar nesse relato a complicada questão acerca da cessação do suporte de vida mecânico. Surgindo, então, o questionamento de até que ponto o médico deve ou não interferir nessa decisão de interromper a ventilação. Ressalta-se que de acordo com a nova resolução do CFM, o profissional é legalmente autorizado a suspender o suporte de vida quando confirmado o protocolo de ME, entretanto, é de grande relevância se avaliar a situação como um todo. A necessidade do leito, a aceitação da família frente à ME, a possibilidade de mudança de decisão acerca da doação de órgãos – caso a família tenha recusado – e o senso de humanidade frente ao sofrimento familiar devem ser levados em consideração para a tomada de decisão.

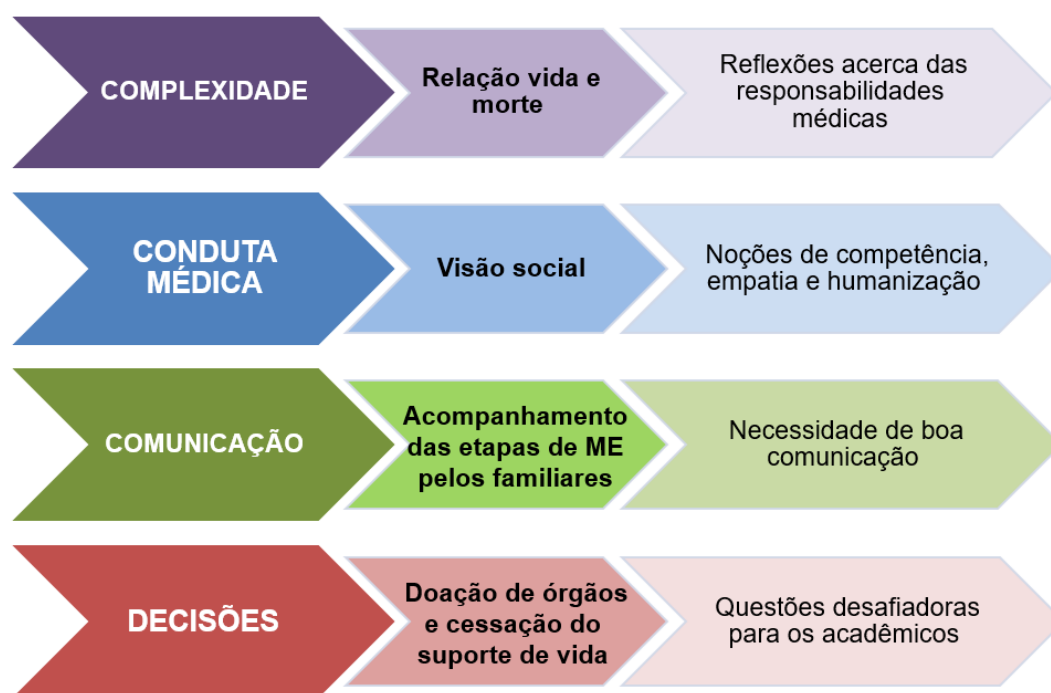


Figura 1: Esquema ilustrativo dos resultados.

Fonte: Os autores.

5 | CONCLUSÃO

O conhecimento do acadêmico de medicina acerca dos protocolos a serem adotados nos pacientes em processo de ME é de extrema importância e, também, precisa estar embasado em valores éticos e morais que regimentam os procedimentos.

É notório que os protocolos sejam implementados de maneira correta, com profissionais médicos experientes e embasados nos ditames do CFM, além de capacitados para realizar adequadamente os exames clínicos, dotados de conhecimentos fisiológicos

e anatômicos do sistema nervoso. É relevante, também, que estes médicos, ao se depararem com a situação delicada e decisiva para família, estejam aptos a realizar um bom trabalho de comunicação nesses momentos em que a medicina moderna nada pode fazer pelo paciente.

REFERÊNCIAS

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Código de Ética Médica**. RESOLUÇÃO CFM Nº 2.217, 27 de setembro de 2018. Brasília, 2019.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Critérios do diagnóstico de morte encefálica**. RESOLUÇÃO CFM Nº 2.173, 15 de dezembro de 2017. Seção I, p. 274-6. Brasília, 2017.

D'AVILA, R.L. **A codificação moral da medicina**: avanços e desafios na formação dos médicos. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, vol. 10, supl. 2, p. 399 – 408, dez. 2010.

MAIA, B. O.; AMORIM, J. S. **Morte Encefálica**: conhecimento de acadêmicos de enfermagem e medicina. Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO, São Paulo, vol. 12, n. 2, p. 1088 – 1091, abr./jun. 2009.

SANTOS, M. J. et al. **Comunicação de más notícias**: dilemas éticos frente à situação de morte encefálica. O Mundo da Saúde. São Paulo, 2012.

NEUROFOBIA: REFLEXÕES SOBRE AS CAUSAS DO DESINTERESSE DE JOVENS MÉDICOS POR UMA ESPECIALIDADE TÃO PROMISSORA

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 25/06/2020

Renato Faria da Gama

Médico neurologista. Mestre em saúde coletiva pelo IMS/ UERJ. Doutorando em cognição e linguagem pela UENF. Docente do curso de pós-graduação em neurologia da IPEMED-Afya.

<http://lattes.cnpq.br/8938024624105880>

Sayonara Nogueira de Souza

Acadêmica de medicina da Faculdade Redentor - Afya

<http://lattes.cnpq.br/0872431509842201>

Camilla Cristina Alves Ribeiro

Acadêmica de medicina da Faculdade Redentor - Afya

<http://lattes.cnpq.br/3976814747389589>

RESUMO: Vários trabalhos científicos identificam a neurologia como a mais difícil entre as especialidades médicas e sua complexidade aumenta na mesma proporção do aumento exponencial das pesquisas científicas. A atitude de médicos e estudantes de medicina com relação à neurologia frequentemente é de desinteresse, o que pode estar relacionado ao fenômeno da neurofobia, descrito em 1994 como um desconforto frente a patologias neurológicas,

relacionado à baixa capacidade de aplicar os conhecimentos obtidos nas disciplinas básicas à elaboração de diagnósticos e ao processo de tomada de decisão referente à terapêutica. Neste trabalho os autores analisam o impacto da neurofobia sobre o mercado de trabalho médico no Brasil e discutem aspectos teóricos da educação médica, em busca de recursos capazes de minimizar o impacto da neurofobia sobre a saúde dos pacientes diagnosticados com esta categoria de enfermidades, dentre as quais se destacam a aplicação de técnicas andragógicas e utilização de metodologias de aprendizagem ativa.

PALAVRAS-CHAVE: Neurologia, atitude do pessoal de saúde, recursos humanos, educação médica.

NEUROPHOBIA: REFLECTIONS ON THE CAUSES OF THE INDIFFERENCE OF YOUNG DOCTORS FOR A SO PROMISING SPECIALTY

ABSTRACT: Several scientific papers identify neurology as the most difficult among medical specialties and its complexity increases in the same proportion as the exponential increase in scientific research. The attitude of doctors and medical students towards neurology is often of disinterest, which may be related to the phenomenon of neurophobia, described in 1994 as a discomfort in the face of neurological pathologies, related to the low ability to apply the knowledge obtained in basic disciplines the elaboration of diagnoses and the therapeutic decision-making process. In this paper, the authors analyze the impact of neurophobia on the medical labor market in Brazil and discuss theoretical aspects of medical education, in search of resources capable of minimizing the impact of neurophobia on the health of patients diagnosed with this category of diseases, among which stand out the application of andragogical techniques and the use of active learning methodologies.

KEYWORDS: Neurology, attitude of health personnel, workforce, medical education.

1 | RELAÇÕES ENTRE A CARÊNCIA DE NEUROLOGISTAS E A DEFICIÊNCIA NA EDUCAÇÃO MÉDICA

O somatório de anos de convivência com sequelas e anos perdidos por mortes precoces por todas as doenças têm sido estimados por estudos da Organização Mundial da Saúde (OMS). Nestes cálculos o peso das doenças neurológicas correspondeu a 6,29% em 2005, 6,39% em 2015 e deverá chegar a 6,77% em 2030. Dentre as doenças que mais causam mortes e roubam anos de vida saudável estão as doenças cerebrovasculares (55%), as demências (12%), a enxaqueca (8,3%), a epilepsia (7,9%), o tétano (7%), as meningites (5,8%), a doença de Parkinson (1,8%), a esclerose múltipla (1,6%), a encefalite japonesa (0,6%) e a poliomielite (0,1%) (WHO, 2006).

A análise deste cenário nos permite supor duas hipóteses: a primeira seria que a neurologia fosse uma especialidade médica desejada pelos egressos das escolas médicas, considerando a carência de profissionais especializados e a perspectiva de remuneração acima da média. A segunda seria que, diante da discrepância entre a prevalência das doenças neurológicas e o número insuficiente de especialistas fosse natural que o médico generalista detivesse um vasto conhecimento sobre o processo saúde-doença das patologias neurológicas. Na prática, estas hipóteses não se confirmam. Em 2004 a OMS teve acesso ao número de neurologistas de 106 dos 193 países reconhecidos pela Organização das Nações Unidas (ONU). Neste levantamento foram identificados 85.318 especialistas, número que correspondia a apenas 0,91 neurologista para cada 100.000 habitantes, embora estes dados variem muito entre as nações mais desenvolvidas (2,93 neurologistas por 100.000 habitantes) e as em desenvolvimento

(0,03 neurologistas por 100.000 habitantes) (WHO, 2004). No Brasil o Conselho Federal de Medicina (CFM) apresentou em 2018 no Estudo de Demografia Médica a existência do total de 381.506 médicos, sendo 5.104 (1,3%) neurologistas, o que equivalia naquele ano a 2,44 neurologistas para cada 100.000 habitantes. A Região Sudeste detinha 53,4% dos neurologistas brasileiros, enquanto a Região Centro-Oeste tinha apenas 9% e o Norte apenas 3% destes especialistas. No Estado do Rio de Janeiro o CFM identificou 535 neurologistas dentre os 59.366 médicos inscritos.

Apesar do aumento progressivo da carga de doenças neurológicas, o número de interessados por estudar esta especialidade não cresce no mesmo ritmo. Em 2018 apenas 1,1% dos graduandos em medicina no Brasil informaram que sua primeira escolha como especialidade médica seria a neurologia. No mesmo ano a evasão da especialidade se mostrou significativa, visto que havia apenas uma vaga ociosa dentre as 307 vagas oferecidas para o R1 em neurologia, que aumentou para 93 ociosas dentre as 303 vagas oferecidas para o R2, chegando a 119 ociosas das 352 oferecidas para o R3 (SCHEFFER et al., 2018). Estes fenômenos sugerem a existência de árduos percalços na trajetória daqueles que se propõem a cuidar dos pacientes neurológicos, o que em parte foi confirmado pela Academia Americana de Neurologia em 2017, que identificou que seis entre 10 neurologistas nos Estados Unidos estavam sofrendo *burnout* (NEIL et al., 2007), colocando este grupo em segundo lugar no ranking das especialidades médicas com maior número de gravemente acometidos pelo colapso emocional relacionado ao trabalho.

Sobre a relevância de que o generalista domine competências para a melhor assistência de pacientes com adoecimento neurológico, várias limitações se apresentam como empecilhos. Em 2002 um editorial da *British Medical Journal* (BMJ) afirmou categoricamente que aprender neurologia sempre foi mais problemático para os estudantes que outras disciplinas e arriscou algumas hipóteses: 1) boa parte dos sinais e sintomas neurológicos são fenômenos dinâmicos, diferente da maioria das manifestações de outras especialidades; 2) a execução do exame neurológico depende em grande parte da colaboração do paciente, sendo imprescindível uma grande capacidade de comunicação; 3) o exame neurológico abrange quase todas as partes do corpo e demanda a diferenciação entre um amplo espectro de variações entre o normal e o patológico, e 4) a existência de níveis hierarquizados de padrões (que o autor denominou de “padrões de padrões”), enquanto outras especialidades habitualmente se revelam somente em um nível de padrões clínicos. Prevendo que os próprios estudantes talvez fossem capazes de descrever com mais propriedade os motivos da rejeição pela neurologia, foi aplicado em 2014 um questionário de 24 perguntas a 2877 estudantes de 25 das 31 escolas médicas britânicas a respeito das dificuldades inerentes ao estudo daquela especialidade. O resultado revelou que os alunos consideraram a neurologia significativamente mais difícil que outras especialidades e que se sentiam menos confortáveis em elaborar

diagnósticos neurológicos que de outras áreas. Foram atribuídos à neuroanatomia e às neurociências básicas os mais árduos obstáculos ao entendimento da neurologia e 35% dos entrevistados informou que o tempo destinado ao estudo das neurociências não foi suficiente para sua aprendizagem (PAKPOOR et al., 2014). Percebe-se, assim que a busca pela compreensão dos motivos pelos quais um conhecimento tão escasso e relevante desperte tão pouco interesse dos médicos consiste de um vasto campo de estudos, para o qual ainda persistem mais dúvidas do que convicções.

Justificado pela constatação de que a aprendizagem da neurologia seja uma árdua tarefa, tanto para estudantes da especialidade quanto para os que anseiam pela formação generalista, apresenta-se um problema fundamental: por que a aprendizagem da neurologia durante a graduação médica é tão difícil? Em resposta a esta questão, o autor defende a hipótese de que a metodologia andragógica tradicional na graduação médica seja inapropriada.

2 | O DESCOMPASSO ENTRE A EVOLUÇÃO DAS TEORIAS DE APRENDIZAGEM E AS ESCOLAS DE MEDICINA

A educação médica está em constante mudança, acompanhando as transformações da sociedade (NOGUEIRA, 2009) e este fato pode ser mais bem compreendido ao se observar a evolução histórica da forma como ela tem sido transmitida ao longo dos tempos. No século XVIII aprender medicina era privilégio de uma casta altamente selecionada e este ensino ocorria dentro dos hospitais, estruturas que mesclavam filantropia com aprisionamento de indivíduos que, por suas doenças, consistiam de perigo para a sociedade das pessoas “normais” (FOUCAULT, 2015). Nos primeiros anos do século XX existia uma insatisfação profunda com o resultado obtido pelas práticas médicas e este insucesso foi atribuído à baixa qualidade da educação destes clínicos e cirurgiões. Por este motivo, Abraham Flexner foi designado para analisar as escolas médicas e produzir um relatório que apontasse para as formas de melhorar a qualidade daquela educação. Em 1910, Flexner redigiu seu relatório, relacionando a baixa qualidade da educação médica ao fato de que diversas delas não eram vinculadas a universidades, não dispunham de bibliotecas ou laboratórios (PAGLIOSA; DA ROS, 2008).

Se a avaliação da qualidade da educação médica tenha sido inaugurada no ocidente pelo inquérito de Flexner, as reflexões a respeito das melhores estratégias de ensino em geral remontam tempos imemoráveis. Platão defendia a ideia de aprendizagem sob a forma de jogos. Aristóteles concebia que este processo deveria acontecer por meio de brincadeiras infantis que simulassem a vida adulta. Na Antiga Roma guloseimas em forma de letras eram oferecidas às crianças para favorecer seu letramento. No entanto, esta disposição de tornar a aprendizagem como um processo agradável e natural sofreu uma

drástica transformação na idade média, por influência da Igreja de Roma, que estabeleceu como virtuoso o aprendizado na forma “disciplinar” (vocábulo que tem a mesma origem da palavra discípulo), atribuindo as atividades recreativas um caráter profano (CUNHA, 2012).

Ao observar de forma comparativa os fatos que marcaram a evolução das teorias gerais de educação e a prática do ensino médico a partir do início do século XX é possível detectar um profundo anacronismo acadêmico, visto que, enquanto Flexner defendia que a formação de novos médicos deveria seguir um padrão normatizado, pesquisadores refletiam sobre a aprendizagem num aspecto mais autônomo e social. Um dos principais expoentes desta reflexão foi Lev Vygotsky (1896-1934), que sob importante influência marxista, acreditava que a construção do conhecimento era um fenômeno que dependia da interação humana (PONTES et al., 2006), potencialmente aprimorado quando professores priorizavam a mediação da aprendizagem ao invés de se ocupar da transmissão do saber¹. Outro contemporâneo da implantação do método de Flexner foi Jean Piaget (1896-1980), que defendia a ideia que era fundamental a interação direta do ser cognoscente com o objeto cognoscível, fosse pela manipulação direta quando se tratasse de estruturas objetivas e macroscópicas, ou pela intermediação de instrumentos como modelos ou microscópios, quando se tratasse de conhecimento abstrato ou estrutura de dimensões reduzidas (LUCIO et al., 2018). Em meados do século XX, momento quando a implantação do modelo flexneriano estava disseminada em todo o ocidente, David Ausubel (1918-2008) aprofundava suas teorias, estabelecendo os pilares do que hoje se conhece como Aprendizagem Significativa, processo que concebe a aquisição de novos saberes de maneira hierarquizada e instrumentalizada, tomando como base os saberes prévios (OLIVEIRA et al., 2012). Assim sendo, o início do século XX se caracterizou pelo aprofundamento de um abismo entre novos conceitos formulados por teóricos progressivistas da educação, que refletiam sobre a aprendizagem em sua forma mais ampla, e a metodologia essencialista aplicada pelas escolas médicas. Enquanto estas permaneceram priorizando o processo de ensino centrado na figura do professor os pensadores da educação apontavam para um caminho inverso, cuja centralidade repousasse sobre o estudante, o qual deveria ocupar o protagonismo de um processo autorregulado de aprendizagem (HAZELTON, 2011).

Em busca da compreensão das razões porque a educação médica evoluiu de forma tão lenta, em descompasso com os pronunciados avanços trazidos por aqueles teóricos, Lucia Bulcao e Jane Sayd (2003) consideram o fenômeno explicável pelo fato de que a formação dos docentes médicos não inclui conhecimentos sobre andragogia, e sim a aquisição de conhecimentos estritamente científicos do adocimento e a aquisição de titulação acadêmica. Godoi (2019) ousou descrever como “Síndrome de Gabriela” a

1. Disponível em: http://www.forumeja.org.br/go/sites/forumeja.org.br/go/files/anexo26_Vygotsky.pdf. Acesso em 24 de out. 2019.

postura de boa parte dos educadores médicos, visto se assemelharem ao pensamento da personagem de Jorge Amado, conforme cantado por Dorival Caymmi (“eu nasci assim, eu cresci assim, e sou mesmo assim, vou ser sempre assim”) (GODOI, 2019). Apesar desta resistência, a reflexão sobre aplicação de metodologias mais eficazes sensibilizaram alguns docentes médicos brasileiros já nos estertores do século XX. O movimento de vanguarda foi liderado pelas Faculdades de Medicina de Marília e da Universidade Estadual de Londrina, que implantaram uma metodologia (para nós) inovadora denominada Aprendizagem Baseada em Problemas (PBL), que a londrinense Berbel (2011) descreve como “processos interativos de conhecimento, análise, estudos, pesquisas e decisões individuais ou coletivas, com a finalidade de encontrar soluções para um problema”. Não pouca resistência foi descrita ao longo do período de implantação, com várias causas sendo apontadas como motivo, dentre as quais, a quebra de relações de poder entre professores e estudantes (FEUERWERKER, 2002). No momento atual, algumas inovações estão sendo utilizadas quase que intuitivamente por médicos enquanto docentes, embora ainda exista um longo caminho a ser percorrido para que a plenitude da potencialidade destes métodos alternativos possa ser aplicada (MITRE et al., 2008). Por hora, ainda temos uma vasta maioria de escolas médicas que praticam a educação bancária descrita por Freire, na qual o detentor do saber o transmite de pé, enquanto o aluno permanece sentado em postura passiva, supostamente recebendo os conhecimentos transmitidos (CHIARELLA et al., 2015).

3 | A NEUROLOGIA E O NEUROLOGISTA: MITOS, DÚVIDAS E VERDADES

Seria uma falácia afirmar que toda a matéria médica seja tema complexo e dependa de estratégias meticulosas para ser transmitida. Quem já passou pelos bancos acadêmicos de Hipócrates sabe perfeitamente que o exercício da medicina consiste de algumas habilidades que só se adquire pela repetição de uma prática manual, como a cirurgia. Outros são exercícios heurísticos de formulação de diagnósticos e tomada de decisão terapêutica. E obviamente existe a necessidade de um repertório de informações exijam a mera memorização. Estas variações dentro do universo de saberes inerentes à medicina se reflete na afinidade que os estudantes desenvolvem por determinados temas e direcionam, por exemplo, o resultado de seu desempenho nas avaliações de diferentes disciplinas e influenciam a escolha da especialidade a ser exercida. Sobre a diversidade de afinidades entre estudantes de medicina e as diferentes especialidades médicas, o anedotário dos corredores hospitalares se encarrega de definir, em linhas gerais, a personalidade de cada especialista: o pragmatismo do cirurgião, a meticulosidade do clínico, o engajamento social do médico de família, a docilidade do pediatra e a preferência pelo trabalho solitário do patologista. Sobre o neurologista, este com frequentemente é

descrito como alguém excêntrico, que inclusive motivou uma menção curiosa num editorial do *British Medical Journal* em 1999:

“Os neurologistas, tenho o prazer de informar, parecem estar chegando ao mundo. Os estereótipos se aprofundam na medicina, e o neurologista é um dos grandes arquétipos: um homem brilhante e esquecido com um crânio abaulado, uma gravata borboleta alta, que lê Cícero em latim por prazer, cantarola sonatas Haydn, fala com facilidade sobre partes do cérebro que você esqueceu que existia, adora diagnósticos e síndromes raras e - o mais importante - nunca se incomoda com o tratamento.” (BMJ, 1999).

Esta excentricidade talvez seja atribuída ao amante das neurociências pelo seu gosto pouco compreendido por temas complexos como a neuroanatomia, que depende da compreensão de estruturas que são simultaneamente microscópicas e tridimensionais, de cuja compreensão frequentemente depende a elaboração de modelos virtuais (HEINZEN, 2004).

Tendo em vista que nem tantos apreciadores de temas exóticos optam pela medicina enquanto ofício, é natural que a neurologia não seja a área de escolha da esmagadora maioria estudantes, que consideram as neurociências pouco atrativas. E este baixo interesse não se faz superar pelas promissoras perspectivas do mercado de trabalho, apresentado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que aponta o aumento anual de prevalência das doenças neurológicas². Prova disso é que o estudo realizado em 2018 sobre demografia médica no Brasil demonstrou que apenas 1,3% dos médicos brasileiros é especialista em neurologia, discrepância alarmante diante de 11,2% que são especialistas em clínica médica, 10,3% que são especialistas em pediatria, 8,9% especialistas em cirurgia geral e 8,0 especialistas em ginecologia e obstetrícia. Este dado nos mostra que em 2018, apenas 5104 dos 381.506 médicos brasileiros optaram por dedicar sua trajetória profissional à complexa arte de compreender e tratar as patologias orgânicas do sistema nervoso³. Perguntas naturais diante do quadro acima poderia ser: Por que motivo 98,7% dos estudantes não se interessam por se especializar em neurologia, mesmo diante de um mercado de trabalho promissor? Que sentimento eles nutrem por esta área de conhecimento médico? Como se comportam quando pacientes de suas especialidades manifestam sintomas neurológicos? Existe medo das neurociências? Caso exista, em que momento da formação ele se estabelece? Quais são os seus motivos? Existem formas de prevenir o medo das neurociências?

2. Disponível em: <https://www.estadao.com.br/noticias/geral,doenca-neurologica-afeta-1-bilhao-no-mundo-todo-diz-oms,20070227p2752>. Acesso em 24 out. 2019.

3. Disponível em: http://www.portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=27505:2018-03-19-20-22-02&catid=3. Acesso em: 24 out. 2019.

4 | PESQUISAS SOBRE A NEUROFOBIA E A REJEIÇÃO PELA NEUROLOGIA ENQUANTO CAMPO DE TRABALHO

Jozefowicz (1994) foi o primeiro a afirmar a existência de medo das neurociências, descrevendo o fenômeno da neurofobia como o “desconforto relacionado à dificuldade compreender os fenômenos neurológicos e os correlacionar com os conhecimentos apreendidos das ciências básicas”. Neste artigo seminal, identificou três fatores como causas prováveis: a) complexidade das neurociências, b) falta de conhecimento e habilidades procedimentais, e c) dificuldades no relacionamento com o paciente neurológico. Num segundo trabalho, o mesmo autor propôs a nova possibilidade de entendimento do problema, num artigo que recebeu o título: Quanto de neurologia deve saber um estudante de medicina? (CHALES et al., 1999)

Em busca de novas explicações, cinco estudos similares foram propostos em diferentes partes do mundo. O primeiro deles, de 2002 foi a abertura à investigação com a seguinte indagação: A neurologia clínica é realmente tão difícil? Para responder a esta dúvida os autores aplicaram questionários a 345 médicos generalistas e estudantes de medicina britânicos nos estágios finais do curso. Duas perguntas do questionário produzem impacto importante. A primeira delas solicita a comparação dos níveis de dificuldade entre oito especialidades: neurologia, gastroenterologia, geriatria, pneumologia, cardiologia, reumatologia, nefrologia e endocrinologia. A resposta predominante foi que a neurologia era a mais difícil das especialidades enumeradas. A segunda pergunta se referia às razões porque a neurologia foi descrita como a mais difícil e as respostas incluíram a deficiência no ensino, além da complexidade da neuroanatomia e do exame neurológico (SCHON, 2002). Cinco anos mais tarde o mesmo experimento foi repetido com 118 médicos e estudantes na Irlanda e, novamente a neurologia foi considerada a mais difícil dentre as oito especialidades e, novamente, a deficiência no ensino do tema foi identificada como uma das causas principais da dificuldade (FLANAGAN et al., 2007). Curiosos a respeito da percepção europeia, pesquisadores norteamericanos aplicaram o mesmo questionário a 152 estudantes e encontraram o mesmo resultado, tanto no que se refere à neurologia como a mais complexa das oito especialidades quanto à deficiência da educação médica como principal causa da constatação (ZINCHUK et al., 2010). Para verificar se o fenômeno era exclusividade dos países ricos do Hemisfério Norte, Sanya et al (2010) aplicaram o mesmo questionário a estudantes de medicina na Nigéria e confirmaram que aqueles africanos também definiam a neurologia como a mais difícil dentre as oito especialidades do inquérito, atribuindo como uma das causas principais o treinamento insuficiente dos educadores na área e a baixa disponibilidade de modelos para a aprendizagem (SANYA et al, 2010). No Brasil, as pesquisas a respeito do tema surgiram mais tardiamente. O primeiro grupo a levantar a questão foi o liderado por Santos-Lobato (2016), que apresentou o assunto no Congresso Brasileiro de Neurologia e publicou a respeito da

Revista Brasileira de Educação Médica (2018). A resposta dos 486 estudantes do Estado do Pará revelou as mesmas percepções dos estrangeiros: a neurologia foi avaliada como a mais complexa dentre as oito especialidades apresentadas e a principal causa é a qualidade deficiente do ensino. O artigo de Santos-Lobato foi comentado por Gama (2018) com uma carta ao editor, quando foram levantadas questões sensíveis a respeito das suas causas da neurofobia. A primeira delas se relaciona à forma dissociada como as neurociências básicas são ensinadas com relação à prática clínica. A outra se refere à postura de alguns professores de neurociências com relação aos alunos, apontadas por este autor como um reprodução na relação da relação descrita por Foucault entre o médico e o paciente ao binômio professor-estudante, nas qual seriam impostas uma relação de poder baseada na suposta discrepância de saber.

A neurofobia é, portanto, um problema global, que repercute em alto impacto social, visto que compromete a capacidade de médicos de oferecer assistência a pacientes com patologias de prevalência elevada e crescente em todo o mundo. E dentre as causas conhecidas, a mais frequentemente apontada é a educação médica de baixa qualidade no ensino-aprendizagem das patologias que acometem o sistema nervoso (ROJAS et al, 2017). Urge, portanto, a proposição de projetos de pesquisa que apontem para a formulação de técnicas que contribuam para que estudantes de medicina superem as resistências ao aprendizado das neurociências aplicadas. Estas iniciativas são potencialmente capazes de democratizar entre médicos os conhecimentos nesta área, favorecendo que mais pessoas tenham acesso ao cuidado de necessidades neurológicas dignas, uma vez que o número de especialistas em neurologia se encontra profundamente mal distribuído no território nacional (GOMES, 2014).

5 | METODOLOGIAS ATIVAS: UMA ESPERANÇA ANDRAGÓGICA PARA A PREVENÇÃO DA NEUROFOBIA

Conclui-se, portanto, que a literatura médica já tenha estabelecido de forma consistente que a neurologia é considerada pela maioria dos estudantes como uma das mais difíceis dentre as subáreas de saber médico, o que provoca uma sensação de temor por parte de médicos e estudantes que se deparam com as complexas manifestações clínicas dos pacientes que apresentam sinais e sintomas atribuíveis ao adoecimento do sistema nervoso (HUDSON, 2006). Frente aos desafios para superação da neurofobia, Mitre et al. (2008) propôs uma série de métodos capazes de melhorar os resultados da educação médica e Lima (2017) considera que a formação de novos clínicos possa se beneficiar de métodos que apliquem desdobramentos práticos de postulados desenvolvidos por teóricos da educação (ANARUMA, 2007), dentre os quais podem ser citados como Piaget, Vygotsky, Ausubel e Freire. Dentre estes métodos se encontram as chamadas Metodologias Ativas,

termo cunhado na década de 1990. Estes métodos sugerem que ambientes adequados, variações nas estratégias ensino-aprendizagem e formas alternativas de interação entre o aprendiz e o objeto cognoscível sejam os caminhos para a superação das dificuldades no entendimento de temas complexos. Exemplos destas estratégias são a Aprendizagem Baseada em Problemas (PBL), a Sala de Aula Invertida e a gamificação (método que utiliza jogos como motivador e facilitador da aquisição de conteúdos)⁴.

6 | CONCLUSÃO

Urge que educadores médicos reflitam sobre seus papéis no novo formato de educação e flexibilizem seus métodos para oferecer ao estudante formas mais palatáveis de aprender a neurologia. Mudanças de postura, democratização do conhecimento e utilização de novas tecnologias certamente são caminhos possíveis para motivar estudantes a se interessar por esta especialidade. Sobretudo, enfrentar mitos e apresentar as neurociências básicas num panorama aplicado têm se demonstrado atalhos úteis entre a facilitação do aprendizado e a aproximação entre o paciente neurológico e os novos médicos, que poderão vislumbrar as imensas possibilidades de escolher esta especialidade escassa, interessante e com remuneração bastante recompensadora.

REFERÊNCIAS

ANARUMA, Silvia. Metodologias ativas para o ensino das concepções de desenvolvimento nas licenciaturas. **Anais de congresso – IV Seminário Internacional de Representações sociais, Subjetividade e Educação – SIRSSE**. 2007.

BERBEL, Neusi Aparecida As metodologias ativas e a promoção da autonomia de estudantes. **Ciências Sociais e Humanas**, Londrina, v. 32, n. 1, p. 25-40, jan./jun. 2011.

BMJ. **Neurology for the masses**. v. 319, n. 7206, 1999.

BULCAO, Lucia Grando; SAYD, Jane Dutra. As razões da escola médica: sobre professores e seus valores. Os valores dos médicos e os impasses da escola médica. **Physis**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 11-38, June, 2003.

CHALES, Davis et al. How Much Neurology Should a Medical Student Learn? A Position Statement of the AAN Undergraduate Education Subcommittee. **Academic Medicine**. 74(1):23–26, JANUARY 1999.

CHIARELLA, Tatiana et al. A Pedagogia de Paulo Freire e o Processo Ensino-Aprendizagem na Educação Médica. **Rev. bras. educ. med**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, p. 418-425, Sept. 2015.

CUNHA, Marcia. Jogos no ensino de química: considerações teóricas para sua utilização em sala de aula. **Química Nova na Escola**, v. 34, n. 2, p. 92-98, 2012.

FEUERWERKER, L. C. M. **Mudanças na educação médica: os casos de Londrina e Marília**. Tese (Doutorado em Administração Hospitalar). Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

4. Disponível em: <https://andragogiabrasil.com.br/metodologias-ativas/>. Acesso em 24 out. 2019.

FLANAGAN, E et al. "Neurophobia" attitudes of medical students and doctors in Ireland to neurological teaching. **European Journal of Neurology**, 14(10), 1109–1112, 2007.

FOUCAULT, Michel. O Nascimento da Clínica, Ed. Forense Universitária, 7ª edição, 2011, 4ª reimpressão, 2015.

GAMA, Renato Faria da. A Cure for Neurophobia. **Rev. bras. educ. med.** Brasília, v. 42, n. 4, p. 5-6, Dec. 2018.

GODOI, Dannielle Fernande. Metodologias ativas de aprendizagem e a "Síndrome de Gabriela". **Bol Curso Med UFSC**. 5(1), 2019.

GOMES, Marleide. **A neurologia no Brasil: considerações geodemográficas**. Neurology in Brazil: geodemographic considerations. 50(4):83-7, 2014.

HAZELTON, L. Changing concepts of neuroanatomy teaching in medical education. **Teaching and Learning in Medicine**, v. 4. 359-364, 2011.

HEINZEN, Rosane. **Modelo de ambiente virtual para a a aprendizagem de neuroanatomia**. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção). Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção. Santa Catarina, 2004.

HUDSON, J. N. Linking neuroscience theory to practice to help overcome student fear of neurology. **Medical Teacher**, 28(7), 651, 2006.

JOZEFOWICZ Ralph F. Neurophobia: The Fear of Neurology Among Medical Students. **Arch Neurol**. 51(4):328-329, 1994.

LIMA, Valéria Vernaschi. Espiral construtivista: uma metodologia ativa de ensinoaprendizagem. **Interface (Botucatu)**, Botucatu, v. 21, n. 61, p. 421-434, jun. 2017.

LUCIO, J. et al. Contribuições de Jean Piaget à educação profissional: apontamentos para a prática docente. **Cadernos de Pedagogia**, São Carlos, 11. 145-156, 2018.

MITRE, S. M. et al. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem na formação profissional em saúde: debates atuais. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 13, Dec 2008.

NEIL A. Busis et al. Burnout, career satisfaction, and well-being among US neurologists in 2016. **Neurology**. Feb, nº 88 (8) 797-808, 2017.

NOGUEIRA, Maria Inês. As mudanças na educação médica brasileira em perspectiva: reflexões sobre a emergência de um novo estilo de pensamento. **Rev. bras. educ. med.** Rio de Janeiro, v. 33, n. 2, p. 262-270, June 2009.

OLIVEIRA, M. S. D. et al. Uso de material didático sobre embriologia do sistema nervoso: avaliação dos estudantes. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Brasília, 33. 83-92, 2012.

PAGLIOSA, Fernando Luiz; DA ROS, Marco Aurélio. O relatório Flexner: para o bem e para o mal. **Rev. bras. educ. med.** Rio de Janeiro, v. 32, n. 4, p. 492-499, Dec. 2008.

PAKPOOR, Julia et al. "National survey of UK medical students on the perception of neurology." **BMC medical education** vol. 14 225. 21 Oct. 2014

PONTES, A. L. et al. Saber e prática docente na transformação do ensino médico. **Revista Brasileira de Educação Médica**. Brasília, 30, 66-75, 2006.

ROJAS I. E. et al. Exploración del nivel de neurofobia en estudiantes de medicina en México. **Inv Ed Med**, 3, pp. 63-70, 2007.

SANYA, Emmanue et. al. Interest in neurology during medical clerkship in three Nigerian medical schools. **JBMC Medical Education**. v, 10, nº 1, 2010.

SANTOS LOBATO, B. et al. Neurofobia no Brasil: detectando e prevenindo um problema global. **Anais do XXVII Congresso Brasileiro de Neurologia**, 2016.

SCHEFFER, Mário et al. **Demografia Médica no Brasil 2018**. São Paulo, SP: FMUSP, CFM, Cremesp, 286 p, 2018.

SCHON, F. Is clinical neurology really so difficult? **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 72(5), 557–559, 2002.

WHO, World Health Organization. **Atlas: country resources for neurological disorders**. WHO Press, 2004.

_____. **Neurological Disorders: public health challenges**. WHO Press, 2006.

ZINCHUK A.V., et al. Attitudes of U S medical trainees towards neurology education: “Neurophobia”—A global issue. **BMC Med Educ** 10: 49, 2010.

SOBRE O ORGANIZADOR

TALLYS NEWTON FERNANDES DE MATOS - Graduação em Psicologia pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR) em 2015. Mestrado em Saúde Coletiva pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR) em 2017. Pesquisador convidado no grupo “Medicina Social: Direito, Saúde e Cidadania” pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e no grupo “Saúde nos Espaços Educacionais” pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Atualmente, é professor da Faculdade Plus na graduação em Pedagogia e Psicologia. Na pós-graduação é professor dos cursos de: Políticas Públicas, Saúde Pública, Neuropsicopedagogia, Psicopedagogia, Gestão de Pessoas, Psicologia Organizacional e Educação Infantil. Colabora na elaboração de políticas públicas pelo “Conselho Municipal dos Direitos da Criança e do Adolescente” (CMDCA), pelo município de Limoeiro do Norte, Ceará. Tem experiência e direcionamento em: Pesquisa, Ensino, Extensão, Psicologia da Educação, Psicologia Organizacional, Saúde Coletiva, Saúde Mental, Avaliação Psicológica e Psicanálise. É editor e avaliador de periódicos no segmento das ciências humanas e ciências da saúde. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3413329240036879>. E-mail: tallysnfm@gmail.com .

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidente Vascular Cerebral 41, 42, 57, 58, 60, 61, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 113

Alzheimer 33, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 53, 124

Arboviroses 1, 2, 5

B

Bibliometria 118, 128, 130

Brasil 2, 6, 7, 14, 18, 22, 26, 31, 32, 34, 36, 43, 45, 46, 48, 50, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 65, 68, 72, 73, 74, 75, 118, 119, 124, 128, 129, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 152, 160, 170, 171, 174, 175, 189, 199, 201, 205, 206, 209, 210

C

Cefaléia 177, 178, 180, 182

Chikungunya 1, 2, 3, 4, 5, 7

CitationItems 72

Comportamento 17, 33, 35, 36, 38, 48, 50, 95, 106, 108, 109, 113

Cryptococcus Spp 19, 20, 21

Cuidado 63, 67, 76, 141, 144, 207

D

Diagnóstico 4, 5, 6, 14, 15, 18, 21, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 59, 63, 65, 67, 69, 70, 93, 94, 105, 107, 108, 109, 110, 112, 116, 146, 148, 151, 157, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 179, 180, 185, 188, 189, 193, 195, 196, 198

Distúrbio 47, 48, 50, 71, 113, 114, 153, 158, 177, 179, 181

Dor 2, 3, 50, 59, 60, 154, 155, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 179, 180, 182, 183, 185, 186, 188, 189, 190

E

Educação 30, 62, 66, 194, 196, 199, 200, 202, 203, 204, 206, 207, 208, 209, 211

Epidemiologia 30, 31, 75, 146

Esclerose Múltipla 19, 20, 21, 114, 156, 200

Esquizofrenia 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111

Ética 27, 134, 171, 179, 194, 196, 198

Etiologia 12, 13, 15, 16, 17, 22, 47, 48, 49, 51, 52, 105, 107, 159, 164, 187

F

Farmacologia 48, 53, 54, 55

Fatores de Risco 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 66, 72, 74, 76, 178, 187

G

Gamma Knife 78, 79, 80, 82, 85, 92, 93, 94, 95, 100, 101, 102, 103, 104

H

Hanseníase 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152

Hérnia 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192

I

Imunização 12, 17, 24, 25, 28, 30, 81

Imunoterapia 78, 79, 80, 81, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 100, 101, 102

Infecções Oportunistas 19, 20, 181

Isquemia 58, 61, 113, 188

J

Jargonofasia 112, 113, 116

L

Linguagem 35, 37, 39, 62, 66, 107, 113, 114, 118, 199

M

Medicina 1, 11, 12, 24, 31, 33, 45, 47, 73, 76, 105, 111, 118, 139, 140, 142, 145, 153, 185, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 204, 205, 206, 207, 210, 211

Meningite 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 26

Microcefalia 6, 7, 8, 10

Microdissectomia 185, 186, 187, 188, 191, 192

Morte Encefálica 22, 193, 194, 195, 196, 198

N

Natalizumabe 19, 20, 21, 22

Nervo 4, 20, 21, 95, 153, 155, 156, 157, 159, 161, 162, 163, 164, 165

Neurite Óptica 1, 2, 3, 4, 5

Neurocirurgia 79, 100, 165, 188, 192

Neurologia 2, 32, 41, 118, 119, 125, 127, 128, 130, 160, 165, 168, 177, 199, 200, 201, 202, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210

P

Paralisia Flácida Aguda 24, 25, 27, 28, 30, 31
Parkinson 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 129, 200
Pediatria 18, 205
Poliomielite 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 200
Punção Lombar 177, 178, 179, 180

R

Reforma Psiquiátrica 140, 141, 142, 143

S

Saúde 7, 8, 13, 15, 18, 26, 27, 31, 32, 35, 40, 45, 46, 53, 55, 57, 60, 62, 64, 65, 73, 75, 76, 77, 101, 105, 106, 108, 110, 111, 140, 141, 144, 146, 147, 148, 152, 163, 170, 174, 175, 198, 200, 205, 208, 209, 211
Saúde Mental 110, 141, 142, 143, 144
Síndrome de Down 132, 133
Síndrome de Gerstmann 112, 113, 116
Síndrome de Parsonage-Turner 153, 154, 155, 160

T

Tumor 55, 61, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 89, 91, 92, 93, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 164

Z

Zika Vírus 6, 7, 8, 10

Avanços na Neurologia e na sua Prática Clínica 3

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora

Ano 2020

Avanços na Neurologia e na sua Prática Clínica 3

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora

Ano 2020