

**Atena**  
Editora  
Ano 2022



# NEUROLOGIA: PERSPECTIVAS DE FUTURO E POSIÇÃO ATUAL

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO  
(ORGANIZADOR)



Atena  
Editora  
Ano 2022

# NEUROLOGIA: PERSPECTIVAS DE FUTURO E POSIÇÃO ATUAL

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO  
(ORGANIZADOR)

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



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

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

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

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

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

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

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

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



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



# Neurologia: perspectivas de futuro e posição atual

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

N494 Neurologia: perspectivas de futuro e posição atual /  
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta  
Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-954-4

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.544221502>

1. Neurologia. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da  
(Organizador). II. Título.

CDD 612.8

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

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



**Atena**  
Editora  
Ano 2022

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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



## DECLARAÇÃO DA EDITORA

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



## APRESENTAÇÃO

Temos o prazer de apresentar o livro “Neurologia: Perspectivas de futuro e posição atual”, uma nova obra, proposta pela Atena Editora, com conteúdo relevante e muito bem estruturado, direcionada a todos acadêmicos e docentes da área da saúde com interesse em neurologia.

Neurologia é a especialidade médica responsável por trabalhar e analisar os distúrbios estruturais do sistema nervoso. Desde o diagnóstico à terapêutica, todas as enfermidades que envolvem o sistema nervoso central, periférico, autônomo, simpático e parassimpático, são estudadas por esta área. Toda pesquisa básica que objetiva novas metodologias ou protocolos inovadores, parte do estado da arte atual já consolidado que abre novas fronteiras e perspectivas de avanço e desenvolvimento.

Compilamos aqui assuntos relativos aos estudos de base diagnóstica e terapêutica nesse ramo tão interessante da medicina, oferecendo um breve panorama dos estudos atuais, onde o leitor poderá se aprofundar em temas diversificados tais como *somatic symptom, disorder secondary*, relato de caso, erros inatos do metabolismo, dor nas costas, dor lombar, envelhecimento, cognição, fisiopatologia da sepse, encefalopatia associada à sepse, quebra da barreira hematoencefálica em modelos animais de sepse, neuralgia do trigêmeo, sistema límbico, dieta hiperlipídica, neurociência, dentre outros.

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

Tenham todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **A 37 YEAR OLD MEN WITH SOMATIC SYMPTOM DISORDER SECONDARY TO COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME: REPORT OF CASE**

Siane Prado Lima Souza  
Marcus Vinicius Della Coletta  
Giselle Benevides Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215021>

### **CAPÍTULO 2..... 3**

#### **ACIDÚRIA ORGÂNICA D-2-HIDROXIGLUTÁRICA: RELATO DE CASO**

Raissa Souza Aguiar  
Carlos Eugênio Fernandez de Andrade  
Cristiane Maria da Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215022>

### **CAPÍTULO 3..... 10**

#### **DOR NA COSTAS: ASPECTOS FISIOLÓGICOS, COMPORTAMENTAIS E SOCIAIS**

Elizabet Saes-Silva  
Vanusa Belarmino  
Yohana Pereira Vieira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215023>

### **CAPÍTULO 4..... 21**

#### **ELABORAÇÃO DE UMA CARTILHA PARA ESTÍMULO COGNITIVO EM IDOSOS**

Rogério Jadjjiski de Leão  
Ismaelino Mauro Nunes Magno  
Gilvaldo dos Santos Silva Junior  
Felipe Eduardo de Oliveira Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215024>

### **CAPÍTULO 5..... 32**

#### **MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA ENCEFALOPATIA ASSOCIADA À SEPSE NEONATAL**

Gabriel Etienne Brito de Salles  
Ana Luiza Copello  
Gabriel Sousa de Pádua  
Ilana Chaves de Botica Santos  
Ludmilla Ferreira de Aragão  
Milena Mazur Quintal Crespo  
Nizia Railbolt Ferreira  
Raffaela Andrade Oliva  
Marcelo Gomes Granja  
Hugo Caire de Castro Faria Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215025>

**CAPÍTULO 6.....51**

**NEURALGIA DO TRIGÊMEO: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Francisco Ricardo Nascimento Freitas

Edmar José Fortes Júnior

Antônio Tiago da Silva Souza

Raimundo Graças Almeida Lima Neto

Gildelson Sampaio de Oliveira Filho

Débora Joyce Nascimento Freitas

Helen Mendes Teixeira

Edem Moura de Matos Junior

Ricardo Marques Lopes de Araújo

Alisson de Oliveira Meneses

Thiago Cardoso Guimarães

Daniela França de Barros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215026>

**CAPÍTULO 7.....62**

**RELAÇÕES DIETÉTICAS COM O SISTEMA LÍMBICO: ESTUDOS EXISTENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS NO ÂMBITO DA NEUROLOGIA**

Eulália Rebeca da Silva Araújo

Caio Henrique da Silva

Emily Alves de Albuquerque

Érica Helena da Silva

Eriberto Cassiano Silva dos Santos

Jaclécio Alves da Silva Albuquerque

Janiele Ferreira Da Silva

Ruana Carini da Silva Costa

Eduardo de Castro Lira Filho

Aldennizy Maria Cardoso dos Santos

Ezequias Lúcio de Lima

Paula Brielle Pontes Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5442215027>

**SOBRE O ORGANIZADOR.....66**

**ÍNDICE REMISSIVO.....67**

# CAPÍTULO 1

## A 37 YEAR OLD MEN WITH SOMATIC SYMPTOM DISORDER SECONDARY TO COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME: REPORT OF CASE

*Data de aceite: 01/02/2022*

### **Siane Prado Lima Souza**

Universidade Federal do Amazonas, Hospital  
Universitário Getúlio Vargas - Residencia  
Médica em Neurologia  
<http://lattes.cnpq.br/0076457142110723>

### **Marcus Vinicius Della Coletta**

Universidade Federal do Amazonas, Hospital  
Universitário Getúlio Vargas - Residencia  
Médica em Neurologia  
<http://lattes.cnpq.br/9123959131905445>

### **Giselle Benevides Ferreira**

Universidade Federal do Amazonas, Hospital  
Universitário Getúlio Vargas - Residencia  
Médica em Neurologia  
<http://lattes.cnpq.br/7798543635521092>

E.D.S., 37 years old, Higher Education, right handed, Natural from São Paulo - SP, coming from: São Gabriel da Cachoeira - AM 3 years ago, married. Patient reports that after falling from his height on December 2016, he had a left ankle injury, referring to be sustained, intense, daily pain that improved at rest and worsened in movement. He reports progressive pain irradiation to the lumbosacral region 2 months after the onset of symptoms, and the lower left limb presented cyanotic or hyperemic, being diagnosed with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). During this period he was followed up with Physical Therapy. After 5 months of injury, the patient had an anal pain with the same characteristics and during the physical

therapy he presented spasms in lower left limb, type of shock during the movement. He report that after 6 months of the onset of the condition, the spasms intensified and there was a change in the pattern for action tremors, myoclonus, as well as the involuntary movements were not restricted only in the lower left limb and moved to other locations such as left hand and face presenting a varied duration of 5 to 10 minutes, with no specific period to occur and often varied from 1 to 2 times a week, with no triggering factor. Nowadays, he reports that in the last 6 months, there has been an increase in the frequency of involuntary movements, presenting daily with varying duration. He also reports a weight gain of 50kg during this period. After intense investigation, the patient was diagnosed with Somatoform Disorders (SD). Discursion: The CRPS is an entity that represents chronic algic involvement, in which the pathophysiology is not fully understood accompanied by vasomotor changes, pain, and usually preceded by trauma, may presents motor disorders such as tremors, dystonias or muscular weakness. Although the diagnosis is clinical, it is of exclusion, the psychiatric alterations are infrequent, when present it presents great anxiety. The SD is associated with physical symptoms suggestive of pathophysiological changes although without demonstrable organic causes or functional mechanisms known and It is observed psychic and mental dysfunctions and the symptoms extrapolate the field of intention or simulation. Final comments: Both the diagnosis of CRPS and SD are not easy, it is an exclusion diagnosis and the patient must be accompanied by a multidisciplinary team.

**KEYWORDS:** Somatic symptom complex regional pain syndrome.

## REFERENCES

BRUEHL, Stephen. Complex regional pain syndrome <https://rds.org/wp-content/uploads/2014/12/CRPS-bruehl.pdf>

DE BOER RD, Marinus J, van Hilten JJ, et al. Distribution of signs and symptoms of complex regional pain syndrome type I in patients meeting the diagnostic criteria of the International Association for the Study of Pain. *Eur J Pain* 2011;15:830.e1-8 for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol* 2010;10:20.

## ACIDÚRIA ORGÂNICA D-2-HIDROXIGLUTÁRICA: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 07/11/2021

### **Raissa Souza Aguiar**

Médica Residente do Programa de Pediatria e Puericultura do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HCRP-USP  
Ribeirão Preto/SP, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7366811985531890>

### **Carlos Eugênio Fernandez de Andrade**

Médico Geneticista da Casa de Saúde Santa Marcelina  
São Paulo/SP, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/3286988527303103>

### **Cristiane Maria da Rocha**

Médica Neurologista Infantil da Casa de Saúde Santa Marcelina e Docente do curso de medicina da Faculdade Santa Marcelina – FASM  
São Paulo/SP, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/5280059738063602>

**RESUMO:** A acidúria D-2-hidroxi-glutárica é uma doença neurometabólica hereditária rara, causada por alterações enzimáticas que resultam no acúmulo de ácido D-2-hidroxi-glutárico nos tecidos e fluidos corporais (plasma, urina e líquido cefalorraquidiano). Apresenta-se sob duas formas distintas conforme idade do surgimento e intensidade dos sintomas, manifestando-se, principalmente, por crises epiléticas, hipotonia e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor.

O manejo clínico é baseado no controle dos sintomas e uma dieta restrita em proteínas para minimizar os efeitos tóxicos dos metabólitos. Os autores descreveram o caso clínico de uma paciente do sexo feminino que, aos dois anos e quatro meses, iniciou quadro de crises epiléticas, evoluindo com microcefalia e atraso global em seu desenvolvimento. Aos seis anos de idade, detectou-se excreção urinária aumentada de ácidos 2-hidroxi-glutárico, succínico e 3-hidroxi-butírico, confirmando acidúria orgânica do subtipo D-2-hidroxi-glutárica. Desde a introdução da dieta GACMED, evolui com melhora clínica progressiva. Os autores reiteram a importância da instalação de uma dieta caseira diante da condição metabólica com alto risco de acidose, mesmo sem comprovação do tipo de acidemia, uma vez que é de grande auxílio no tratamento e no prognóstico desses pacientes, a despeito do diagnóstico ocorrer tardiamente, como é comum na assistência pública em nosso país.

**PALAVRAS-CHAVE:** Erros Inatos do Metabolismo. Acidúria D-2-hidroxi-glutárica.

### D-2-HYDROXYGLUTARIC ACIDURIA: CASE REPORT

**ABSTRACT:** D-2-hydroxyglutaric aciduria is a rare neurometabolic and hereditary disease, caused by enzymatic alterations that result on D-2-hydroxyglutaric acid accumulation on tissue and body fluids (mostly plasma, urine and cerebrospinal fluid). It presents two distinct clinical forms depending on age of onset and symptom intensity, manifesting, in most cases, as seizures, hypotony, neuropsychomotor

developmental delay. Clinical management is based on symptom control and protein-restricted diet so as to minimize the metabolites' toxic effects. Authors describe the case of a female patient who started epileptic seizures at two years and four months of age, developing microcephaly and global developmental delay. At six years of age, increased urinary excretion of 2-hydroxyglutaric, succinic and 3-hydroxybutyric acids, confirming the diagnosis of organic aciduria of the D-2-hydroxyglutaric subtype. After the introduction of the GACMED diet, she evolved into progressive clinical improvement. Authors reiterate the importance of homemade diet institution in face of metabolic conditions with high risk of acidosis even without confirmation of the type of acidemia, as it greatly ameliorates treatment and prognosis of those patients in spite of any delays on diagnosis, common on our country's public healthcare system.

**KEYWORDS:** Metabolism, Inborn Errors. 2-Hydroxyglutaricaciduria. D-2-hydroxyglutaric aciduria.

## INTRODUÇÃO

A acidúria D-2-hidroxiglutarica (D-2-OHGA) é uma doença neurometabólica hereditária rara, com cerca de 80 casos relatados no mundo, que foi descrita pela primeira vez por Chalmers e colaboradores no ano de 1980. Resulta de diferentes mutações genéticas que alteram as atividades enzimáticas caracterizada pelo acúmulo de ácido D-2-hidroxiglutarico (D-2-HG) nos tecidos e fluidos corporais (plasma, urina e líquido cefalorraquidiano), associado ao aumento moderado dos metabólitos intermediários do Ciclo de Krebs tais como: os ácidos cítrico, succínico e 2-cetoglutárico<sup>1,2,3</sup>.

Apresenta-se sob duas formas distintas: uma com apresentação mais lenta e sintomas mais brandos (D-2-OHGA do tipo I), com o início nos seis primeiros anos de vida, e outra com fenótipo mais severo (D-2-OHGA do tipo II), com início no período neonatal até por volta dos dois anos de idade. Clinicamente, os pacientes apresentam crises epilépticas, hipotonia e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM)<sup>1,2,3</sup>.

Os exames de neuroimagem evidenciam: alargamento de ventrículos laterais, aumento do espaço subaracnóideo, principalmente em região frontal, hematomas subdurais, pseudocistos subependimários, anormalidades multifocais de substância branca cerebral, alterações a nível da maturação cerebral, afetando os processos de opercularização e mielinização, agiria occipital e adelgaçamento do córtex cerebral<sup>1,3,4</sup>.

Embora o diagnóstico seja suspeitado pela clínica e neuroimagem, este é confirmado pela detecção do D-2-HG em exame de fluidos corpóreos pela cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC/MS) ou cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS)<sup>1,3</sup>.

Atualmente, não existe uma intervenção terapêutica efetiva para D-2-OHGA, sendo o manejo clínico baseado no controle dos sintomas e uma dieta restrita em proteínas para minimizar os efeitos tóxicos dos metabólitos.

Devido a raridade dessa patologia, os autores consideram importante a descrição

clínica e o acompanhamento como uma forma de alerta aos especialistas que tratam desse grupo de paciente.

## CASO CLÍNICO

Paciente L.B.J., sexo feminino, branca, 8 anos, pais não consanguíneos, natural e procedente de São Paulo. Em sua gestação, mãe realizou pré-natal incompleto e apresentou síndrome hipertensiva da gestação não tratada. Nascida à termo, com 40 semanas de idade gestacional, de parto cesárea, devido apresentação pélvica, sem intercorrências, com peso de 2750 gramas (Figura 1), comprimento de 47,5 centímetros (Figura 2), perímetros cefálico (PC) e torácico (PT) de 32 centímetros, Apgar 8/9, Teste do Pezinho sem alterações.

Aos 15 dias de vida, a mãe refere que a filha começou a apresentar choro fraco sem razão aparente, apresentando avaliação clínica pediátrica dentro da normalidade nesse momento. Aos dois meses, detectou-se hipotonia global, microcefalia e estrabismo convergente durante consulta de puericultura, sendo encaminhada para avaliação nas especialidades de neurologia e oftalmologia.

A avaliação neurológica evidenciava lactente em bom estado geral, ativa e reativa, sem déficits, com desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) adequado para a idade e PC de 36,5 cm (Figura 3), com fontanela anterior aberta e normotensa e estrabismo convergente de olho direito.

À avaliação oftalmológica, aparentemente a criança enxergava bem, apesar do estrabismo convergente no olho direito, com fundo de olho e potencial evocado visual normais.

Em janeiro de 2012, aos dois anos e quatro meses, foi admitida no pronto-socorro por crise epiléptica, caracterizada como eversão ocular seguida de componente tônico generalizado, sendo iniciado tratamento anticonvulsivante com Carbamazepina 50 mg a cada 12 horas com controle adequado inicialmente.

No seguimento ambulatorial subsequente, ainda apresentava alguns escapes epilépticos, mantinha PC abaixo de percentil 2,5 (microcefalia) e só conseguia ter sustento cefálico. Foi reajustada a dose da Carbamazepina para 150 mg/dia, com controle total das crises, e indicado terapias de reabilitação. O exame de ressonância magnética de encéfalo (2013) evidenciava tênues áreas de aumento de sinal na substância branca cerebral em T2, sem captação de contraste, pequena ectasia ventricular supratentorial e sulcos corticais salientes.

Aos 2 anos e 11 meses, foi avaliada pela equipe da genética clínica, devido ao quadro descrito. Os exames de cariótipo por bandeamento G e sorologias para TORCHS foram normais. O estudo de erros inatos do metabolismo (EIM) demonstrou alteração dos ácidos orgânicos urinários com aumento de ácidos 2-hidroxi-glutárico (2-HG) e succínico e,

em menor proporção de ácido 3-hidroxi-butírico, confirmando o diagnóstico aos 6 anos de idade. Foi iniciado tratamento com L-carnitina 100 mg/Kg/dia, sulfato ferroso e polivitamínico (vitaminas A, C, D, E e complexo B) e encaminhada para nutricionista.

Após a instituição de dieta caseira com restrição dos aminoácidos triptofano e lisina, houve uma discreta melhora clínica. A criança passou a sorrir, bater palmas, ficar em pé com apoio e balbuciar. Foi feita a readequação da dose de L-carnitina para 2 g/ dia.

Em janeiro de 2017, iniciou dieta específica para acidemia (GACMED) com fórmula nutricional de aminoácidos isenta de lisina e com baixo teor de triptofano enriquecida de vitaminas e minerais.

Em março de 2018, paciente em uso da fórmula nutricional, persistia sem crises epiléticas, já conseguindo trocar decúbito sozinha, com lalação e tentando dar passos, mantendo-se sem intercorrências e em seguimento com equipe multidisciplinar.

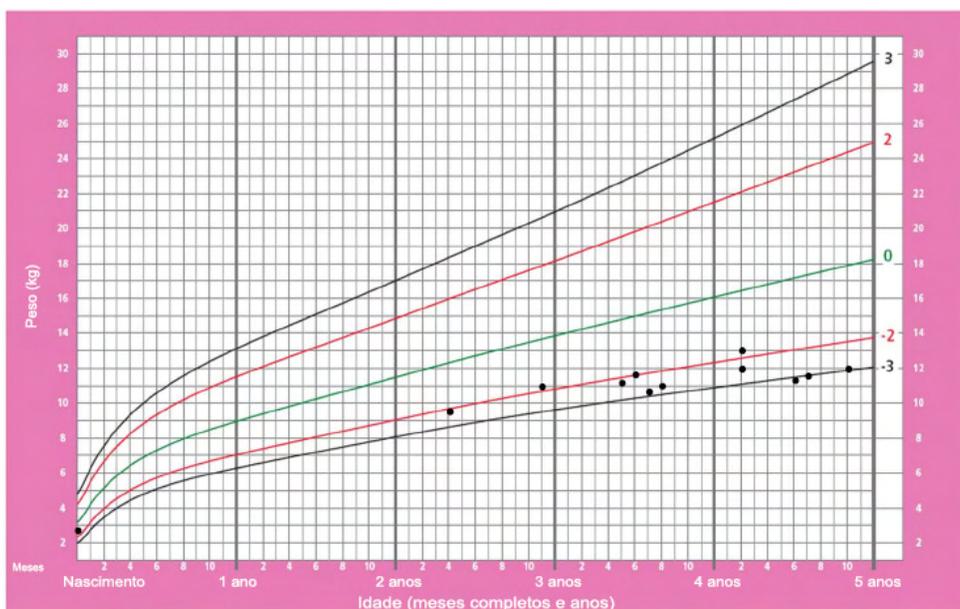


Figura 1. Curva de Peso da paciente L.B.J. conforme a idade

Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006

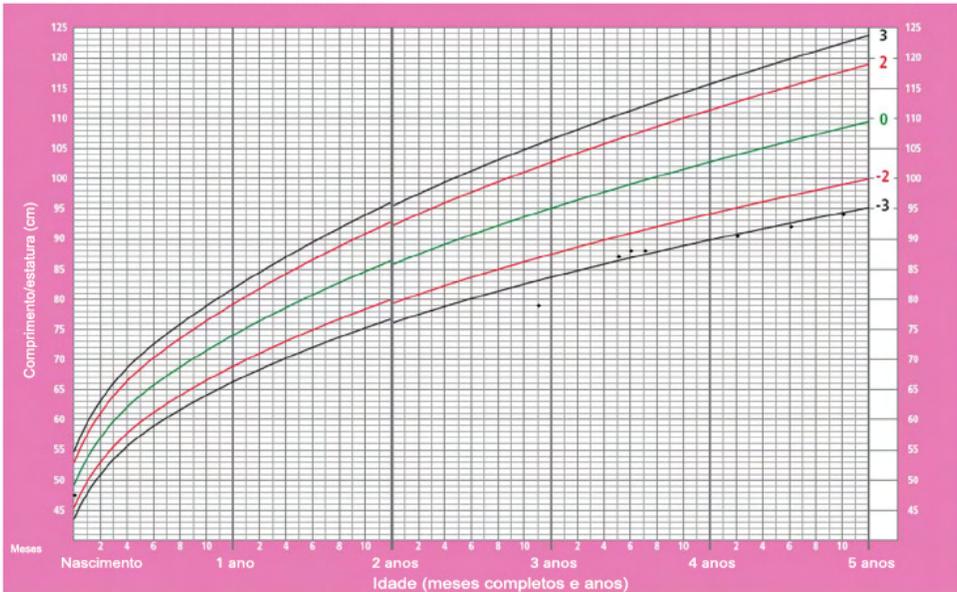


Figura 2. Curva de Estatura da paciente L.B.J. conforme a idade

Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006

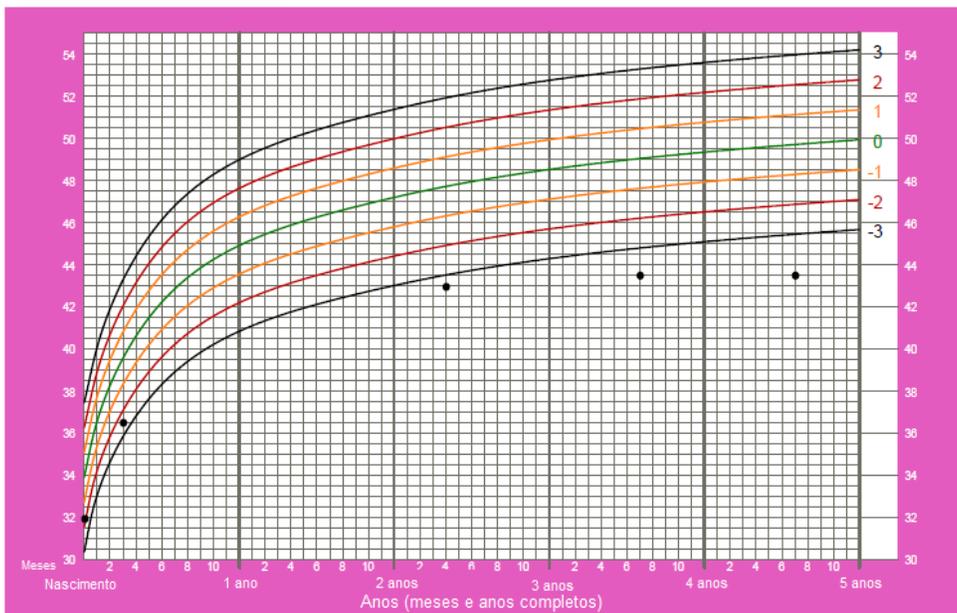


Figura 3. Curva de Perímetro Cefálico da paciente L.B.J. conforme a idade

Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006

## DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

A paciente descrita no caso clínico apresentava DNPM adequado até iniciar quadro de encefalopatia epiléptica aos dois anos e quatro meses, evoluindo, posteriormente, com atraso global em seu desenvolvimento, apresentando evolução lenta dos déficits comparado à outras doenças neurológicas.

A evolução do perímetro cefálico, que encontrava-se adequado ao nascimento e, posteriormente, abaixo do percentil 25 (microcefalia), foi a pista para pensarmos em uma doença evolutiva e não devido uma formação cerebral inespecífica. Embora a macrocefalia seja comum entre os pacientes acometidos por D-2-OHGA, a paciente descrita apresentava um perímetro cefálico adequado ao nascimento, evoluindo com microcefalia mais tarde, sinal que geralmente está presente na forma severa de D-2-OHGA, apresentação que aparentemente a paciente descrita não se enquadrava, devido ao bom controle de crises epiléticas e rápida melhora das etapas de desenvolvimento mesmo com instalação tardia da dieta específica.

O exame de ressonância magnética de encéfalo evidenciou tênues áreas de aumento de sinal na substância branca cerebral em T2, sem captação de contraste, pequena ectasia ventricular supratentorial e sulcos corticais salientes, achados muito inespecíficos e de pouco valor para o diagnóstico. A detecção de aumento de 2-HG e ácido succínico e, em menor proporção, de ácido 3-hidroxi-butírico na pesquisa de ácidos orgânicos urinários permitiu a definição diagnóstica.

Desde dois anos e sete meses, paciente L.B.J. encontra-se sem crises epiléticas em uso de Carbamazepina 150 mg/dia. Após a introdução da dieta caseira hipoprotéica com restrição dos aminoácidos triptofano e lisina e com suplementação de L-carnitina, passou a apresentar melhor resposta aos estímulos ambientais.

Há quatro anos vem em uso de dieta específica GACMED, com fórmula nutricional de aminoácidos isenta de lisina e com baixo teor de triptofano enriquecida de vitaminas e minerais. Essa composição é indicada em acidemias orgânicas com foco na prevenção de desnutrição e diminuição dos metabólitos tóxicos produzidos e excretados.

Considerando o exposto, sugerimos realização de triagem metabólica ampla rapidamente, pois o diagnóstico precoce pode alterar o prognóstico do paciente. E, diante da condição metabólica com alto risco de acidose, mesmo sem comprovação específica do tipo de acidemia, recomendamos a introdução precoce de uma dieta caseira para minimizar as complicações neurológicas que prejudicarão a vida desses pacientes e de seus familiares, a despeito do diagnóstico ocorrer tardiamente, como é comum na assistência pública em nosso país.

## REFERÊNCIAS

1. Rodrigues DGB, Vargas CR. Acidúrias D-2-hidroxi-glutárica e L-2-hidroxi-glutárica: uma revisão da literatura. *Clin Biomed Res*. 2016; 36(2):80-91.
2. Mahfoud A, Domínguez CL, Rashed M, Durán M, Rodríguez T, Rodríguez D, et al. Aciduria D-2-hidroxi-glutárica: Reporte de dos casos. *Invest Clin*. 2009; 50(3):369-375.
3. Kranendijk M, Struys EA, Salomons GS, Knaap MSVD, Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J Inher Metab Dis*. 2012; 35:571-587.
4. Sarmento A, Cardoso ML, Teixeira F, Barbot C, Martins E. Vômitos Cíclicos / Acidúria Glutárica tipo II: Caso Clínico. *Nascer e Crescer – revista do hospital de crianças Maria pia*. 2005; 14(1):26-30.

## DOR NA COSTAS: ASPECTOS FISIOLÓGICOS, COMPORTAMENTAIS E SOCIAIS

*Data de aceite: 01/02/2022*

*Data de submissão: 10/01/2022*

### **Elizabet Saes-Silva**

Universidade Federal do Rio Grande - FURG  
Rio Grande – Rio Grande do Sul  
ORCID: 0000-0003-2356-7774

### **Vanusa Belarmino**

Universidade Federal do Rio Grande - FURG  
Rio Grande – Rio Grande do Sul  
ORCID: 0000-0001-8717-1520

### **Yohana Pereira Vieira**

Universidade Federal do Rio Grande - FURG  
Rio Grande – Rio Grande do Sul  
ORCID: 0000-0003-4828-8210

**RESUMO:** A dor nas costas é um sintoma que pode trazer consequências físicas, psicológicas e sociais. Surge de forma aguda e quando ultrapassa mais de três meses a dor torna-se crônica. As fibras A $\delta$  (rápida) e C (lenta) são fibras nociceptivas que realizam a transmissão e condução dos estímulos de dor no corpo. Os neurotransmissores são importantes na propagação e inibição dos impulsos nervosos da dor. Esse sintoma atinge pessoas de todas as idades, desde crianças até idosos, sendo uma das principais causas de custos para a saúde pública. Ainda há muito que fazer para melhorar as estratégias para o tratamento da dor nas costas, principalmente nos países de baixa e média renda, e ainda mais com o agravante da pandemia de Covid-19. No

entanto, algumas ações podem ser promissoras como a implementação de melhores práticas, o redesenho dos caminhos clínicos, saúde integrada e cuidados ocupacionais, alterações na forma de pagamento e legislação, e saúde pública e estratégias de prevenção. Dores nas costas são condições de saúde altamente prevalentes e onerosas, aparecendo precocemente, mas principalmente na meia-idade. Os fatores são multifacetados para o desencadeamento do sintoma, envolvendo questões fisiológicas, comportamentais e sociais. É preciso tomar medidas de prevenção, equidade no acesso aos serviços de saúde e implementação de políticas públicas como por exemplo estimular a prática de atividade física, ter uma alimentação saudável, ter uma boa postura e a promoção de educação em saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dor nas costas; dor lombar; fisiologia; fatores de risco.

### **BACK PAIN: PHYSIOLOGICAL, BEHAVIORAL AND SOCIAL ASPECTS**

**ABSTRACT:** Back pain is a symptom that can have physical, psychological and social consequences. It appears acutely and when it exceeds three months the pain becomes chronic. The A $\delta$  (fast) and C (slow) fibers are nociceptive fibers that carry out the transmission and conduction of pain stimuli in the body. Neurotransmitters are important in propagating and inhibiting pain nerve impulses. This symptom affects people of all ages from children to the elderly, being one of the main causes of costs for public health. There is still much to be done

to improve strategies for the treatment of back pain, especially in low- and middle-income countries, and even more so with the aggravation of the Covid-19 pandemic. However, some actions may be promising such as the implementation of best practices, the redesign of clinical pathways, integrated health and occupational care, changes in payment and legislation, and public health and prevention strategies. Back pain is a highly prevalent and burdensome health condition, appearing early in life, but mostly in middle age. The factors are multifaceted for triggering the symptom, involving physiological, behavioral and social issues. It is necessary to take preventive measures, equity in access to health services and implementation of public policies, such as encouraging the practice of physical activity, having a healthy diet, having a good posture and promoting health education.

**KEYWORDS:** Back pain; low back pain; physiology; risk factors.

## 1 | INTRODUÇÃO

A dor nas costas é um sintoma que pode trazer consequências físicas, psicológicas e sociais (AL-OTAIBI, 2015; WALKER, 2012). O progressivo aumento do número de casos tem sido observado nas últimas três décadas, principalmente na região lombar onde mostrou uma incidência de mais de duzentos milhões de casos novos (WU *et al.*, 2020). Enquanto na região cervical, o número de casos apontou um aumento de 124 milhões de pessoas no mesmo período.

Aspectos fisiológicos, comportamentais e sociais podem ter relação ao surgimento da dor, como também agravamento, o que pode levar à cronicidade (AL-OTAIBI, 2015; WALKER, 2012). Por exemplo, fatores como sedentarismo (BOHMAN *et al.*, 2019), posturas inadequadas, doenças ocupacionais (AL-OTAIBI, 2015), obesidade (MENDONÇA *et al.*, 2020), ser do sexo feminino (WU *et al.*, 2020) tem sido investigados por alguns autores como fatores de risco à dor na coluna vertebral.

Além disso, mais recentemente com a implementação de medidas restritivas decorrentes da pandemia por Covid-19, alguns fatores como aumento da ansiedade e depressão, diminuição da atividade física, trabalho remoto e aumento da ingestão de alimentos não saudáveis podem estar diretamente associados a essa dor (ŠAGÁT *et al.*, 2020; CELENAY *et al.*, 2020).

Neste sentido, esta revisão narrativa tem como objetivo mostrar e abordar aspectos fisiológicos, comportamentais e sociais associados à dor na coluna e os impactos advindos ao indivíduo e sociedade.

## 2 | DEFINIÇÃO E TIPOS DE DOR

Ador é uma percepção subjetiva, uma experiência sensorial e emocional desagradável descrita em termos de lesões teciduais, reais ou potenciais (MERSKEY & BOGDUK, 1994; SILVERTHORN, 2017), onde a interpretação do encéfalo sobre a informação sensorial transmitida pelas vias se inicia nos nociceptores. A dor é individual e multidimensional, e

pode variar de acordo com o estado emocional da pessoa (SILVERTHORN, 2017)..

A dor pode ser aguda ou crônica. A dor aguda surge repentinamente e permanece no máximo dias ou semanas, enquanto a dor crônica ultrapassa o período de três meses (MERSKEY & BOGDUK, 1994). Com isso, a dor aguda se apresenta como uma dor rápida, dor pontual ou dor em agulhada, e a dor crônica, como dor lenta, dor em queimação, dor persistente ou dor pulsátil (GUYTON & HALL, 2006; MERSKEY;& BOGDUK, 1994).

Neste sentido, a ocorrência da dor aguda na coluna vertebral pode ter relação à exposição a algum trauma, uma força externa ou ao levantar um objeto, por exemplo, que pode danificar os músculos, a fâscia ou causar fraturas do corpo vertebral (HAYASHI, 2004). A percepção de dor aguda causa uma reação do indivíduo a evitar o movimento direcionado a essa dor, o que restringe o movimento e proporciona altos níveis de carga e rigidez nas articulações resultando em um mecanismo de tensão do tecido e sensibilização contínua do nociceptor periférico e se não tratada ocasiona a dor crônica (O'SULLIVAN, 2005).

A dor crônica se desenvolve pelo estímulo nociceptivo excessivo, devido ao uso repetitivo de músculos (CALVINO & GRILO, 2006; HAYASHI, 2004). Além disso, este tipo de dor pode ser desencadeada por lesões e patologias da coluna vertebral que acarretam em inflamação ou sensibilização dos nociceptores (CALVINO & GRILO, 2006). O sistema nervoso pode ser danificado pela lesão original de forma a ser incapaz de se restaurar a um estado normal. As síndromes, por exemplo, são patologias em que a intensidade da dor é desproporcional à lesão ou danos ao tecido original e são propensas a apresentarem dor crônica (LOESER & MELZACK, 1999).

A dor neuropática é causada por uma lesão ou doença localizada no sistema nervoso somatossensorial (CALVINO & GRILO, 2006; COHEN & MAO, 2014). Esta dor pode se desenvolver após a lesão do nervo, quando alterações deletérias ocorrem nos neurônios lesados e ao longo das vias modulatórias nociceptivas e descendentes no sistema nervoso central (COHEN & MAO, 2014). As substâncias envolvidas no desenvolvimento e manutenção desta dor acarretam na dor crônica e podem ocasionar distúrbios do sono e condições psicológicas, como depressão (COHEN & MAO, 2014; SILVERTHORN, 2017).

A hiperalgesia é o aumento da resposta à dor a um estímulo doloroso (COHEN & MAO, 2014). Isto pode ocorrer devido a um processo inflamatório prolongado na região lesada o que pode trazer alteração na velocidade de condução e duração do potencial de ação das fibras C e A $\delta$  resultando num estímulo nocivo supraliminar (ROSENOW & HENDERSON, 2003).

Outros fatores estão envolvidos às dores aguda e crônica na coluna vertebral e serão abordados no item 4.

## 3 | A FISIOLOGIA DA DOR NA COLUNA VERTEBRAL

### 3.1 Fibras Nervosas

As fibras nervosas são classificadas em A e C. As fibras A são fibras que possuem tamanhos médio e grande dos nervos espinhais, e são mielinizadas, ou seja, com condução rápida e se subdividem em  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\delta$  (GUYTON & HALL, 2006). Enquanto, as fibras do tipo C são finas e amielínicas, e por isso, conduzem impulsos a baixa velocidade (GUYTON & HALL, 2006).

As fibras A $\alpha$  e A $\beta$  são fibras não nociceptivas e contornam tangencialmente a camada mais externa do corno dorsal de modo que os ramos ascendentes constituem o sistema lemniscal medial da coluna dorsal, que veicula informações somatossensoriais, enquanto os ramos segmentares terminam na região intermediária camadas (III e IV) do corno dorsal. (CALVINO & GRILO, 2006). Essas fibras respondem a estímulos mecânicos não nociceptivos, incluindo estiramento e pressão transmitidos por mecanorreceptores encontrados nos ligamentos e disco intervertebral (COUTAUX et al., 2005; GARCÍA-COSAMALÓN et al., 2010).

As fibras A $\delta$  e C são fibras nociceptivas realizam a transmissão e condução dos estímulos de dor no corpo (MARCHAND, 2008; SILVERTHORN, 2017). Essas fibras circundam a camada mais externa do corno dorsal e penetram no corno dorsal perpendicularmente terminando nas camadas superficiais (I e II) ou se estendem nas camadas profundas (V, VI, VII e X) (CALVINO & GRILO, 2006). Elas apresentam direção ascendente e descendente através da substância branca, ao longo de dois a três segmentos espinhais de seu ponto de entrada na medula, constituindo o trato de Lissauer (CALVINO & GRILO, 2006). A maioria das fibras nervosas sensoriais que inervam o disco intervertebral são fibras A $\delta$  ou C (GARCÍA-COSAMALÓN et al., 2010).

### 3.2 Mecanismos da dor na coluna

Os estímulos mecânicos e químicos na coluna vertebral são recebidos por neurônios sensoriais chamados nociceptores, então são convertidos em sinais elétricos ou potenciais de ação (transdução) e transmitidos ao corno dorsal (modulação) do Sistema Nervoso Central (SNC) até chegar no córtex somatossensorial (percepção da dor) (GUYTON & HALL, 2006; MARCHAND, 2008).

Os sinais aferentes dos nociceptores são levados ao SNC por meio de dois tipos de fibras sensoriais primárias: fibras A $\delta$  (A-delta) e fibras C (SILVERTHORN, 2017). As fibras A $\delta$  (via trato neoespinotalâmico) são mielinizadas maiores e conduzem o sinal de forma relativamente rápida para os interneurônios do corno dorsal da medula espinal (neurônio II) onde fazem a sinapse e seguem até o tálamo (neurônio III) para após chegar no córtex somatossensorial primário (GUYTON & HALL, 2006; MARCHAND, 2008; SILVERTHORN, 2017). Essas fibras são, portanto, responsáveis pela localização aguda da dor e pela

resposta espinhal rápida (GUYTON & HALL, 2006; MARCHAND, 2008). As fibras C (trato paleoespinalâmico) são amielínicas finas e têm uma velocidade de condução lenta, mediarão uma segunda dor ou dor lenta e crônica (MARCHAND, 2008; SILVERTHORN, 2017). Elas transmitem sinais ou potenciais de ação para a substância gelatinosa (neurônio II) do corno dorsal da medula espinhal (MARCHAND, 2014; SILVERTHORN, 2017). Essas fibras C fazem sinapses nos interneurônios inibidores, à medida que são ativadas por um estímulo doloroso, elas simultaneamente excitam a via ascendente e bloqueiam a inibição tônica. Essa ação permite que o sinal de dor da fibra C siga para o encéfalo sem impedimento (SILVERTHORN, 2017).

Na teoria das “portas da dor” descrita por Melzack e Wall (1965), as fibras A $\beta$  que levam informação sensorial de estímulos mecânicos ajudam a bloquear a transmissão da dor. As fibras A $\beta$  fazem sinapse com interneurônios inibidores e aumentam a atividade inibidora dos interneurônios (MELZACK & WALL, 1965; SILVERTHORN, 2017). A estimulação seletiva de grandes fibras aferentes A $\beta$  bloqueia as pequenas fibras nociceptivas A $\delta$  e C na substância gelatinosa (lâmina II) do corno dorsal de a medula espinhal (MARCHAND, 2014; MELZACK & WALL, 1965). Por isso, se um estímulo de pressão suave é aplicado repentinamente à pele, impulsos de fibras grandes não apenas disparam as células T, mas também fecham parcialmente a porta pré-sináptica, encurtando assim a barreira gerada pelas células T, inibindo a dor (MELZACK & WALL, 1965).

### 3.3 Neurotransmissores da dor

Os neurotransmissores são importantes na propagação e inibição dos impulsos nervosos da dor. Aqueles conhecidos de ação rápida induzem respostas de dor aguda por apresentarem moléculas pequenas, outros, com um tamanho maior são de ação lenta, o que prolonga o tempo do sintoma da dor (GUYTON & HALL, 2006).

O estímulo nociceptivo produz inicialmente a despolarização dos nociceptores abrindo canais iônicos que permitem a entrada de íons positivos na célula (CURI & ARAÚJO FILHO, 2009; SILVERTHORN, 2017). Esta despolarização ativa a fibra aferente de modo a transmitir para a medula espinhal o código neural que representa a ação físico-química do estímulo no receptor desencadeando a liberação de neurotransmissores (CURI & ARAÚJO FILHO, 2009).

O glutamato é o neurotransmissor mais envolvido na transmissão da dor rápida, secretado nas terminações nervosas das fibras A $\delta$ , atua instantaneamente e persiste apenas por alguns milissegundos (GUYTON & HALL, 2006). Os terminais de fibras para a dor do tipo C que entram na medula espinhal secretam tanto o neurotransmissor glutamato quanto a substância P. A substância P é liberada muito mais lentamente, com sua concentração aumentando em período de segundos ou mesmo minutos e está relacionada à dor crônica lenta (GUYTON & HALL, 2006).

Outros neurotransmissores são liberados durante uma resposta inflamatória, como

serotonina, histamina, bradicinina, capsaicina, prostaglandinas e citocinas o qual podem desempenhar um papel importante no estabelecimento e manutenção de um estado de sensibilização (ROSENOW & HENDERSON, 2003).

Os neurotransmissores inibidores da dor hiperpolarizam as suas células-alvo, abrindo canais de  $Cl^-$  e permitindo a entrada de cloreto de sódio na célula (SILVERTHORN, 2017). Um dos principais neurotransmissores inibidor no encéfalo é o ácido gama-aminobutírico (GABA). A ativação do receptor inicia um fluxo de carga negativa íons de cloreto na célula diminuindo sua concentração gradiente. Isso hiperpolariza o pós-sináptico da célula e reduz a probabilidade de disparar um potencial de ação (ROSENOW & HENDERSON, 2003).

Além do GABA, a serotonina, a noradrenalina e dopamina também atuam como neurotransmissores implicados nos mecanismos inibidores da dor (MARCHAND, 2008). Um estudo mostrou que pacientes com dor crônica na coluna têm alterações na função da dopamina cerebral que estão associadas a medidas de sensibilidade à dor e estado afetivo, mas também a medidas funcionais do sistema opioide endógeno cerebral (MARTIKAINEN et al., 2015).

## **4 | EPIDEMIOLOGIA E FATORES RELACIONADOS À DOR NA COLUNA VERTEBRAL**

A dor na coluna atinge pessoas de todas as idades, desde crianças até idosos, sendo uma das principais causas de custos para a saúde pública (WHO, 2022; HARTVIGSEN et al., 2018).

A literatura tem apresentado fatores de risco associados a esses sintomas de dor tais como: sexo feminino (WU et al., 2020; SAES-SILVA et al., 2021), indivíduos com 1 a 7 anos de escolaridade (DE OLIVEIRA SAES et al., 2021; SAES-SILVA et al., 2021), obesidade (MENDONÇA et al, 2020), sedentarismo (BOHMAN et al., 2019), doenças ocupacionais (AL-OTAIBI, 2015), idade igual ou superior a 60 anos, menos de 6h de sono por dia (SAES-SILVA et al., 2021), maior nível de estresse, e comorbidades como artrite/reumatismo, LER/DORT., entre outros (SAES-SILVA et al., 2021).

Estudos mostram que indivíduos do sexo feminino tem maior probabilidade de desenvolver dor nas costas do que os homens (WU et al., 2020; SAES-SILVA et al., 2021). Isso pode estar relacionado ao início precoce da puberdade, que desencadeia diferenças de crescimento, além de alterações hormonais em decorrência da menstruação, gravidez e menopausa (HOY et al., 2012)..

Obesidade é caracterizada como um fator de risco, onde indivíduos obesos tinham maiores prevalências de dor na coluna vertebral, com relação aos não obesos (MENDONÇA et al, 2020). Efeitos mecânicos da obesidade causa uma degeneração na coluna vertebral, além de influenciar em efeitos inflamatórios, mediados por adipocina, leptina e adiponectina (SHARMA, 2018). A leptina aumenta a produção de moléculas na coluna que degradam e

produzem dor e, essas evidências fornecem uma possível ligação bioquímica entre coluna, degeneração, dor nas costas e obesidade (SEGAR et al., 2019).

A literatura sugere que o comportamento sedentário é um fator de risco para dor na coluna, o que pode ser em decorrência dos efeitos deletérios na saúde cardiovascular e musculoesquelética (BOHMAN *et al.*, 2019). No entanto, a dor na coluna vertebral em idosos pode estar associada ao desgaste natural das estruturas musculoesqueléticas. Acredita-se que a redução da atividade física pode reduzir a dor nas costas protegendo estruturas já fragilizadas pelo processo de envelhecimento (DE REZENDE et al., 2014).

Pesquisadores italianos identificaram que 23,5% daqueles que estavam trabalhando remotamente relataram dores cervicais e 41% dores nas costas (MORETTI et al., 2020). Durante a quarentena, na Arábia Saudita, a prevalência de dor lombar passou de 38,8% para 43,8% entre os 463 entrevistados (ŠAGÁT et al., 2020). No Brasil, estudo realizado em 2020, para investigar os fatores que afetam a autoavaliação da saúde dos brasileiros durante a pandemia do COVID-19, encontrou uma prevalência de 27,1% de pessoas que passaram a sentir dor nas costas durante a pandemia e 18,4% relataram piora da dor (SZWARCWALD et al., 2021).

A baixa escolaridade está associada à dor na coluna, confirmando que os indivíduos estão expostos a maior sobrecarga ergonômica, tanto em casa quanto no trabalho, o que justificaria os resultados (SILVA et al., 2004).

Com relação às comorbidades, idosos com HAS e/ou reumatismo/artrite/artropatia são mais propensos a desenvolver distúrbios da coluna vertebral (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2012). Outros estudos mostram que as comorbidades levam a uma maior vulnerabilidade, o que, por sua vez, afeta a saúde (ZULLIG et al., 2015). Esse resultado reforça a necessidade de um modelo de atenção ao idoso que considere múltiplas condições para desenvolver estratégias em saúde (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2012).

## 5 | PERSPECTIVAS FUTURAS

A dor nas costas é uma das condições de saúde mais prevalentes no cenário mundial, provoca limitação de atividades, absenteísmo no trabalho e redução na produtividade, interferindo na qualidade de vida com altos custos nos sistemas de saúde e socioeconômicos (HARTVIGSEN et al., 2018).

Devido à pandemia diversas mudanças tiveram que ser implantadas e, por consequência, a piora de algumas doenças, entre elas a dor nas costas. Uma das hipóteses para esse aumento é o trabalho em home office que se tornou uma rotina para muitas pessoas, devido ao isolamento social e estão relacionadas à mudança do ambiente de trabalho e ao imprevisto de escritórios em casa.

Dentre as medidas que tiveram que ser adotadas devido ao Covid-19, o isolamento social pode ser um dos preditores para o aumento do sedentarismo na população, causando

uma elevação nas queixas de dores nas costas. Sabe-se que a inatividade física é um importante contribuinte para ausência de saúde, devido ao efeito deletério sobre o sistema musculoesquelético, além de comprometer os fatores psicológicos e sociais. Além disso, a prática de atividade física traz diversos benefícios, pois libera endorfinas, faz melhorar a circulação cerebral, aumenta a avaliação de diversas situações, controle do estresse, entre outros (MANCIN et al., 2008).

Ainda há muito que fazer para melhorar as estratégias para o tratamento da dor nas costas, principalmente nos países de baixa e média renda. Sugere-se que uma estrutura biopsicossocial pode ser usada para orientar o manejo, incluindo educação, autocuidado, retomada das atividades habituais e exercícios e medidas psicológicas para aqueles com sintomas persistentes. O segundo artigo da série Low back pain, da The Lancet, recomenda como princípios para a dor nas costas a redução de imagens e tratamentos desnecessários, incentivar as pessoas a serem ativas e permanecer no trabalho e usar apenas medicamentos, imagens e cirurgia com prudência (FOSTER et al., 2018).

Nesse mesmo sentido, para evitar o avanço para a cronicidade da dor nas costas ocupacional (AL-OTAIBI, 2015), indica algumas ações médicas como a padronização da abordagem clínica, implementação das diretrizes, exames de imagens quando houver evidência de alerta, repouso limitado a dois dias, retorno ao trabalho evitando fatores de risco e, se necessário acompanhamento para intervenção adicional.

Existem ainda alguns desafios para a implementação de boas práticas para redução da dor nas costas como tempos curtos de consulta, baixo conhecimento dos médicos e equívocos sobre as diretrizes clínicas, medo de litígio em caso de patologia rara e grave perda e boa relação médico-paciente (SLADE et al., 2016). Estudo sugere estratégias promissoras dentre elas: implementação de melhores práticas, o redesenho dos caminhos clínicos, saúde integrada e cuidados ocupacionais, alterações na forma de pagamento e legislação, e saúde pública e estratégias de prevenção (FOSTER et al., 2018).

## 6 | CONCLUSÃO

Dores nas costas são condições de saúde altamente prevalentes e onerosas, aparecendo precocemente, mas principalmente na meia-idade. Os fatores são multifacetados para o desencadeamento do sintoma, envolvendo questões fisiológicas, comportamentais e sociais. Apesar da existência de estratégias baseadas em evidências, estas nem sempre são eficazes. É preciso tomar medidas de prevenção, equidade no acesso aos serviços de saúde e implementação de políticas públicas como por exemplo, estimular a prática de atividade física, ter uma alimentação saudável, ter uma boa postura e a promoção de educação em saúde.

## REFERÊNCIAS

- AL-OTAIBI, S. Prevention of occupational Back Pain. **Journal of Family and Community Medicine**, v. 22, n. 2, p. 73, 2015.
- BOHMAN, T.; HOLM, L. W.; HALLQVIST, J.; PICO-ESPINOSA, O. J.; SKILLGATE, E. Healthy lifestyle behaviour and risk of duration troublesome neck pain among men and women with occasional neck pain: results from the Stockholm public health cohort. **BMJ Open**, v. 9, n. 11, p. 1–9, 2019.
- CALVINO, B.; GRILO, R. M. Central pain control. **Joint Bone Spine**, v. 73, p. 10–16, 2006.
- CELENAY, S. T.; KARAASLAN, Y.; METE, O.; OZER KAYA, D. Coronaphobia, musculoskeletal pain, and sleep quality in stay-at home and continued-working persons during the 3-month Covid-19 pandemic lockdown in Turkey. **Chronobiology International**. v. 37, n. 12, p. 1778-1785, 2020.
- COHEN, S. P.; MAO, J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. **BMJ**. v. 348, n., p., 2014.
- COUTAUX, A.; ADAM, F.; WILLER, J.-C.; LE BARS, D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. **Joint Bone Spine**, v. 72, n. 5, p. 359–371, 2005.
- CURI, R; ARAÚJO FILHO, J. P. **Fisiologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- DE OLIVEIRA SAES, M. et al. Occurrence of spinal disorders and associated factors among the elderly: A population study in a municipality in the deep south of Brazil. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 26, n. 2, p. 739–748, 2021.
- DE REZENDE, L. F. M. et al. Sedentary behavior and health outcomes: An overview of systematic reviews. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, p. 1–9, 2014.
- FOSTER, Nadine E. et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. **The Lancet**, v. 391, n. 10137, p. 2368–2383, 2018.
- GARCÍA-COSAMALÓN, J.; DEL VALLE, M. E.; CALAVIA, M. G.; GARCÍA-SUÁREZ, O.; LÓPEZ-MUÑIZ, A.; OTERO, J.; VEGA, J. A. Intervertebral disc, sensory nerves and neurotrophins: who is who in discogenic pain? **Journal of anatomy**, v. 217, n. 1, p. 1–15, 2010.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- HARTVIGSEN, Jan et al. What low back pain is and why we need to pay attention. **The Lancet**. v. 391, n. 10137, p. 2356–2367, 2018.
- HOY, D. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. **Arthritis and Rheumatism**, v. 64, n. 6, p. 2028–2037, 2012.
- JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, S. et al. Prevalence of chronic head, neck and low back pain and associated factors in women residing in the Autonomous Region of Madrid (Spain). **Gaceta Sanitaria**, v. 26, n. 6, p. 534–540, 2012.

LOESER, J. D.; MELZACK, R. Pain : an overview. **The Lancet**, v. 353, p. 1607–1609, 1999.

MANCIN, G. B.; BONVICINE, C.; GONÇALVES, C.; BARBOZA, M. A. I. Análise da influência do sedentarismo sobre a qualidade de vida de pacientes portadores de dor lombar crônica. **ConScientiae Saúde**. v. 7, n. 4, p. 441-448, 2008..

MARCHAND, S. Neurophysiology of Pain. *Mental Health and Pain*: **Springer** 2014:15-31.

MARCHAND, S. The Physiology of Pain Mechanisms : From the Periphery to the Brain. **Rheum Dis Clin N Am**, v. 34, p. 285–309, 2008.

MARTIKAINEN, I. K.; NUECHTERLEIN, E. B.; PECINA, M.; LOVE, T. M.; CUMMIFORD, C. M.; GREEN, C. R.; STOHLER, C. S.; ZUBIETA, J.-K. Chronic back pain is associated with alterations in dopamine neurotransmission in the ventral striatum. **Journal of Neuroscience**. v. 35, n. 27, p. 9957-9965, 2015

MELZACK R; WALL, P. Pain mechanisms: a new theory. **Science**, v. 150, n. 3699, p. 971–979, 1965.

MENDONÇA, C. R.; NOLL, M.; DE CARVALHO SANTOS, A. S. E. A.; RODRIGUES, A. P. D. S.; SILVEIRA, E. A. High prevalence of musculoskeletal pain in individuals with severe obesity : sites , intensity , and associated factors. **Korean journal of pain**, v. 33, n. 3, p. 245–257, 2020.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. **Classification of Chronic Pain**. Seattle, WA: International Association for the Study of Pain - IASP, 1994.

MORETTI A, MENNA F, AULICINO M, PAOLETTA M, LIGUORI S, I. G. Characterization of Home Working Population during COVID-19 Emergency : A Cross-Sectional Analysis. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 17, p. 1–12, 2020.

O'SULLIVAN, P. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. **Manual therapy**, v. 10, n. 4, p. 242–255, 2005.

ROSENOW, J. M.; HENDERSON, J. M. Anatomy and physiology of chronic pain. **Neurosurg Clin N Am**, v. 14, p. 445–462, 2003.

SAES-SILVA, E. et al. Epidemiology of chronic back pain among adults and elderly from Southern Brazil: a cross-sectional study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 25, n. 3, p. 344–351, maio 2021.

ŠAGÁT P, BARTÍK P, GONZÁLEZ PP, TOHĀNEAN DI, K. D. Impact of COVID-19Quarantine on Low Back Pain Intensity , Prevalence , and Associated Risk Factors among Adult Citizens Residing in Riyadh ( Saudi Arabia ) : A Cross-Sectional Study. **International journal of environmental research and public health.**, v. 17, n. 19, p. 1–13, 2020.

SEGAR, A. H.; FAIRBANK, J. C. T.; URBAN, J. Leptin and the intervertebral disc: a biochemical link exists between obesity, intervertebral disc degeneration and low back pain—an in vitro study in a bovine model. **European Spine Journal**, v. 28, n. 2, p. 214–223, 2019.

SHARMA, A. The Role of Adipokines in Intervertebral Disc Degeneration. **Medical Sciences**, v. 6, n. 2, p. 34, 2018.

SILVA, M. C. D.; FASSA, A. G.; VALLE, N. C. Chronic low back pain in a Southern Brazilian adult population: prevalence and associated factors. **Cadernos de saude publica**. v. 20, n. 2, p. 377-385, 2004.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana. Uma abordagem integrada**. Ed. 7ª. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SLADE, S. C.; KENT, P.; PATEL, S.; BUCKNALL, T.; BUCHBINDER, R. Barriers to primary care clinician adherence to clinical guidelines for the management of low back pain. **The Clinical journal of pain**. v. 32, n. 9, p. 800-816, 2016.

SZWARCWALD, C. L.; DAMACENA, G. N.; BARROS, M. B. D. A.; MALTA, D. C.; SOUZA, P. R. B. D.; AZEVEDO, L. O.; et al.. Factors affecting Brazilians' self-rated health during the COVID-19 pandemic. **Cadernos de saude publica**. v. 37, n., p., 2021

WALKER, J. Back pain: pathogenesis, diagnosis and management. **Nursing Standard** (through 2013). v. 27, n. 14, p. 49, 2012.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Priority diseases and reasons for inclusion: Low Back Pain**. Disponível em: <[https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/Ch6\\_24LBP.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_24LBP.pdf)>. Acessado em 8 de janeiro de 2022.

WU A, MARCH L, ZHENG X, HUANG J, WANG X, ZHAO J, BLYTH FM, SMITH E, BUCHBINDER R, H. D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. **Annals of translational medicine**, v. 8, n. 6, p. 1–14, 2020.

ZULLIG, L. L. et al. The association of comorbid conditions with patient-reported outcomes in Veterans with hip and knee osteoarthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 8, p. 1435–1441, 2015.

## ELABORAÇÃO DE UMA CARTILHA PARA ESTÍMULO COGNITIVO EM IDOSOS

*Data de aceite: 01/02/2022*

**Rogério Jadjiski de Leão**

UNIFESP – Escola Paulista de Medicina

**Ismaelino Mauro Nunes Magno**

CESUPA – Centro Universitário do estado do  
Pará

**Givaldo dos Santos Silva Junior**

HOL – Hospital Ophir Loyola

**Felipe Eduardo de Oliveira Santos**

Hospital Porto Dias

**RESUMO:** O trabalho teve como objetivo construir e validar uma cartilha sem letras para estimulação de habilidades cognitivas em idosos institucionalizados perante juízes especialistas e apresentar aos idosos para identificar a adequabilidade dos resultados da sua utilização. Trata-se de um estudo transversal e analítico-descritivo, dividido em 3 momentos: a construção da cartilha através de figuras que relatam bons hábitos de vida diária em idosos, a sua validação perante aos juízes e a sua testagem mediante a apresentação da cartilha aos idosos matriculados em uma Instituição de Longa Permanência em Belém/PA. O grupo de juízes foi constituído por médicos e pedagogo, todos com experiência na sua área e atuação como docentes. A cartilha obteve como resultado um índice de satisfação dos juízes de 80% em relação a sua utilização como produto facilitador no processo de aprendizagem. Observou-se que 80% dos juízes possuíam a titulação de

mestre ou doutores e 60% deles atuavam há, pelo menos, 5 anos na área. Além disso, o estudo apresentou dados condizentes com uma compreensão adequada do material pelos idosos e uma retenção satisfatória de conhecimento por parte dos participantes. Concluiu-se, portanto, que o material validado pelos especialistas pode contribuir na estimulação cognitivas dos idosos e, assim, permitir a prevenção ou a estabilidade das dificuldades cognitivas destes. Entretanto, pela escassa literatura sobre este tipo de cartilha para analfabetos no Brasil, propõe-se, ainda, demais estudos para se avaliar a eficácia da cartilha em relação a outros métodos já existentes no programa de estimulação cognitiva.

**PALAVRAS-CHAVE:** Envelhecimento; Cognição; Promoção da Saúde; Instituição de Longa Permanência para Idosos.

**ABSTRACT:** The aim of this study was to construct and validate a figure-booklet for the stimulation of cognitive abilities in the elderly institutionalized before specialized judges and present them to identify the adequacy of the results of their use. This is a transversal, analytical-descriptive study, divided into three moments: construction of the booklet through figures reporting good habits of daily living in the elderly, validation before the judges and testing through its presentation to the elderly people enrolled in a Long Stay Institution in Belém / PA. The group of judges was made up of doctors and pedagogue, experienced in their area and acting as teachers. The booklet has resulted in an 80% satisfaction rate of judges in relation to its use as a facilitator in the learning process. It was observed that 80% of the judges

had the qualification of master or doctors and 60% of them had worked for at least 5 years in the area. In addition, the study presented data consistent with an adequate understanding of the material by the elderly and a satisfactory retention of knowledge on the participants' part. It was concluded, therefore, that the material validated by the specialists can contribute in the cognitive stimulation of the elderly, thus, allowing the prevention or the stability of the cognitive difficulties of such. However, due to scarce literature on this type of booklet for illiterates in Brazil, other studies are proposed to evaluate its efficacy in relation to already existing methods in the cognitive stimulation program.

**KEYWORDS:** Aging, Cognition , Health Promotion , Homes for the Aged.

## 1 | INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central é o sistema mais comprometido com o processo do envelhecimento, sendo atingido tanto por fatores intrínsecos (genéticos) como extrínsecos (meio ambiente, metabolismo, radicais livres), afetando as funções que capacitam o indivíduo para a vida social, diminuindo a capacidade intelectual com alterações da memória, raciocínio lógico, juízo crítico, funções práxicas e gnósicas. Entretanto, todos os sinais de deficiências neurológicas presentes na senilidade podem não ocorrer na senescência ou, se presentes, serão com menor intensidade (CONVERSO E IARTELLI, 2007).

A cognição é uma definição da atividade mental, englobando habilidades como sentir, pensar, perceber, lembrar, raciocinar, formar estruturas complexas de pensamento e a capacidade de produzir respostas às solicitações e estímulos externos. Comprometimentos cognitivos são frequentes em idosos, mas difícil diferenciar se são manifestações iniciais de doenças ou fazem parte do processo normal de envelhecimento (STUART-HAMILTON, 1996).

Uma importante afecção que atinge os idosos é a demência, caracterizada pela diminuição global das funções cognitivas, embora não necessariamente de modo uniforme, associada a um estado preservado da consciência. Ela pode resultar, em idosos, principalmente, de condições degenerativas. (CONVERSO E IARTELLI, 2007).

Rubin et al *apud* Argimon e Stein (2005) relataram que idosos normais mantêm desempenho cognitivo estável quando medidos de forma longitudinal por avaliação clínica cuidadosa e testagem cognitiva repetida. Essa estabilidade tende a ser mantida, a menos que desenvolvam uma doença demencial, quando, então, um declínio agudo do desempenho é observado.

Trabalhos realizados por Castro (2011) relatou que no envelhecimento as mudanças cognitivas inseridas podem estar relacionadas à institucionalização, que se caracteriza, segundo Jacob (2008), ao idoso que permanece durante o dia ou parte dele numa instituição, e os que vivem em tempo integral são denominados idosos institucionalizados residentes. A este processo de institucionalização está vinculado o estabelecimento de novas relações, a adaptação a um ambiente desconhecido, diminuição ou perda do papel que o indivíduo

desempenha na família e na sociedade, influenciando diretamente em suas atividades diárias, na sua autonomia e no processo de senescência cerebral e físico. (CASTRO, 2011)

Numa perspectiva de promoção da saúde mental, os programas de estimulação cognitiva (PEC) podem representar uma potencial e promissora intervenção para a redução dos sintomas depressivos e da vulnerabilidade depressiva em idosos. Adicionalmente, a intervenção com estimulação cognitiva tem uma boa relação de custo-benefício. No caso da demência, os benefícios em termos de estímulos da cognição são comparáveis aos obtidos através das medicações, tal resultado foi verificado em estudos realizados com ratos (APOSTOLO et al., 2011; EGGER et al., 2008; LA RUE, 2010).

Willis et al (2006), em um dos maiores estudos nesta área, demonstrou que o treino cognitivo melhorou a cognição dos idosos. Dados similares foram observados nos estudos realizados por Tsai, Yang, Lan e Chen (2008), onde houve melhora em diversas competências cognitivas dos idosos submetidos aos PEC como em cálculo, memória, resolução de problemas, leituras, entre outros. (GONÇALVES, 2012)

O objetivo deste estudo foi construir e validar uma cartilha sem letras para estimulação de habilidades cognitivas em idosos institucionalizados perante juizes especialistas e apresentar aos idosos para identificar a adequabilidade dos resultados da sua utilização.

## 2 | METODOLOGIA

Através de um estudo transversal e analítico-descritivo, criou-se uma proposta de construção, validação e implementação de uma cartilha sem letras para estimulação cognitiva através de figuras que relatam bons hábitos de vida diária em idosos.

As etapas desse estudo obedeceram às seguintes fases: primeira foi construção da cartilha; na segunda fase realizou-se a validação do conteúdo e na terceira a testagem mediante apresentação da cartilha aos idosos institucionalizados em uma Instituição de Longa Permanência, na cidade de Belém/PA.

Para a confecção da cartilha foram seguidos os seguintes passos: seleção das figuras ilustrativas relacionadas e não relacionadas às atividades da vida diária na vida do idoso. As figuras apresentam as tarefas básicas de autocuidado, elas incluem: alimentar-se, ir ao banheiro, cuidar da higiene pessoal, vestir-se e tomar banho. A cartilha consta, no verso de cada página com imagem em espelho, símbolos, de correto e incorreto, que indicam a conduta considerada saudável em cada etapa.

Após a construção o instrumento de pesquisa foi enviado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) sob o parecer de nº 2.738.695. A etapa seguinte foi a validação pelos juizes que receberam um questionário com 06 perguntas fechadas referentes aos itens primordiais da cartilha com pontuação de acordo com a escala de Likert modificada, que propõe cinco níveis de respostas. (1= Muito pobre, 2 = Pobre, 3 = Regular, 4 = Bom, 5 = Muito Bom).

O foco da escala Likert é a verificação da concordância do sujeito em relação a uma série de afirmações que expressam algo de favorável ou desfavorável sobre um objeto, considerando que as propriedades psicológicas possuem magnitudes e, portanto, podem ser medidas. O número de pontos na escala pode variar bastante, no entanto, é mais comum a utilização de escalas elaboradas em 5 e 7 pontos. Há grande vantagem no emprego desse tipo de escala, tendo em vista a facilidade de construção, utilização e análise dos itens (PASQUALI, 2004).

Portanto, a escala Likert é uma técnica de classificação bastante comum, a qual integra vários itens que manifestam um ponto de vista sobre um determinado assunto voltado para visão do especialista (POLIT; BECK, 2011). Dessa forma, é possível a obtenção de medidas objetivas, ou seja, é possível quantificar a opinião dos peritos em relação a cartilha.

Após a validação dos juízes, a cartilha foi apresentada aos idosos, como atividade pré-teste, na qual os idosos institucionalizados não tiveram nenhuma informação acerca dos conhecimentos acerca de bons hábitos de vida diária, devendo colorir a figura que considerasse correta em cada item. Uma semana depois, foi realizada uma aula expositiva acerca do conteúdo contido na cartilha. Posteriormente, foi aplicada novamente a cartilha (pós-teste) com a finalidade de avaliar o grau de retenção do conhecimento.

Foram utilizados como critérios de inclusão idosos com a idade igual ou superior a 65 anos, lúcidos e capazes de responder coerentemente aos instrumentos de coleta de dados e que aceitarem em participar como voluntários, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos do estudo os idosos que não estavam regulamente institucionalizados no Abrigo João de Deus, que não assinaram o TCLE e que, por algum motivo, não responderam adequadamente ao instrumento do estudo.

As informações da caracterização amostral foram apuradas em banco de dados elaborado no software Microsoft® Office Excel® 2016. Na aplicação da estatística descritiva, foram construídas tabelas e gráficos para apresentação dos resultados e calculadas as medidas de posição como média aritmética e desvio padrão. A estatística analítica foi utilizada para comparar os resultados obtidos entre a média de acertos pré e pós palestra, através do teste t-Student para duas amostras pareadas. As estatísticas descritiva e analítica, foram realizadas no software BioEstat® 5.3 (AYRES et al., 2010). Para a tomada de decisão, adotou-se o nível de significância  $\alpha = 0,05$  ou 5%, sinalizando com asterisco (\*) os valores significantes.

### 3 | RESULTADOS

Variáveis	Frequência absoluta (n=5)	Frequência relativa (%)
<b>Titulação</b>		
Especialista	1	20%
Mestre	4	80%
Doutor	0	0%
<b>Tempo na docência</b>		
1 a 5 anos	4	80%
6 a 10 anos	1	20%
Mais que 10 anos	0	0%
<b>Tempo na assistência</b>		
1 a 5 anos	3	60%
6 a 10 anos	1	20%
Mais que 10 anos	1	20%

Tabela 1 – Caracterização do perfil dos juízes e sua representatividade na docência e especialidade.

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Variáveis	Frequência absoluta (n=5)	Frequência relativa (%)
<b>Q1</b>		
Muito pobre	0	0%
Pobre	0	0%
Regular	0	0%
Bom	2	40%
Muito bom	3	60%

Tabela 2 – Perfil das respostas dos juízes a questão quanto a descrição do projeto da aplicação das cartilhas sem letras.

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Variáveis	Frequência absoluta (n=15)	Frequência relativa (%)
<b>Q3</b>		
Muito pobre	0	0%
Pobre	0	0%
Regular	0	0%
Bom	7	46,6%
Muito bom	8	53,3%

Tabela 3 – Média das respostas dos juízes no que diz respeito as figuras ilustrativas que demonstram as intervenções na alimentação saudável, as intervenções nas atividades físicas, intervenções em relação aos hábitos de vida.

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Variáveis	Frequência absoluta (n=5)	Frequência relativa (%)
<b>Q6</b>		
Muito pobre	0	0%
Pobre	0	0%
Regular	0	0%
Bom	1	20%
Muito bom	4	80%

Tabela 4 – Perfil das respostas dos juízes a questão quanto a utilização deste manual no processo de facilitador do processo de aprendizagem.

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Critérios avaliados:	Pré Palestra		Pós Palestra		p-valor
	Média	Alcançado	Média	Alcançado	
Café da manhã	6,3	70,4%	7,9	87,7%	<b>0.0016*</b>
Almoço	5,3	59,3%	7,4	87,7%	<b>0.0330*</b>
Atividade recreativa	6,1	67,9%	6,7	74,1%	0,2004
Jantar	5,8	64,2%	7,2	80,2%	<b>0.0058*</b>
Ao dormir	5,7	63,0%	7,0	77,8%	<b>0.0248*</b>
<b>GERAL</b>	<b>5,8</b>	<b>64,9%</b>	<b>7,2</b>	<b>80,5%</b>	<b>0.0084*</b>

\*Teste t-Student pareado

Tabela 5 – Médias de acerto e percentual alcançado por item trabalhado na cartilha pré e pós intervenção.

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

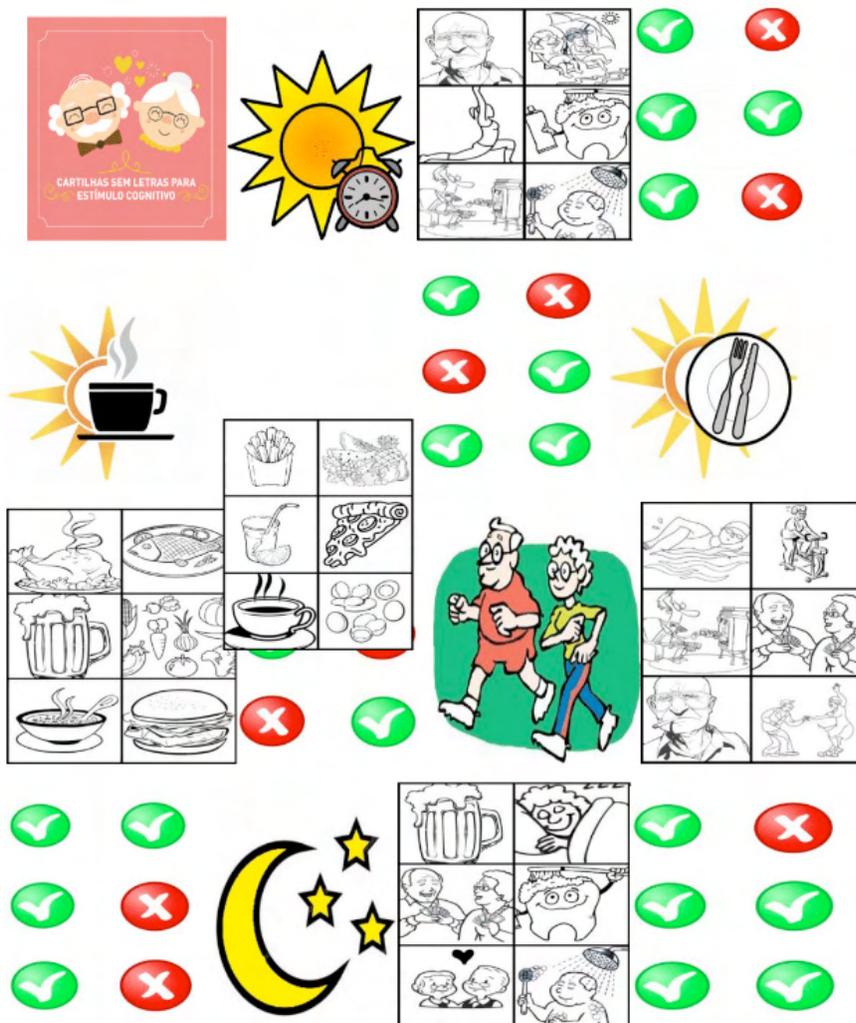


Imagem 1 – cartilha sem letras para estímulo de habilidades cognitivas em idosos

## 4 | DISCUSSÃO

Estudos científicos realizados por Costa, definem cartilha como um material didático que pode ser impresso ou digitalizado e de uso coletivo, dirigido a um público alvo com linguagem clara, informações articuladas, design adequado e conteúdo de fácil manuseio. De acordo com Kunsch (2003), os impressos eletrônicos ou digitais devem receber tratamento técnico relevando a importância da qualidade na elaboração da cartilha, que gera uma comunicação atraente aos leitores. Ao se analisar as características de um material didático, este deve ter interatividade adequada e não conceber o conhecimento como algo a repassar, este deve favorecer a reflexão e a autonomia dos expectadores.

Baseado nestes estudos é que se criou a cartilha com objetivo de estimulação cognitiva em idosos, obedecendo os requisitos propostos pelos autores.

Para a validação do manual, Alexandre e Coluci (2011), cita que pode ser utilizado como instrumento de medida o índice de validade de conteúdo (IVC), um método utilizado na área da saúde para a mensuração da concordância sobre determinado aspecto do instrumento e seus itens, sendo recomendado por grande parte da literatura uma taxa não inferior a 78% de concordância como sendo ideal. Em uma pesquisa para construção e validação de um manual para idosos e familiares pós neurocirurgia, Rocha (2016) considerou que para validação entre os juízes especialistas e população de estudo o índice deveria estar em torno de 70% de concordância entre os mesmos. Dados similares de aceitação do produto (80%) pelos juízes foram observados neste estudo.

Estudos realizados por Oliveira (2015), Pereira (2014), e Medeiros (2013) revelaram dados semelhantes, no qual a quantidade de mestres e doutores foi igual a 3 para um total de sete juízes, e número de profissionais com experiência na área de 15 a 20 anos, respectivamente, enquanto Vieira (2015) obteve maior número de especialistas em sua população de juízes com tempo de experiência superior a 10 anos como profissional na área da saúde.

Maciel (2016), na construção de manual sobre cateterismo cardíaco, demonstrou que o tempo de experiência na área é um critério importante para fidedignidade da validação do produto, pois em seu estudo relata juízes com 20 anos de experiência e com titulação de mestre em sua maioria. Dados similares foram citados por Andrade (2011), que relatou em sua pesquisa tempo de experiência dos juízes acima de 16 anos e com titulação de mestre, como predominante na elaboração e validação de um manual de orientações a familiares de pessoas com mobilidade física prejudicada e por Mendonca et al. (2017), que criou e validou um instrumento voltado para autocuidado em pacientes com diabetes, todos os juízes possuíam titulação de doutor com mais de 15 anos de experiência profissional na área. A ausência de doutores ou de especialistas com mais tempo de experiência na área neste trabalho deu-se, provavelmente, pela dificuldade de respostas de alguns juízes em relação ao prazo estabelecido na carta-convite enviada aos mesmos. Entretanto, o julgamento do trabalho foi realizado por juízes, cuja maioria possui titulação de mestre (80%) e por profissionais com experiência na área e na docência, até mesmo com mais de 10 anos de atuação (20%).

Oliveira (2015), relata que em sua pesquisa obteve um índice de validação dos juízes, em itens específicos, na construção de seu manual dentro de um percentual de 80%. Apesar de um menor número de juízes neste estudo, o trabalho obteve 80% de satisfação no item quanto a utilização desta cartilha como processo facilitador na aprendizagem. Além disso, teve índice de satisfação com percentuais de 60% quanto as figuras ilustrativas que demonstram as intervenções em alimentação saudável, hábitos de vida e exercícios físicos.

Durante o levantamento bibliográfico, realizado na construção desta cartilha,

encontrou-se diversos trabalhos voltados a programas de estimulação cognitivas, porém são escassos dados na literatura deste tipo de material para idosos analfabetos. Trabalhos similares foram realizados por Castro (2011) e Martins (2017) e afirmaram a importância deste tipo de programa na prevenção ou estabilização das dificuldades cognitivas, apontando melhora substancial na qualidade de vida dos participantes.

Segundo Lopes (2013), a compreensão das figuras ilustrativas é de fundamental importância para agregar conhecimento ao público que utiliza um manual e configura-se como fator importante para validação do material. Na pesquisa, nota-se uma melhora significativa em relação as médias de acertos entre o pré e a pós intervenção, em todas as etapas diárias, com exceção das atividades recreativas – este dado sugere que os pacientes já detinham o conhecimento sobre este item, verificando-se o percentual de acertos - indicando uma boa retenção de conhecimento por parte dos participantes, assim como a compreensão do material. Em trabalhos desenvolvidos por De Oliveira et al (2014) e De Castro e Júnior (2014) foi percebido a importância do layout ilustrativo das respectivas cartilhas como ponto para compreensão do produto pelos participantes, assim como o notado nesse estudo.

## 5 | CONCLUSÃO

Constatou-se que a cartilha foi validada segundo seu conteúdo e pertinência. Na construção deste recurso, identificou-se a importância da necessidade de submetê-los a um processo de validação com experts da área de interesse, para possíveis ajustes na elaboração do instrumento, assim como também apresentá-lo posteriormente aos idosos para o qual o recurso foi desenvolvido com o objetivo de identificar a adequabilidade dos resultados da sua utilização.

Espera-se, com a validação deste material, promover aos futuros utilizadores da cartilha um incremento na sua funcionalidade, autonomia, individualidade e estimulação ao idoso para execução de tarefas cotidianas, contribuindo para um envelhecimento mais ativo e com uma melhor qualidade de vida.

Destaca-se, também, a escassa literatura existente sobre este tipo cartilha para analfabetos no Brasil, o que, de certa forma, nos impediu de fazer comparações atendendo nossa realidade. Dessa forma, propõe-se, ainda, um ensaio clínico e/ou demais estudos para se avaliar a eficácia da cartilha em relação ao estímulo cognitivo nos idosos, e dessa forma, incluir a cartilha como parte de um programa de estimulação cognitiva.

## REFERÊNCIAS

1- ALEXANDRE, N.M.C.; COLUCI, M.Z.O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.7, p.3061-3068, 2011.

- 2- ANDRADE, L.M. **Construção e validação de um manual de orientações a familiares de pessoas com mobilidade física prejudicada** –Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Fortaleza, 2011.
- 3- APÓSTOLO, João Luís Alves et al. Efeito da estimulação cognitiva em Idosos. **Revista de Enfermagem Referência**, n. 5, p. 193-201, 2011.
- 4- ARGIMON, Irani I.; STEIN, Lilian Milnitsky. Cognitive abilities in older seniors: a longitudinal study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 64-72, 2005.
- 5- Cançado FAX. Noções práticas de geriatria. **Belo Horizonte: Coopermed**; 1994.
- 6- CASTRO, Ana Elisa Marques. **Programa de estimulação cognitiva em idosos institucionalizados: impacto no desempenho cognitivo e na sintomatologia depressiva**. 2011. Dissertação de Mestrado. Universidade de Aveiro.
- 7- CONVERSO, Maria Estelita Rojas; IARTELLI, Isabele. Caracterização e análise do estado mental e funcional de idosos institucionalizados em instituições públicas de longa permanência. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, p. 267-272, 2007.
- 8- DE CASTRO, Ana Neile Pereira; JÚNIOR, Edmar Maciel Lima. Desenvolvimento e validação de cartilha para pacientes vítimas de queimaduras. *Sociedade Brasileira de Queimaduras* Abril/Junho de 2014 Volume 13| Número 2, v. 13, n. 2, p. 103-13, 2014.
- 9- DE OLIVEIRA, Sheyla Costa; DE OLIVEIRA LOPES, Marcos Venícios; FERNANDES, Ana Fátima Carvalho. Construção e validação de cartilha educativa para alimentação saudável durante a gravidez. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 611-620, 2014.
- 10- EGGER, Karl et al. Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 164, n. 3, p. 237-244, 2008.
- 11- GONÇALVES, Carla. Programa de estimulação cognitiva em idosos institucionalizados. **O portal dos psicólogos**, v. 18, p. 1-18, 2012.
- 12- LA RUE, Asenath (2010) - Healthy brain aging: role of cognitive reserve, cognitive stimulation, and cognitive exercises. **Clinics in Geriatric Medicine**. Vol. 26, nº 1, p. 99-111.
- 13- Lopes J.L.; Nogueira-Martins L.A.; Barbosa D.A.; Barros, A.L. Construção e validação de um manual informativo sobre o banho no leito. **Acta Paulista de Enfermagem**; **26(6)**:554-60, 2013.
- 14- MACIEL, B. S. BARROS, A.L.B.L., LOPES, J.L. Elaboração e validação de um manual informativo sobre cateterismo cardíaco. **Acta Paulista de Enfermagem**. **29 (6)**: 633-42, 2016.
- 15- MARTINS, Carina Sofia Peres. **Treino cognitivo em idosos, em contexto de instituição, sem diagnóstico de demência ou com déficit cognitivo ligeiro**. 2017. Tese de Doutorado.
- 16- MEDEIROS, R.K.S. **Validação de conteúdo de instrumentos sobre conhecimento e habilidade em sondagem nasogástrica**. Dissertação - (Mestrado em Enfermagem). Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Natal, 2013.

- 17- MENDONÇA S.C.B.; ZANETTI M.L.; SAWADA N.O.; BARRETO I.D.C; ANDRADE J.S.; MIYAR L.O. Construction and validation of the Self- Care Assessment Instrument for patients with type 2 diabetes mellitus. **Revista Latino-Americana de Enfermagem v.25**, 2017.
- 18- MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; DA SILVA, Ana Lucia Andrade. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016.
- 19- OLIVEIRA, T.C., **Construção e validação de manual sobre Burnout em professores.** Dissertação (Mestrado) Programa de pós-graduação em ensino em Saúde, Universidade Federal do Vale do Jequitinhonha – 65 p. Diamantina, 2015.
- 20- PEREIRA, C. R. **Construção e validação de uma cartilha de orientações sobre o tratamento quimioterápico.** 95 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.
- 21- ROCHA, G. S. **Cuidados domiciliares pós neurocirurgia: Construção e validação de manual para idosos e familiares.** Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal do Amazonas, 2016.
- 22- SOUZA, Priscilla Alfradique de et al. Oficinas de estimulação cognitiva para idosos com demência: uma estratégia de cuidado na enfermagem gerontológica. **Rev Gaúcha Enferm**, p. 588-595, 2008.
- 23- STUART-HAMILTON, I. (1996). Intellectual Changes in Late Life. In: **Handbook of the Clinical Psychology of Ageing**. Woods RT, John Wiley & Sons. Nova York.
- 24- VIEIRA, NAYARA NARLEY PIRES. **Validação de manual de condutas para manuseio de cateter totalmente implantado.** Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, 2015.

# CAPÍTULO 5

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA ENCEFALOPATIA ASSOCIADA À SEPSE NEONATAL

*Data de aceite: 01/02/2022*

*Data de submissão: 10/01/2022*

### **Gabriel Etienne Brito de Salles**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/2000786660041761>

### **Ana Luiza Copello**

Universidade Federal de Ouro Preto  
Ouro Preto, MG  
<http://lattes.cnpq.br/1062097806749292>

### **Gabriel Sousa de Pádua**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/1586811079203894>

### **Iliana Chaves de Botica Santos**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/5040881791818011>

### **Ludmilla Ferreira de Aragão**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/4078244530790669>

### **Milena Mazur Quintal Crespo**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/1207352138965880>

### **Nizia Railbolt Ferreira**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/3521508991030505>

### **Raffaella Andrade Oliva**

Universidade Estácio de Sá  
Instituto de Educação Médica  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/7353335005303312>

### **Marcelo Gomes Granja**

Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de  
Imunofarmacologia  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/6693615022674151>

### **Hugo Caire de Castro Faria Neto**

Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de  
Imunofarmacologia  
Rio de Janeiro, RJ  
<http://lattes.cnpq.br/5771945462651086>

**RESUMO:** A sepsé neonatal é uma síndrome clínica caracterizada por presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida em decorrência de uma resposta desregulada à infecção, no primeiro mês de vida, podendo ou não apresentar hemocultura positiva. A disfunção cerebral induzida por sepsé decorre da quebra da barreira hematoencefálica (BHE), o que conduz ao déficit cognitivo e diminuição da consciência. O presente estudo realizou uma revisão bibliográfica em quatro bases de literatura indexada, selecionando 36 artigos para esclarecer os mecanismos do comprometimento

no neurodesenvolvimento na sepse neonatal. Compreender a fisiopatologia da disfunção neuronal vista na sepse neonatal e suas consequências a longo prazo é atualmente um grande desafio, diante das múltiplas vias inflamatórias, neurotransmissores, receptores e quimiocinas envolvidas, sendo fundamental maior esclarecimento para elaboração de uma terapêutica mais específica e que previna sequelas irreversíveis no futuro. Nesse sentido, a presente revisão demonstra que o ambiente inflamatório sistêmico visto na sepse neonatal tem múltiplas vias de lesão neuronal.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fisiopatologia da sepse; Encefalopatia associada à sepse; Sepse neonatal; Quebra da barreira hematoencefálica em modelos animais de sepse.

## PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS OF ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED TO NEONATAL SEPSIS

**ABSTRACT:** Neonatal sepsis is a clinical syndrome characterized by the presence of life-threatening organ dysfunction due to a dysregulated response to infection, in the first month of life, which may or may not present positive blood cultures. Sepsis-induced brain dysfunction results from the breakdown of the blood-brain barrier, which leads to cognitive deficits and decreased consciousness. The present study carried out a literature review in four indexed literature bases, selecting 36 articles to clarify the mechanisms of impairment in neurodevelopment in neonatal sepsis. Understanding the pathophysiology of neuronal dysfunction seen in neonatal sepsis and its long-term consequences is currently a major challenge, given the multiple inflammatory pathways, neurotransmitters, receptors and chemokines involved, and further clarification is essential for the development of a more specific therapy that prevents irreversible sequelae in the future. In this sense, the present review demonstrates that the systemic inflammatory environment seen in neonatal sepsis has multiple pathways of neuronal damage.

**KEYWORDS:** Sepsis pathophysiology; Sepsis-associated encephalopathy; Neonatal sepsis; Breakdown of the blood-brain barrier in animal models of sepsis.

## 1 | INTRODUÇÃO

O termo sepse se origina da palavra grega “sepo”, que significa “decomposição, putrefação”, tendo sido utilizado por Hipócrates em seus textos há cerca de 400 anos A.C. A evidência da presença da sepse em humanos se estende desde este período (FUNK, 2009).

Atualmente, o Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) adota a definição de sepse como “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida em decorrência de uma resposta desregulada à infecção”. A classificação utilizada pelo ILAS para implementação de protocolos gerenciados de sepse compreende os conceitos de infecção sem disfunção (infecção suspeita ou confirmada, sem disfunção orgânica), sepse (infecção suspeita ou confirmada associada a disfunção orgânica) e choque séptico: sepse que evoluiu com hipotensão não corrigida com reposição volêmica (PAM  $\leq$  65 mmHg) (ILAS, 2015), o que segue as recomendações da Terceira Reunião Internacional de Consenso sobre Sepse e

Choque Séptico, o Sepsis 3.0 (SINGER, 2016).

Estima-se a existência de aproximadamente 600 mil novos casos de sepse a cada ano no Brasil, sendo a causa mais comum de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) não coronarianas. (ILAS, 2015; HENKIN, 2009).

No Brasil, estudos epidemiológicos sobre sepse são escassos. O estudo BASES (Brazilian Sepsis Epidemiological Study), desenvolvido em cinco UTIs dos estados de São Paulo e Santa Catarina, mostrou uma incidência de sepse, sepse grave e choque séptico de 46,9%, 27,3% e 23%, respectivamente. A mortalidade nestes pacientes foi 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente (HENKIN, 2009).

Um estudo multicêntrico internacional revelou diferença importante de letalidade entre outros países do mundo (49,6%) e o Brasil (67,4%) (ILAS, 2015). Todos estes dados referem-se à sepse em adultos. Os dados sobre a sepse neonatal são ainda mais escassos.

Os principais fatores de risco relacionados à sepse precoce (nas primeiras 72 horas de vida) são: parto prematuro, ruptura prolongada de membranas ovulares (>18h), ruptura prematura de membranas ovulares, corioamnionite, bacteriúria, colonização por *Streptococcus* do grupo B (SGB), baixa idade materna (<20 anos) e recém-nascido (RN) prévio com infecção por SGB. A colonização materna por SGB é considerada o principal fator de risco para sepse precoce (MOREIRA, 2004).

A sepse tardia (ST), aquela que ocorre após o terceiro dia de vida, é uma das principais causas de morbimortalidade neonatal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que das quatro milhões de mortes neonatais que ocorrem no mundo ao ano, mais de um terço é causada por infecções graves e um quarto devido à sepse neonatal/pneumonia. No Brasil, a mortalidade neonatal corresponde a 60% da mortalidade infantil e a sepse é uma das principais causas dos óbitos neonatais (BENTLIN, 2015).

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura dinâmica, que é feita essencialmente de junções de adesão e transportadores transmembrana, contribuindo enormemente para a homeostase cerebral. A disfunção desta barreira (e a neuroinflamação) pode ser observada com ou sem agentes da resposta imune (ROJAS, 2011; WEISS, 2009).

A quebra da BHE é o que conduz ao déficit cognitivo e diminuição da consciência (ADAM, 2013). O fato da BHE estar prejudicada, o que podemos chamar de “abertura da barreira”, é o elemento-chave da evolução de várias doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) (WEISS, 2009). Esse fato se relaciona com a exposição do microambiente cerebral a substâncias potencialmente nocivas, resultando em comprometimento da oferta de sinalização neuronal, perda da homeostase e morte celular (ROJAS, 2011).

## 2 | METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão de literatura durante o mês de dezembro de 2021 nas bases de dados PubMed, BVS, Lilacs e SciELO, utilizando as palavras-chave

disponíveis nos Descritores em Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading (MeSh): inflammatory AND neonatal sepsis AND brain. Foram incluídas as publicações que abordavam sepse neonatal e o comprometimento no neurodesenvolvimento dos indivíduos acometidos que foram publicadas no intervalo de janeiro de 2001 a dezembro de 2021. Foram excluídos os artigos sem resumo, publicações em línguas que não a portuguesa ou inglesa e cartas aos editores. Sendo incluídos 26 artigos.

Ademais, foram utilizados 2 livros textos: *Imunologia Celular e Molecular* e *Neurobiology of brain disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders* a fim de complementar as bases teóricas e conceituais deste estudo.

Com a intenção de agregar a discussão de temas transversais a temática abordada, foi realizada busca no Scholar Google, utilizando os termos: “Inflammatory”, “Gestational Sepsis”, “Neonatal Sepsis”, “Synaptophysin” e “Neurodevelopment”. Foram utilizados os artigos mais relevantes e condizentes com a temática do presente estudo que foram publicados no intervalo de 2001 a 2021. Dessa maneira, 12 artigos foram incluídos para fomentar a discussão. A abordagem metodológica citada está representada esquematicamente na figura 1, abaixo.

### 3 | RESULTADOS

Foram selecionados previamente 257 artigos nos referidos bancos de dados, 26 artigos de outras fontes pré-citadas nos métodos e 2 livros.

Após exclusão de 77 dados duplicados dentro destas 285 publicações, foram aplicados os filtros de pesquisa e análise de conteúdo a partir da leitura dos títulos do artigo e seus devidos resumos.

Destes, 18 foram excluídos por terem sido publicados fora do intervalo de tempo estabelecido (2001 a 2021); 8 foram excluídos por terem sido publicados em idiomas que não inglês e português; 120 foram excluídos por não abordarem sepse neonatal bacteriana e/ou comprometimento neurológico; 3 foram excluídos por focar a publicação em apenas uma bactéria específica.

Conforme a elegibilidade, restaram 58 artigos que foram selecionados para leitura completa e avaliação de aplicabilidade do conteúdo na revisão integrativa, além dos 2 livros. Foram incluídas 40 das publicações.

A tabela 1 traz a síntese dos principais elementos das publicações selecionadas para o desenvolvimento deste estudo e, com base nele, uma breve caracterização descritiva do conjunto dessas publicações.

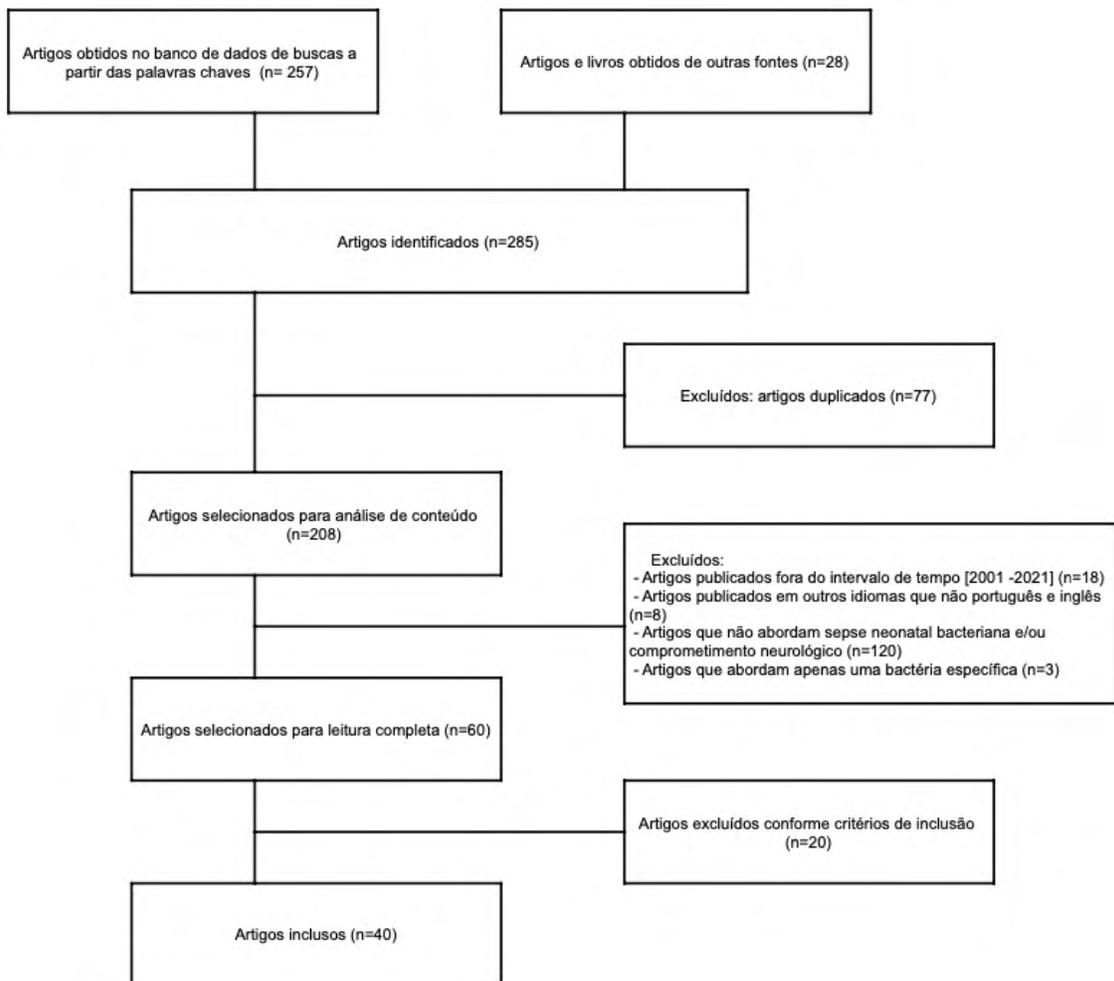


Figura 1: Fluxograma de seleção do estudo da revisão integrativa

Fonte: Autoria própria. A partir dos critérios de inclusão e exclusão obtivemos 40 publicações na pesquisa utilizando a base de dados.

Autor, ano e título	Objetivos	Resultados
SILVEIRA, 2008 - Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis	O estudo teve como objetivo mostrar a associação entre leucomalácia periventricular e sepse neonatal em recém-nascidos de muito baixo peso.	Foram estudados 88 recém-nascidos de muito baixo peso. Destes, 62 (70,5%) sobreviveram e 51 (57,8%) apresentavam leucomalácia periventricular. Ambos os grupos eram semelhantes em termos de peso ao nascer, idade gestacional, índice de Apgar, tipo de parto, índice SNAPPE-II, presença de entoroceliose necrosante, peristáltica do canal arterial e óbitos. Sepse e ventilação mecânica foram mais comuns no grupo com leucomalácia periventricular. A corioamnionite foi definida como fator de risco para leucomalácia periventricular. Foi demonstrado que a sepse neonatal também é um importante fator de risco. Acredita-se que a resposta inflamatória sistêmica seja o principal fator envolvido na etiopatogenia da leucomalácia periventricular em recém-nascidos de muito baixo peso.
ADAMS-CHAPMAN, 2006 - Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant	Esta revisão resume os dados atuais que avaliam as associações entre infecção e o resultado do neurodesenvolvimento em bebês prematuros.	A substância branca profunda periventricular é particularmente suscetível ao dano por hipóxia, devido à baixa capacidade de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral em prematuros. O mecanismo proposto envolve dano induzido por glutamato e lesão por radicais livres e citocinas. A presença de hipóxia e isquemia induz a produção de glutamato, que por excitotoxicidade causa morte de oligodendrócitos e essas células também são vulneráveis ao estresse oxidativo provocado por radicais livres. Células da microglia também estão envolvidas na fisiopatologia da lesão a substância branca. A microglia ativada em resposta a isquemia e inflamação produz imunomoduladores como IL-1beta, TNF alfa e IL-6, que sabidamente inibem a proliferação de precursoras neuronais, ativam astrogliose e estimulam a morte de oligodendrócitos.
SILVEIRA, 2011 - High plasma cytokine levels, white matter injury and neurodevelopment of high risk preterm infants: assessment at two years	O objetivo do estudo se apoia em determinar a associação entre a gravidade da resposta inflamatória precoce e o resultado do neurodesenvolvimento em bebês de muito baixo peso ao nascer de alto risco.	Inflamação e infecção perinatal e subsequente resposta inflamatória neonatal caracterizada por níveis séricos aumentados de citocinas pró-inflamatórias em bebês prematuros com sepse de início precoce são determinantes de lesão cerebral. Ainda existem muitas controvérsias sobre como esses fatores podem influenciar o cérebro em desenvolvimento e provocar danos. O principal achado foi que: não houve associação entre qualquer uma das citocinas estudadas (IL-6, IL-8, IL-10, IL-1β e TNF-α) e compromentidos do neurodesenvolvimento subsequentes, sugerindo que essas citocinas pró-inflamatórias não desempenham um papel importante na fisiopatologia da lesão cerebral em prematuros de alto risco.
DAMMANN, 2002 - Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm	Tem como objetivo mostrar a associação entre infecção pré-natal fora do cérebro e limitações cognitivas subsequentes entre bebês prematuros. Com base em estudos publicados, fornece um esquema teórico que os liga por meio da resposta inflamatória fetal e dano à substância branca neonatal.	Uma importante etiologia de parto prematuro é a infecção intraúterina. Esse estímulo desencadeia uma resposta inflamatória fetal, responsável por causar dano a substância branca cerebral, que se associa a limitações motoras, cognitivas e comportamentais a longo prazo. A sepse neonatal também apresenta forte associação com lesão na substância branca. Ademais, a relação entre infecção e déficit cognitivo pode ser também devido a lesão de substância branca por meio da morte neuronal associada a imaturidade da barreira hematoencefálica neuronal, sinaptogênese anormal, arborização dendrítica deficiente ou anormalidades em neurotransmissores.
MURTHY, 2007 - Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury	Estudo de revisão discute as evidências do processo de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical e ativação imune sistêmica.	Há evidências acumuladas de que a infecção e a inflamação intrauterinas podem levar ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica no feto e subsequente lesão tecidual. A principal achado foi que: não houve associação entre qualquer uma das citocinas estudadas no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical e ativação imune sistêmica.
HE, 2020 - TLR4 inhibition ameliorates mesencephalic substantia nigra injury in neonatal rats exposed to lipopolysaccharide via regulation of neuro-immunity	O estudo avalia as consequências da sepse neonatal no número de neurônios dopaminérgicos da substância nigra. Além do exposto, avalia o efeito neuroprotetor do uso de inibidor TLR4 via regulação neuro-imune.	O estímulo inflamatório no período neonatal é associado ao transtorno do neurodesenvolvimento na idade adulta, e a inibição de TLR4 poderia melhorar esses transtornos. No presente estudo, foi demonstrado que a ativação da microglia e a perda de neurônios dopaminérgicos ocorrem simultaneamente, dessa forma a microglia já ativada, libera citocinas inflamatórias, incluindo TLR4, NF-κB e IL-1β. Em conclusão, descobriu-se que o TAK-242 diminuiu as células da microglia ativadas por LPS, regulou negativamente a sinalização TLR4/NF-κB/IL-1β e melhorou o transtorno do neurodesenvolvimento de longo prazo induzido por LPS.
PARK, 2015 - Mitochondrial ROS govern the LPS-induced pro-inflammatory response in microglia cells by regulating MAPK and NF-κB pathways	O estudo demonstra que a ativação das células da microglia no cérebro contribui para processos neurodegenerativos promovidos por muitos fatores neurotóxicos, como citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico.	As espécies reativas de oxigênio afetam ativamente as doenças neurodegenerativas associadas à microglia através de seu papel como moléculas pró-inflamatórias e moduladoras de processos pró-inflamatórios. As mitocôndrias constituem uma importante fonte de produção de espécies reativas de oxigênio em células de microglia ativadas mediadas por LPS. Além disso, a supressão de espécies reativas de oxigênio mitocondriais induzidas por LPS desempenha um papel na modulação da produção de mediadores pró-inflamatórios, impedindo a ativação de MAPK e NF-κB nas células da microglia. Achados sugerem que uma estratégia potencial no desenvolvimento de terapia para doenças neurológicas degenerativas associadas à inflamação envolve a regulação de espécies reativas de oxigênio mitocondriais em células microgliais.
GRANJA, 2021 - Inflammatory, synaptic, motor, and behavioral alterations induced by gestational sepsis on the offspring at different stages of life	Avaliar os efeitos da sepse materna nos níveis de citocinas inflamatórias e proteínas sinápticas no hipocampo, neocórtex, córtex frontal e cerebelo de camundongos neonatais, jovens e adultos. Além disso, foi observado o desenvolvimento motor, características comportamentais e deficiências cognitivas na prole neonatal, jovem e adulta.	O aumento de citocinas pró-inflamatórias em neonatos de sepse gestacional pode estar relacionado a estímulos pró-inflamatórios inuteroúterinos, resultando em uma resposta neuromuscular desequilibrada durante o desenvolvimento que induz mudanças comportamentais em filhotes adultos como resultado final do desenvolvimento neural anormal. Esses efeitos de longa duração também são indicados por alterações nos níveis de citocinas detectadas ainda na vida adulta. Embora nenhum outro estímulo intencional tenha sido dado à prole, os níveis de citocinas permaneceram elevados no cérebro por 30 dias ou mais.
YAP, 2020 - Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome	O estudo busca explicar os mecanismos de lesão cerebral na síndrome da resposta inflamatória fetal (FIRS), envolvendo múltiplos alvos.	A exposição à inflamação intraútero inicia uma cascata de resposta imune fetal, em que as citocinas pró-inflamatórias podem causar lesão direta aos oligodendrócitos e neurônios. Ele pode ativar a microglia, resultando em mais danos aos oligodendrócitos pré-mielinizantes vulneráveis e influenciar a integridade da barreira hematoencefálica do feto e do recém-nascido, expondo ainda mais o cérebro a insultos de desenvolvimento. Bebês prematuros com FIRS também são expostos a insultos pós-natal que resultam em lesão cerebral adicional e bebês a termo têm risco aumentado de insultos hipóxicos e isquêmicos.
MUK, 2019 - Rapid proteome changes in plasma and cerebrospinal fluid following bacterial infection in preterm newborn pigs	O artigo se propõe em avaliar as consequências a longo prazo que a sepse neonatal pode causar. Tem como principal hipótese: a infecção sistêmica pelo S. epidermidis induzindo de forma aguda mudanças em proteínas presentes no plasma e no líquido, acometendo, potencialmente, o cérebro imaturo de neonatos prematuros.	Inflamação sistêmica pelo S. Epidermidis induz inflamação com rápida alteração no proteoma presente no plasma e no fluido cerebroespinhal em porcos RN pretérmos. A observação precoce de marcadores de sepse e neuroinflamação em porcos prematuros pode servir como novos biomarcadores para sepse em recém-nascidos pré-termos humanos.
LIN, 2019 - Synaptic structure and alterations in the hippocampus in neonatal rats exposed to lipopolysaccharide	Teve como objetivo, avaliar o acometimento das sinapses do hipocampo após injeção intraperitoneal de LPS em ratos em desenvolvimento.	A exposição ao LPS induz redução da expressão de sinaptotaxina, SNAP-25 e NMDAR no hipocampo, além de redução do número de dendritos piramidais na região CA1, redução do número de sinapses e vesículas sinápticas, com correlação com aumento da expressão de IL-1R1, IL-1β, IL-6, TNFα, redução da expressão do receptor de glicocorticoide.
HUANG, 2020 - Complement C3a induces axonal hypomyelination in the periventricular white matter through activation of WNT1β-catenin signal pathway in septic neonatal rats experimentally	Como a cascata do complemento está implicada na resposta inflamatória, este estudo foi conduzido para determinar se o C3a está envolvido na DMPM e, em caso afirmativo, se induziria a hipomielinização axonal. Além disso, avalia se C3a atua através de seu receptor C3aR1 e, portanto, inibiria a maturação de células precursoras de oligodendrócitos (OPCs) através da via de sinalização WNT / β-catenina.	Mecanismo celular e molecular associado ao dano à substância branca periventricular em ratos sépticos neonatais. Microglia e astrócitos são ativados na substância branca periventricular após injeção intraperitoneal de lipopolissacarídeo e liberam grandes quantidades de C3a e IL-1β. Em seguida, eles se ligam aos seus receptores (C3aR e IL-1R1) nos oligodendrócitos e podem ativar a via de sinalização de Akt. Ele irá inibir GSK3β, permitindo o acúmulo citoplasmático de β-catenina e ligação a TCF4 no núcleo para transcrição nuclear para sinalização WNT / β-catenina ativa caminho. Pode levar ao atraso da maturação ou diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos por meio da inibição do fator de transcrição de diferenciação dessas células precursoras de oligodendrócitos. Isso contribuiria para a hipomielinização axonal na substância branca periventricular em ratos neonatais sépticos induzidos experimentalmente. XAV-939, um inibidor seletivo da via de sinalização WNT / β-catenina, que pode estabilizar indiretamente Axin2 através de Tankyrase1 / 2, pode promover a maturação ou diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos in vivo.
COSTA, 2009 - Beta-hemolytic streptococcus in pregnant women and their newborn infants: a critical analysis of the protocol used at Fernandes Figueira Institute, Oswaldo Cruz Foundation, in Brazil	Avaliar a aplicação do protocolo do Centers of Disease Control and Prevention para a sepse neonatal precoce por Streptococcus do grupo B.	A prevalência de colonização materna pelo SGB foi de 4,7%. A época de coleta do swab vaginal/retal variou entre 14 e 40 semanas de gestação, com média de 32 semanas. Das gestantes colonizadas, 54 (43%) receberam conduta intraparto correta. Dos 133 recém-nascidos estudados, 95 (71%) foram avaliados corretamente. A prevalência de colonização por streptococo foi clínica e um (0,75%) apresentou sepse comprovada. A incidência de sepse foi maior em recém-nascidos cujas mães não receberam profilaxia intraparto corretamente, porém esta associação não apresentou diferença estatística significativa.
TESSER, 2018 - Estudo retrospectivo sobre a prevalência de Streptococcus agalactiae em gestantes em um município do interior do Rio Grande do Sul	Avaliar a incidência de S. agalactiae em gestantes que realizaram o exame em um laboratório no município de Veranópolis (RS).	Durante o período estudado, foi possível encontrar maior prevalência de resultados positivos no mês de outubro de 2014. Entre os anos de 2014 a 2016, o ano de menor prevalência foi de 2016, com 13,6% de casos positivos. Devido à associação entre S. agalactiae e doenças graves tanto na mãe como no recém-nascido, é de grande importância a realização da coleta e exame para pesquisa dessa bactéria em gestantes. Quanto às limitações metodológicas, os genes responsáveis pela produção de pigmentos no caldo Granada e pela produção de hemólise são geneticamente relacionados. Raras estirpes de S. agalactiae não são hemolíticas, mas estas podem não ser pigmentadas no caldo Granada. Entretanto a hemólise foi indicada como um dos principais fatores de patogenecidade do S. agalactiae.

FERREIRA, 2014 - Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight	O objetivo do estudo foi fornecer uma breve revisão da literatura atual com relação à contribuição das vias inflamatórias nos riscos e resultados de lesão cerebral em bebês prematuros.	A prematuridade extrema é constantemente associada a deficiências do neurodesenvolvimento de longo prazo. A lesão da substância branca cerebral é a forma predominante de lesão no cérebro prematuro, levando a consequências neurológicas adversas. Esse padrão de lesão cerebral e sequelas neurológicas desfavoráveis é comumente encontrado em prematuros expostos a estados inflamatórios sistêmicos, como sepsis crítica ou cultura comprovada com ou sem evidência de meningite, ventilação mecânica prolongada, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante e corioamniotite. Os mecanismos subjacentes podem incluir processos mediados por citocinas sem entrada direta de patógenos no cérebro, diferenças de desenvolvimento na resposta imune e sistema de barreira neurovascular complexo que desempenha um papel crítico na regulação da resposta cerebral a vários insultos inflamatórios sistêmicos em bebês prematuros.
MWANKI, 2012 - Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review	Estudo feito para estimar os riscos de sequelas neurocognitivas e outras sequelas a longo prazo após insultos intrauterinos e neonatais, especialmente em países de baixa e média renda.	Os neonatos comumente apresentam múltiplas formas de lesão. Como o comprometimento mediano após o nascimento prematuro foi de 28%, e de prematuros sépticos foi de 49%, a sepsis provavelmente aumenta a probabilidade de comprometimento neurológico em neonatos prematuros. Além disso, o grau de comprometimento é mais grave em neonatos prematuros sépticos do que em neonatos não sépticos. Embora danos cerebrais de início precoce, especialmente do córtex pré-frontal, possam resultar em problemas comportamentais, a avaliação é muito difícil durante os primeiros anos, especialmente quando outros comprometimentos graves (por exemplo, motor e cognição) estão presentes. Pelo menos um décimo dos sobreviventes tem problemas comportamentais; no entanto, essa proporção provavelmente será substituída.
DAL-PIZZOL, 2014 - Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy?	O estudo busca fazer uma revisão de literatura para os mecanismos que a inflamação sistêmica interfere no metabolismo dos principais neurotransmissores do SNC	Faltam evidências sólidas para tornar a teoria da desregulação de neurotransmissores ser aceita amplamente. A inflamação é provavelmente relacionada a alterações no fluxo sanguíneo cerebral e dano neuronal/glial, porém falta um elo entre esses fatores e a encefalopatia séptica.
BARBIERATO, 2012 - Astrocyte-microglia interaction in the expression of a pro-inflammatory or pain-related phenotype: molecular and cellular aspects	No presente estudo, foi feito um modelo in vitro para avaliar a interação entre astrócitos e microglia no sistema nervoso central.	No início, foi usado culturas gliais mistas de córtex neonatal de rato e medula espinal, e mantido controle sob a presença de outros tipos de células (endotélio, oligodendrócitos e neurônios). Em seguida, a microglia foi purificada e as culturas de astrócitos foram enriquecidas através a resposta a estímulos inflamatórios ou dolorosos (substância P, peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina). Sob as condições experimentais, foi observado que as culturas de astrócitos enriquecidas respondem a estímulos inflamatórios por mais tempo do que a microglia purificada, mas as culturas gliais não respondem aos peptídeos envolvidos na transmissão da dor neuronal.
STANZANI, 2018 - The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy	Discorre sobre a fisiopatologia subjacente à disfunção miocárdica na sepsis, com foco nos processos mitocondriais interrompidos.	Muitas das alterações mitocondriais observadas no coração séptico representam um processo protetor e não um fenômeno puramente patológico. Fato que culmina com a ideia de que a falência de órgãos na doença crítica é primariamente funcional e não uma anomalia estrutural, podendo constituir uma resposta adaptativa ao estresse poroso. Este desligamento metabólico troca uma disfunção temporária de células e órgãos pela manutenção da viabilidade celular. Evitar a morte celular confere a possibilidade de recuperação da função do órgão em pacientes que sobrevivem a esse estresse.
MINCHENBERG, 2017 - The control of oligodendrocyte biogenesis by interferon-gamma and src homology region 2 domain-containing phosphatase-1	Com base em estudos recentes sobre os efeitos da citocina pró-inflamatória IFN- $\gamma$ no metabolismo e nos oligodendrócitos, foi avaliado se o IFN- $\gamma$ pode afetar a biogênese dos oligodendrócitos de maneira relevante para o acometimento do sistema nervoso central.	Os oligodendrócitos de camundongos tratados com IFN- $\gamma$ mostraram reduções significativas na glicose aeróbica e na respiração mitocondrial. O tratamento com IFN- $\gamma$ levou à indução de STAT1 em oligodendrócitos indicando sinalização ativa nessas células. Para determinar os efeitos diretos do IFN- $\gamma$ no metabolismo de oligodendrócitos, oligodendrócitos cultivados foram tratados com IFN- $\gamma$ in vitro, resultando na supressão da glicólise semelhante aos oligodendrócitos de animais tratados com IFN- $\gamma$ in vivo. Os camundongos sem SHP-1, um regulador chave da sinalização de IFN- $\gamma$ e STAT1 na glia do SNC, apresentaram altos níveis constitutivos de STAT1 e diminuição da glicose aeróbica e das taxas de respiração mitocondrial em relação aos oligodendrócitos de camundongo do tipo selvagem. Foi observado que IFN- $\gamma$ e SHP-1 controlam a biogênese de oligodendrócitos de maneiras que podem estar relacionadas ao papel dessa citocina na doença do sistema nervoso central.
ORHUN, 2019 - Association between inflammatory markers and cognitive outcome in patients with acute brain dysfunction due to sepsis	Neste estudo, para avaliar fatores clínicos e inflamatórios críticos subjacentes à disfunção cognitiva induzida pela sepsis e para identificar biomarcadores que poderiam prever o desenvolvimento e progressão da disfunção cognitiva associada à sepsis, foram medidos os níveis séricos de um amplo painel de marcadores de inflamação e neurodegeneração.	Pacientes com disfunção cerebral induzida por sepsis apresentaram níveis significativamente aumentados de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e C4d e níveis diminuídos de TNF- $\alpha$ , IL-12, C5a e IC3b do que controles saudáveis. A alteração significativa foi observada na perda neuronal e nos níveis do marcador de neurodegeneração [neuron specific enolase (NSE), amiloide $\beta$ , tau]. Aumento dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ e diminuição dos níveis de C4 d, C5a e IC3b foram associados a choque séptico, coma e mortalidade. A disfunção cognitiva e a perda neuronal foram associadas ao aumento da duração do choque séptico e do delírio, mas não aos níveis séricos basais de inflamação e marcadores de neurodegeneração.
BARICHELLO, 2012 - Brain-blood barrier breakdown and pro-inflammatory mediators in neonate rats submitted meningitis by Streptococcus pneumoniae	Foram medidos os níveis cerebrais de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, CINC-1, dano oxidativo, atividade de defesa enzimática e integridade da barreira hematoencefálica em ratos Wistar neonatais submetidos à meningite pneumocócica, com o objetivo de demonstrar que a infecção invasiva por Streptococcus pneumoniae, meningite e sepsis em neonatos está associada à ruptura prolongada de membranas; colonização/doença materna, prematuridade, alta mortalidade.	As citocinas aumentaram antes da quebra da barreira hemato-encefálica e essa quebra ocorreu no Hipocampo às 18 h e no córtex às 12 h após a indução da meningite pneumocócica, mostrando assim, que a associação dependente do tempo entre as interações complexas entre citocinas, quimiocinas pode ser responsável pela quebra da barreira e gravidade do pneumococo neonatal.
MERVYN-SINGER, 2016 - The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock	Atualizar as definições sobre sepsis e choque séptico.	Define sepsis como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A disfunção orgânica pode ser representada por um aumento no escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) de 2 pontos ou mais. O choque séptico deve ser definido como um subconjunto de sepsis no qual anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas particularmente profundas estão associadas a um risco maior de mortalidade do que apenas com sepsis. Pacientes com choque séptico podem ser identificados clinicamente pela necessidade de vasopressor para manter pressão arterial média igual ou superior a 65 mm Hg e nível de lactato sérico maior que 2 mmol/L ( $\times$ 18 mg/dL), na ausência de hipovolemia. Em ambientes extra-hospitalares, adultos com suspeita de infecção podem ser rapidamente identificados como sendo mais propensos a ter resultados ruins se tiverem pelo menos 2 dos seguintes do escore clínico à beira do leito quickSOFA (qSOFA): frequência respiratória de $\geq$ 22/min ou maior, alteração mental ou pressão arterial sistólica de 100 mm Hg ou menos.
PATRA, 2017 - Neurological consequences of systemic inflammation in the premature neonate	O artigo tem como objetivo relatar alterações neurológicas ligadas a condições de inflamação sistêmica diversas, mas que tem em comum produção acenluada de citocinas sistêmicas como fator fisiopatológico. Ademais, análise os impactos dessa inflamação no neurodesenvolvimento desses indivíduos, cujo o foco de estudo foram neonatais prematuros.	A fisiopatologia da inflamação sistêmica em um recém-nascido prematuro envolve uma interação complexa entre a defesa inata do hospedeiro e uma resposta imune adaptativa prejudicada de um feto em desenvolvimento desafiado muito cedo à vida extrauterina com exposições precipitadas a vários novos antígenos aos quais não estão preparados para responder. A resposta imune adaptativa em bebês prematuros é única porque, em comparação com adultos, há diminuição da produção de citocinas polarizadoras T-helper 1 (TH1), como IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) e IL-12 e produção robusta de citocinas polarizadoras T-helper 2 (TH2) levando a uma maior suscetibilidade a infecções. Isso, por sua vez, incita a desregulação das reações inflamatórias do prematuro levando a um estado pró-inflamatório. As citocinas também podem ativar células imunes locais no cérebro prematuro. Os astrócitos e a microglia são os dois tipos primários de células do SNC que estão envolvidos nas interações imunes intracerebrais pela secreção de citocinas e quimiocinas. Astrócitos, microglia e células progenitoras de oligodendrócitos também expressam e são ativados por receptores específicos de citocinas, como os receptores de IL-1 $\beta$ e IFN- $\gamma$ . Várias citocinas particularmente TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ foram isoladas diretamente na LPV neonatal e lesões da substância branca expressas especificamente em microglia/macrófagos e astrócitos, respectivamente.
ABBAS, 2015 - Imunologia celular e molecular.	A utilização do livro teve como objetivo servir como introdução sólida aos aspectos imunológicos da discussão do artigo	Uma vez instaurado o surto infeccioso, há reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP) por receptores celulares, como os receptores semelhantes ao Toll (TLR). Especialmente o TLR4, ativado pelo lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias Gram negativas, e o TLR2, ativado pelos peptídeos glicanos das paredes celulares de bactérias Gram positivas. A ligação a tais receptores desencadeia ativação dos fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e IRF, que transcrevem o DNA em RNA mensageiro de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, dentre outras.
ZIGMOND, 2015 - Neurobiology of brain disorders: biological basis of neurological and psychiatric disorders	A utilização do livro teve como objetivo servir como sólida fonte de informação sobre os mecanismos exatos de lesão neuronal mediada pelos radicais livres.	Os radicais livres gerados pela ativação da NADPH oxidase e desidrogenases mitocondriais, causam múltiplas vias de dano neural, como Peroxidação Lipídica, Oxidação da enzima BH4, causando o desacoplamento da INOS e dano ao DNA.

ADAM, 2013 - Sepsis-induced brain dysfunction	Detalhar a fisiopatologia, epidemiologia e manejo da disfunção cerebral induzida pela sepsé	A ativação endotelial é um passo fundamental devido às suas consequências na microcirculação e na integridade da barreira hemato-encefálica. Está bem evidenciado que lipopolissacarídeos induzem a expressão endotelial de várias moléculas de adesão e de receptores para IL-1, TNF- $\alpha$ e IL1RA. A alteração da barreira hemato-encefálica permite a passagem de moléculas neurotóxicas, especialmente mediadores inflamatórios. Por exemplo, a inibição do TNF- $\alpha$ protege a barreira e reduz a inflamação e o edema cerebral. Foi relatado que a inflamação cerebral precede a alteração da barreira hemato-encefálica, sugerindo que não será secundária à ativação endotelial e que o cérebro é a fonte da inflamação.
ALMEIDA, 2004 - Estreptococo $\beta$ Hemolítico do Grupo B, Consenso Nacionais em Neonatologia.	Definir um protocolo de rastreio e prevenção para o estreptococo beta hemolítico do grupo B. A infecção neonatal precoce por SGB é a única que pode ser prevenida intervindo durante a gravidez.	SGB é o agente mais frequente de infecção bacteriana perinatal e infecção neonatal precoce nos países desenvolvidos. Define protocolo de atuação pré-natal, otimização dos rastreios e profilaxias antibióticas.
BENTLIN, 2015 - Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants	Entender as práticas voltadas a sepsé tardia em centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, e propor estratégias para reduzir a incidência de sepsé tardia.	Os 16 centros de pesquisa responderam questionários. As características dos centros com menor incidência de sepsé tardia foram: higienização das mãos rigorosa; presença de grupos de inserção e manutenção de cateteres; uso de hemocultura, PCR e hemograma para diagnóstico; terapia empírica com oxacilina e aminoglicosídeo.
FUNK, 2009 - Sepsis and septic shock: a history	Fazer uma revisão de literatura sobre figuras históricas envolvidas em pesquisas sobre sepsé.	Breve histórico de Hipócrates, Galeno, Lister, Fleming e Semmelweis, suas descrições e teorias sobre microorganismos, patogênese e tratamento da sepsé.
GOMES, 2013 - Bacterial clearance in septic mice is modulated by MCP-1/CCL2 and nitric oxide	Demonstrar a contribuição de moléculas da imunidade inata para a redução de unidades formadoras de colônias	O artigo correlaciona os níveis de MCP-1/CCL2 e NO com a redução do número de unidades formadoras de colônias e o papel da NOS endotelial, neuronal e induzida nesse processo.
HENKIN, 2009 - Sepsé: uma visão atual	Discutir a epidemiologia, os mecanismos fisiopatológicos, os critérios diagnósticos e o tratamento da sepsé em adultos	Sepsé é a resposta complexa do hospedeiro à agressão de um patógeno e seu tratamento baseia-se no controle do foco e no suporte hemodinâmico e das funções orgânicas
ILAS, 2015 - Sepsé: Um problema de saúde pública	Manual em parceria com o Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepsé (ILAS) elaborado para divulgar para profissionais de saúde a importância do reconhecimento da sepsé, seus fatores de risco, manejo, prevenção e relevância epidemiológica.	Definição de sepsé como presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida em decorrência de uma resposta desregulada à infecção
LI, 2018 - Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model	Investigar mecanismos fisiopatológicos e avaliar novas intervenções terapêuticas para sepsé através da análise de biomarcadores em modelos de camundongo séptico.	As características do modelo de camundongo séptico são semelhantes às encontradas em pacientes humanos no que se refere aos marcadores inflamatórios e taxa de mortalidade.
MAZZER-PEREIRA, 2021 - Sepsé em período gestacional e a possível quebra da barreira hemato-placentária e infecção bacteriana fetal: revisão de literatura	Realizar uma revisão de literatura sobre particularidades da sepsé gestacional e sua relação com a quebra da barreira hemato-placentária, gerando comprometimento ao feto no decorrer de sua vida.	A sepsé na gestação induz a quebra da barreira hemato-placentária por um mecanismo que ainda não é claramente definido e uma resposta pró-inflamatória sistêmica, havendo comprometimento no desenvolvimento do SNC fetal. Estudos experimentais em camundongos sugerem uma elevada resposta inflamatória na região hipocampal, no lobo frontal do córtex e no cerebelo, juntamente com a diminuição de sinaptofisina nesses locais. Também demonstraram comprometimento na memória, dificuldade de aprendizagem e uma forte relação com quadros depressivos nos camundongos neonatos, indicando que a sepsé também é atrelada à distúrbios neurológicos.
MOREIRA, 2004 - O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar	Seleção de textos que abordam as principais patologias e intervenções em recém-nascidos em estado de saúde grave, dentre elas, a abordagem da sepsé neonatal.	A principal medida no que tange a sepsé neonatal é o controle de fatores de risco para a mesma, principalmente a prematuridade.
ROJAS, 2011 - Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz	Descrever os componentes da barreira hematoencefálica (BHE), abordar o efeito das metaloproteinases e seu controle sobre a matriz extracelular, além de demonstrar o papel das metaloproteinases nas alterações do sistema nervoso central em doenças críticas.	Os avanços na neurobiologia molecular estão levando a um maior entendimento das alterações agudas no SNC no paciente crítico, porém, ainda há questões sobre em quais doenças as alterações de metaloproteinases de matriz são relevantes para a disfunção do SNC e de que forma intervenções terapêuticas sobre estas enzimas podem contribuir para estabilizar a BHE, atenuando a disfunção neurológica.
SANKOWSKI, 2015 - Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration	Revisar novas evidências que sugere associação entre distúrbios neurodegenerativos e o sistema imune, vias imunomediadas de neurodegeneração previamente não identificadas e novos alvos imunomoduladores e sua relevância potencial para distúrbios neurodegenerativos.	A ativação da imunidade inata em resposta a infecções graves induz a liberação de TNF, IL-1 $\beta$ e outras citocinas inflamatórias que causam anorexia, transtorno, mal-estar, depressão. O comprometimento cognitivo é comum em sobreviventes de sepsé, bem como em pacientes que sofrem de condições inflamatórias crônicas, mesmo após a aparente resolução da sepsé aguda.
VAZ, 2011 - Pro-inflammatory cytokines intensify the activation of NO/NOS, JNK1/2 and caspase cascades in immature neurons exposed to elevated levels of unconjugated bilirubin	Analisar se a ativação de Óxido Nítrico/Óxido Nítrico Sintase e JNK 1/2 foram determinantes na disfunção de neurônios imaturos induzida por bilirubina não-conjugada (BNC) e se a combinação das citocinas TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ agravaram a desregulação funcional de neurônios imaturos.	A disfunção neuronal induzida por BNC em neurônios in vitro resulta da ativação de ambas as vias intrínsecas e extrínsecas de apoptose e a lesão está ligada ao estresse oxidativo e que a sinalização de ON e JNK1/2 são pontos principais. Além disso, citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ no quadro de hiperbilirrubinemia agrava significativamente o potencial citotóxico da BNC através da mesma cascata de mediadores.
WEISS, 2009 - The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases	Revisão para mostrar o papel das junções endoteliais do cérebro na arquitetura e fisiologia da Barreira Hematoencefálica (BHE) e abordar as implicações da disfunção da mesma nas doenças do SNC, além de abordar estratégias terapêuticas para a entrega de drogas ao cérebro através da BHE.	A BHE controla as trocas entre o cérebro e a periferia, transportando nutrientes para o cérebro e protegendo. A quebra da barreira é fundamental para progressão de várias doenças do SNC e ocorre em decorrência da neuroinflamação. Novos conhecimentos sobre a regulação das junções intercelulares, atividade de transporte e transmigração de leucócitos na BHE levarão a novas terapias para doenças do SNC.

Tabela 1: Resumo das 40 publicações selecionadas para a pesquisa.

Fonte: Autoria própria. Detalhamento do conteúdo dos artigos e livros incluídos na revisão.

## 4 | DISCUSSÃO

Entre os artigos selecionados, destacam-se revisões de literatura que buscam avaliar a associação entre infecção/inflamação perinatal e danos cerebrais, sobretudo em recém-nascidos pré-termo, com ênfase nos mecanismos fisiopatológicos. Os estudos experimentais incluídos trabalham principalmente com modelos de sepsé em animais, após injeção de lipopolissacarídeos ou de citocinas inflamatórias. O papel da ativação microglial, radicais livres, IL-1, TNF- $\alpha$ , excitotoxicidade, entre outras vias de dano cerebral, foram alguns dos tópicos mais discutidos entre os artigos. Além disso, houve ênfase na quebra de seletividade da BHE, hiperativação do receptor NMDA, desmielinização por inibição da diferenciação de precursores de oligodendrócitos e menor expressão de sinaptofisina e

SNAP-25, com consequente alteração da morfologia e densidade sináptica. Ressalta-se também a importância do SGB, dada sua relevância epidemiológica

#### 4.1 O *Streptococcus* do grupo B (SGB)

Dados na literatura nacional apontam o SGB como principal agente de sepse neonatal precoce. Segundo Costa et al. e Almeida et al., as prevalências de colonização materna pelo SGB variam de 14,9% a 21,6% e desde os anos 70 é considerado o agente mais frequente de infecção bacteriana perinatal nos países desenvolvidos (COSTA, 2009; ALMEIDA, 2004).

Existem evidências de que a bactéria pode penetrar também na cavidade amniótica através da placenta íntegra e causar infecção no feto. A transmissão do SGB para o neonato pode acontecer ao decorrer do trabalho de parto pela ascendência da bactéria para a cavidade uterina, seja pela ruptura das membranas amnióticas ou contato com secreções maternas no canal de parto (TESSER, 2018).

O SGB é capaz de causar diversas infecções no organismo materno, além de comprometer a evolução da gestação, provocando abortamento, morte fetal intrauterina, corioamnionite, ruptura prematura de membranas e parto prematuro, com consequente aumento da incidência de prematuridade e de baixo peso ao nascer. Tais problemas podem gerar complicações no desenvolvimento de neonatos sobreviventes, sobretudo do Sistema Nervoso (TESSER, 2018).

#### 4.2 Repercussões neurológicas da sepse neonatal

Existem evidências de que as infecções perinatais e neonatais apresentam associação com as alterações do neurodesenvolvimento em RN prematuros. Um estudo de coorte prospectivo, que acompanhou o desenvolvimento neuromotor e mental de 194 prematuros de muito baixo peso oriundos de uma UTI neonatal pública no Rio de Janeiro, aponta que as crianças prematuras de muito baixo peso que apresentaram infecção neonatal têm 2,5 vezes mais chances de apresentar desenvolvimento neuromotor alterado aos 12 meses de idade corrigida, independentemente dos outros fatores de risco (FERREIRA, 2014). Uma revisão sistemática mostrou que as deficiências mais comuns são dificuldades de aprendizagem, cognição ou atraso no desenvolvimento (n = 4032; 59%); paralisia cerebral (n = 1472; 21%); deficiência auditiva (n = 1340; 20%); e deficiência visual (n = 1228; 18%) (MWANIKI, 2012).

A leucomalácia periventricular é a lesão de SNC mais comum em recém-nascidos prematuros. O diagnóstico é feito por neuroimagem (ultrassonografia ou ressonância magnética), demonstrando áreas hiperecogênicas periventriculares, com evolução para cistos e/ou lesões difusas na substância branca (SILVEIRA, 2008) Seu desenvolvimento ocorre em função da redução da perfusão cerebral devido à auto regulação cerebrovascular deficiente, característica de pré-termos de muito baixo peso, sendo a resposta inflamatória

sistêmica a principal hipótese para a etiopatogenia da lesão tecidual cerebral. Tal condição representa um alto risco para lesão da substância branca periventricular, levando a morte de precursores de oligodendrócitos por excitotoxicidade, ação de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias, se relacionando com desfechos adversos no neurodesenvolvimento (ADAMS-CHAPMAN, 2006; SILVEIRA, 2011).

A infecção intra uterina trata-se de um fator de risco bem consolidado por estudos clínicos e experimentais para ocorrência de leucomalácia periventricular. Já foi demonstrado que a corioamnionite desencadeia uma forte resposta inflamatória fetal, responsável por danos à substância branca (DAMMANN, 2002; MURTHY, 2007).

A exposição a variados fatores de risco (infecção, trauma, estresse) em idade precoce, além de estabelecer um importante papel no atraso do neurodesenvolvimento, reduz a qualidade de vida do indivíduo (PATRA, 2017). A infecção neonatal pode, dentre outras alterações, causar lesões irreversíveis na substância negra, que, por fazer parte da via extrapiramidal, poderá estar relacionada ao desenvolvimento de doença de Parkinson na vida adulta (HE, 2020).

A inflamação sistêmica pode atingir o encéfalo por meio da ativação de nervos periféricos aferentes pelas citocinas, difusão das citocinas pela barreira hematoencefálica após perda da sua seletividade, passagem através de regiões com ausência de BHE, como os órgãos circunventriculares, e, possivelmente, por transportadores (DAL-PIZZOL, 2014).

As consequências deletérias da sepse neonatal são, majoritariamente, decorrentes da ação pró-inflamatória intensa, mediada pelo sistema imunológico do indivíduo quando em contato com estruturas patogênicas (PARK, 2015; HE, 2020), sendo demonstrado esquematicamente na Figura 2. Dessa forma, torna-se fundamental a compreensão dos mecanismos imunológicos que compõem a sepse neonatal, a fim de compreender a injúria tecidual e manejá-la.

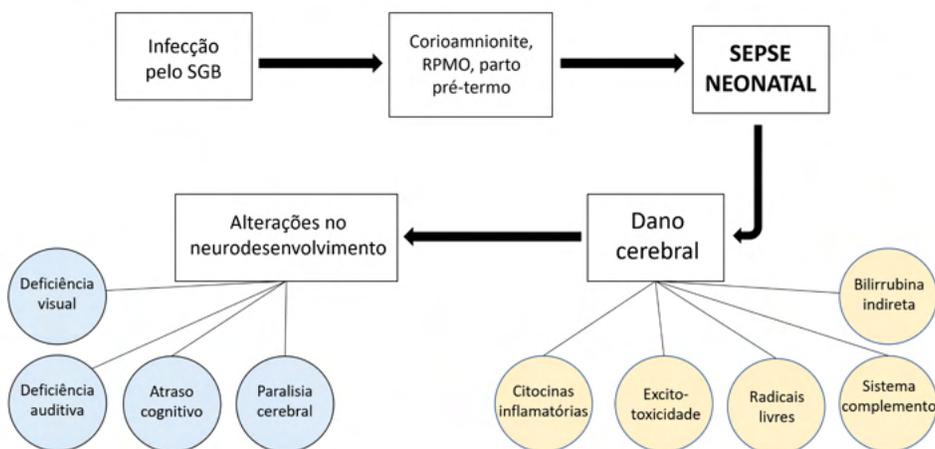


Figura 2: Esquema da relação entre infecção pelo SGB, sepse neonatal e alterações no neurodesenvolvimento

Fonte: Autoria própria. A infecção materna pelo SGB predispõe corioamnionite, rotura prematura de membranas ovulares (RPMO) e parto pré-termo, que são fatores de risco para sepse neonatal. O recém-nato séptico pode sofrer dano cerebral por mecanismos que envolvem citocinas inflamatórias, excitotoxicidade, radicais livres, sistema complemento e bilirrubina indireta. Em última instância, isso compromete o neurodesenvolvimento, podendo levar a paralisia cerebral, atraso cognitivo, deficiência visual e auditiva.

## 4.3 Mecanismos fisiopatológicos

### 4.3.1 Citocinas pró-inflamatórias

No que tange à fisiopatologia, após a infecção, ocorre ativação do sistema imune inato, via reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP) por receptores celulares, como os receptores semelhantes ao Toll (TLR). Há um total de 9 tipos de TLRs, sendo os principais: o TLR4, ativado pelo lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias Gram negativas, e o TLR2, ativado pelos peptídeoglicanos das paredes celulares de bactérias Gram positivas. A ligação a tais receptores desencadeia uma sinalização intracelular, resultando na ativação dos fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e IRF, que transcrevem o DNA em RNA mensageiro de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, dentre outras. Isso leva a um estado de inflamação sistêmica (ABBAS, 2015; PATRA, 2017; LIN, 2019).

As citocinas inflamatórias, incluindo IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6, estão envolvidas na regulação da excitabilidade dos neurônios. No entanto, níveis elevados de citocinas também resultam em disfunções neuronais, como transmissão sináptica desregulada e excitabilidade neuronal exacerbada (GRANJA, 2021; PATRA, 2017).

O IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , de modo especial, atuam na micróglia. As células microgliais desempenham um papel crucial durante o desenvolvimento normal do cérebro, incluindo facilitar a apoptose, vascularização, desenvolvimento axonal e mielinização. Essas células são rapidamente ativadas quando há alterações no cérebro, fornecendo a primeira linha de defesa contra microrganismos invasores e outros insultos (PATRA, 2017; YAP, 2020).

Conforme observado por Barbierato, durante a ativação por IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , a micróglia aumenta a atividade das enzimas NADPH oxidase e óxido nítrico sintase induzida (iNOS) com conseqüente formação de radicais livres e óxido nítrico (ON), respectivamente. O ON, por sua vez, atua por S-nitrosilação, levando à ativação da COX-2 e do receptor NMDA, bem como à inibição dos recaptadores de glutamato GLAST e GLT1, tendo como resultado, o acúmulo de glutamato extracelular, que é osmoticamente ativo, levando ao edema cerebral e maior ligação do mesmo em seus receptores, em especial, o NMDA (BARBIERATO, 2012). Além disso, He et al. observou que a inibição do TLR4 amenizou a lesão de neurônios dopaminérgicos e diminuiu a ativação da micróglia na substância negra, presente no mesencéfalo de ratos em período neonatal (HE, 2020).

A resposta inflamatória no SNC também leva à mudanças da composição proteica do líquido. O estudo de Muk et al., que se propôs a avaliar as mudanças proteicas no fluido cerebral e no SNC em neonatos pré-termo, evidenciou intensa diminuição na concentração de neuropeptídeo Y (NPY) após infecção por bactéria Gram positiva (SE). Além disso, observaram a redução de TNF- $\alpha$  após a administração de NPY exógeno, o que argumenta a favor das propriedades anti-inflamatórias do NPY (MUK, 2019).

Citocinas como IL-1, IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$  também atuam incrementando a atividade da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), que é responsável por catalisar a conversão de triptofano em N-formilquinurenina, a qual é convertida em quinurenina, que sofre uma série de reações resultando na formação de ácido quinolínico, um agonista do receptor NMDA (ZIGMOND, 2015).

A fisiopatologia da disfunção neuronal na sepse neonatal tem sido estudada em modelos animais com camundongos. Os estudos experimentais de Granja et al. e Lin et al. observaram que há redução na expressão de proteínas pré-sinápticas como Sinaptofisina e SNAP-25, receptores NMDA e da proteína pós-sináptica PSD95 no cerebelo, neocórtex, córtex frontal e hipocampo, tanto após a administração de LPS, quanto com o aumento de TNF- $\alpha$  e IL-6, tendo a expressão proteica se mantido reduzida camundongos jovens e adultos (LIN, 2019; GRANJA, 2021). O estudo de Granja et al. também demonstrou aumento da apoptose, astrogliose e expressão de subunidades do GABA $_A$  e NMDA no hipocampo com a infusão de IL-6 em camundongos, corroborando o envolvimento das citocinas pró-inflamatórias na alteração da excitabilidade neuronal e disfunção sináptica. Por sua vez, o TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  estão associadas ao aumento da ativação do receptor AMPA e NMDA, com consequente aumento da neurotoxicidade glutamatérgica (GRANJA, 2021).

### 4.3.2 Radicais Livres

A hiperativação do receptor NMDA pelas vias descritas tem como resultado neurotoxicidade mediada pelo maior influxo de cálcio, o qual se liga à calcineurina, cujo complexo ativa as desidrogenases mitocondriais, que geram radicais livres de oxigênio (BARBIERATO, 2012).

Os radicais livres gerados pela ativação da NADPH oxidase e desidrogenases mitocondriais, causam múltiplas vias de dano neural, como:

1. Peroxidação lipídica, causando dano à membrana celular (ZIGMOND, 2015).
2. Oxidação da enzima BH4, causando o desacoplamento da iNOS, desviando sua produção de ON para o radical superóxido, além do comprometimento da ação da tirosina hidroxilase. Isso implica na redução da síntese de dopamina e noradrenalina, o que corrobora a observação da degradação de 70% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra após 10 semanas de infusão de LPS (ZIGMOND, 2015).
3. Dano ao DNA (ZIGMOND, 2015).

#### 4. Disfunção Mitocondrial por:

- a. Desacoplamento Mitocondrial, provavelmente por proteínas carreadoras como a adenina nucleotídeo translocase (STANZANI, 2018).
- b. Abertura do Poro de Transição de Permeabilidade (PTP), resultando em efluxo de cálcio e citocromo C oxidase para o citosol, causando disfunção da fosforilação oxidativa, despolarização mitocondrial e ativação da via das caspases, culminando com apoptose celular (STANZANI, 2018).

A disfunção mitocondrial gerada, associada com isquemia tecidual induzida por uma resposta de coagulação intravascular disseminada (devido ao incremento da produção do fator tecidual e inibição da fibrinólise via redução da expressão do PAI-1), resulta em menor aporte energético para a célula, sendo mais um fator associado à morte neural (SANKOWSKI, 2015).

#### *4.3.3 Acometimento do Sistema Colinérgico*

Em relação ao sistema colinérgico, há evidências de perda de neurônios colinérgicos, pela neurotoxicidade citada, especialmente no hipocampo e córtex pré-frontal, comprometendo múltiplas funções como a consolidação da memória. Ademais, é sugerido que infusões de LPS estimulam a expressão da Acetilcolinesterase, levando a maior degradação de acetilcolina na fenda sináptica (DAL-PIZZOL, 2014).

#### *4.3.4 Acometimento dos Oligodendrócitos*

Já no que tange aos oligodendrócitos, o IFN $\gamma$  inibe a glicólise, comprometendo assim a geração de lactato, que é fundamental para a mielinização (MINCHENBERG, 2017). A exposição a infecções perinatais e citocinas inflamatórias também resulta no apoptose de oligodendrócitos pré-mielinizantes, conforme observado em modelos experimentais sujeitos à infecção. A perda de pré-oligodendrócitos está relacionada à excitotoxicidade e ao ataque de radicais livres. Após a apoptose, precursores de oligodendrócitos que eram mais resistentes ao insulto inicial proliferam de forma robusta. No entanto, esses precursores apresentam parada maturacional, com falha no desenvolvimento de oligodendrócitos produtores de mielina maduros, o que leva ao prejuízo na mielinização de axônios intactos (PATRA, 2017;YAP, 2020).

#### *4.3.5 Atuação do Sistema Complemento*

Segundo Orhun et al., a patogênese da disfunção cerebral induzida pela sepse está relacionada com a redução da via comum do complemento (com consequente acúmulo do fator C5a, já que ele é menos consumido) e aumento da via clássica do complemento (com redução do C4d, já que seu consumo está incrementado). Além disso, o acúmulo de C5a foi associado com o aumento da ruptura da BHE e a morte neural, tendo um importante papel

nos danos cerebrais associados à sepse. Ademais, foi sugerido que níveis mais baixos de C4d indicam pior prognóstico, visto que o C4d está associado com a capacidade do sistema imunológico de combater a infecção (ORHUN, 2019).

O estudo de Huang et al. complementa os dados de Orhun et al., demonstrando que o sistema complemento desempenha um papel importante no dano à substância branca cerebral, principalmente periventricular, no contexto da sepse neonatal. Foi observado que, após a injeção intraperitoneal de LPS em ratos neonatais, a micróglia e astrócitos ativados liberam grandes quantidades de C3a e IL-1 $\beta$ . Em seguida, elas se ligam aos seus receptores nos oligodendrócitos, induzindo a ativação da via de sinalização WNT /  $\beta$ -catenina. A ativação desta via pode levar ao atraso da maturação ou diferenciação de precursores de oligodendrócitos por meio da inibição do fator de transcrição de diferenciação dessas células. Dessa forma, foi favorecida a hipomielinização axonal na substância branca periventricular (HUANG, 2020).

#### 4.3.6 *Barreira Hematoencefálica (BHE)*

A integridade da BHE fica comprometida no cenário de inflamação, uma vez que o líquido cérebro-espinhal dos pacientes contém níveis elevados de proteína. Para melhor avaliação do processo, em um estudo foram dosados em ratos os níveis encefálicos de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, CINC-1, além da medição do dano oxidativo, ações enzimáticas defensivas e da integridade da BHE no hipocampo e no córtex. Foi notado o aumento das citocinas citadas, previamente à quebra da BHE, 18 horas após a indução do patógeno no hipocampo e 16 horas após no córtex cerebral (BARICHELLO, 2012; MAZZER-PEREIRA, 2021).

O processo da quebra da barreira se inicia com o patógeno sofrendo rápida replicação e liberando componentes celulares no líquido cérebro-espinhal, que provoca o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão. Como resultado, há aumento da permeabilidade da BHE, o que favorece a ação lesiva das citocinas nas células neurais. Esse processo possui diversos mecanismos, com ênfase à ativação da NADPH oxidase e da iNOS, resultando no final em peroxinitrito. Este é um ótimo marcador para atestar a quebra da barreira, que leva ao dano neural por peroxidação lipídica, oxidação proteica, dano ao DNA e disfunção mitocondrial (BARICHELLO, 2012; GOMES, 2013; YAP, 2020).

#### 4.3.7 *Bilirrubina*

O aumento de Bilirrubina Indireta na sepse contribui para a disfunção neuronal, por meio da inibição do citocromo C oxidase, levando a formação de ON. Além disso, ocorre a diminuição da concentração de NADPH, com consequente aumento da glutatona oxidada, resultando assim em aumento dos radicais livres. Por tais mecanismos, verifica-se o

aumento da disfunção mitocondrial e consequente apoptose de neurônios, principalmente imaturos (VAZ, 2011).

## 5 | CONCLUSÃO

Compreender a fisiopatologia da disfunção neuronal vista na sepse neonatal e suas consequências a longo prazo é atualmente um grande desafio, diante das múltiplas vias inflamatórias, neurotransmissores, receptores e quimiocinas envolvidas, sendo fundamental maior esclarecimento para elaboração de uma terapêutica mais específica e que previna sequelas irreversíveis no futuro. Para tanto, uma correlação da pesquisa com a parte clínica em humanos, aliada a procedimentos comparativos padronizados internacionalmente, se constitui no estado da arte do conhecimento.

Nesse sentido, essa revisão, com base nos artigos incluídos, demonstra que o ambiente inflamatório sistêmico visto na sepse neonatal tem múltiplas vias de lesão neuronal, elencando como principais, conforme ilustrado pela Figura 3, Quebra da BHE, produção de Ácido Quinolínico e NO, com consequente hiperativação do NMDAR, levando a neurotoxicidade, Desmielinização induzida pelo LPS que leva a liberação de IL1B e C3a por macrófagos e micróglia, atuando de modo a inibir a diferenciação de precursores de oligodendrócitos, Comprometimento sináptico por menor expressão de sinaptofisina e SNAP-25, bem como alteração na morfologia dos dendritos, especialmente no hipocampo. Porém múltiplos mecanismos ainda são obscuros e a participação de moléculas comumente elevadas na sepse tidas classicamente como não inflamatórias como bilirrubina está em investigação.

Na prática médica, os resultados da evolução temporal de pacientes neonatos terão sua dinâmica própria, que também deverá levar em conta a história natural e epidemiologia das infecções. A pesquisa básica em modelos animais irá definir as orientações gerais das pesquisas clínicas em humanos e testar empiricamente hipóteses que de outra maneira não seriam possíveis. O avanço do conhecimento científico está, neste caso, associado diretamente à melhoria da saúde e qualidade de vida da população (ILAS, 2019).

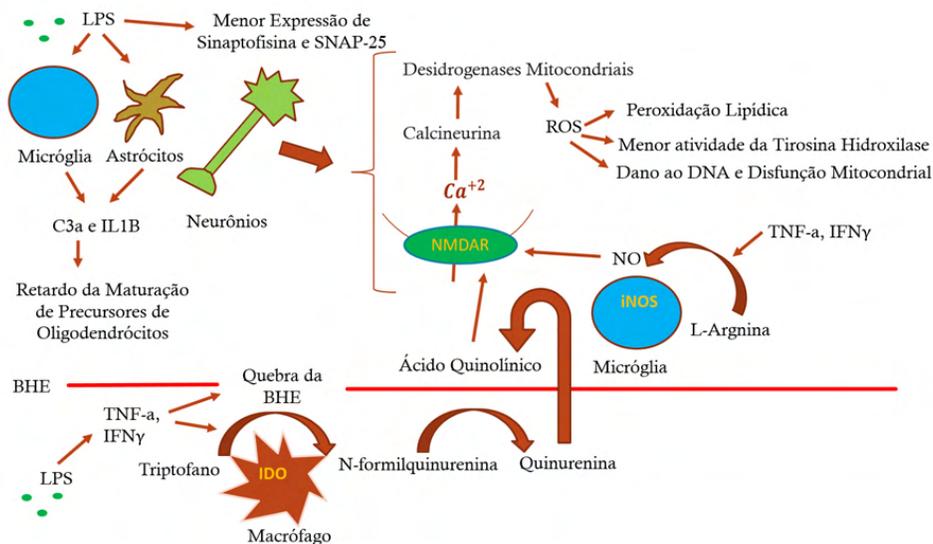


Figura 3: Esquema Resumo da Fisiopatologia da Sepse Neonatal

Fonte: Autoria própria. Diante da LPS bacteriana, há o estímulo via TLR4 da síntese de interleucinas pró-inflamatórias como TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  causando aumento da expressão de moléculas de adesão na BHE e sua quebra de seletividade, aumento da expressão da enzima IDO em Macrófagos, a qual converte Triptofano em N-formilquinurenila e esta é convertida em Quinurenila, a qual passa pela BHE e na Microglia é convertida em Ácido Quinolínico. Uma vez com a quebra da BHE, o TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  estimulam a síntese de iNOS na microglia, responsável pela produção de NO, o qual junto com Ácido Quinolínico estimula a ação do NMDAR em neurônios, causando geração de ROS, que promovem neurotoxicidade. Ademais com a passagem do LPS pela BHE, este estimula menor expressão de Sinaptofisina e SNAP-25 em neurônios e maior liberação de C3a e IL1 $\beta$  por Astrócitos e Microglia, substâncias que retardam a maturação de precursores de oligodendrócitos. IDO = indolamina 2,3-dioxigenase, ROS = Radicais livres de oxigênio, BHE= Barreira Hematoencefálica, iNOS = óxido nítrico sintase induzida, NMDAR = Receptor N-metil D-Aspartato, LPS = lipopolissacarídeo, NO = Óxido nítrico, SNAP-25= proteína associada ao sinaptossoma de 25 kDa, TNF $\alpha$ = Fator de necrose tumoral alfa, IFN- $\gamma$ = interferon gama, IL1 $\beta$ = interleucina 1 beta.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ADAM, Nicolas.; KANDELMAN, Stanislas.; MANTZ Jean.; CHRÉTIEN Fabrice.; SHARSHAR Tarek. **Sepsis-induced brain dysfunction**. Expert Review of Anti-infective Therapy. v.11, n. 2, p. 211-221, 2013.

ADAMS-CHAPMAN, Ira; STOLL, Barbara J. **Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant**. Curr Opin Infect Dis. v. 16 n.3 p. 290-297, 2006.

ALMEIDA, Alexandra; AGRO, João; FERREIRA, Lourdes. **Estreptococo  $\beta$  Hemolítico do Grupo B**. Consensos Nacionais em Neonatologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2004. Disponível em: <[http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos\\_Nacionais\\_Neonatologia\\_2004/Estreptococo\\_Hemolitico\\_GrupoB.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos_Nacionais_Neonatologia_2004/Estreptococo_Hemolitico_GrupoB.pdf)> Acesso em: 3 jan 2022.

BARBIERATO, Massimo. **Astrocyte-microglia interaction in the expression of a pro-inflammatory or pain-related phenotype: molecular and cellular aspects**. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Departamento de Farmacologia ed Anestesiologia, Università degli Studi di Padova. Pádua, Itália, 2012.

BARICHELLO, Tatiana.; FAGUNDES, Glauco D.; GENEROSO, Jaqueline S. et al. **Brain–blood barrier breakdown and pro-inflammatory mediators in neonate rats submitted meningitis by Streptococcus pneumoniae**. Elsevier. v. 1471, p. 162-168, 2012.

BENTLIN, Maria R.; RUGOLO, Ligia M., FERRARI, Ligia S. **Practices related to late-onset sepsis in very low-birth weight preterm infants**. J Pediatr (Rio J), v. 91, n. 2, p. 168-74, 2015.

COSTA, Natalie Del-Vecchio L. Cost et al. **Beta-hemolytic streptococcus in pregnant women and their newborn infants: a critical analysis of the protocol used at Fernandes Figueira Institute, Oswaldo Cruz Foundation, in Brazil**. Rev Paul Pediatr, v. 28, n. 2, p. 1-7, 2009.

DAL-PIZZOL, Felipe; TOMASI, Cristiane D.; RITTER, Cristiane. **Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy?**. Rev. Bras. Psiquiatr, v. 36, n. 2, 2014.

DAMMANN, Olaf; KUBAN, Karl C. K.; LEVITON, Alan. **Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm**. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. v. 8 n. 1 p. 46-50, 2002.

FERREIRA, Rachel C.; MELLO, Rosane R.; SILVA, Katia S. **Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight**. J Pediatr (Rio J), v. 90, p. 293-9, 2014.

FUNK, Duane J.; PARRILLO, Joseph E.; KUMAR, Anand. **Sepsis and septic shock: a history**. Crit. Care Clin., v. 25, n. 1, p. 83-101, 2009.

GRANJA, Marcelo Gomes et al. **Inflammatory, synaptic, motor, and behavioral alterations induced by gestational sepsis on the offspring at different stages of life**. Journal of Neuroinflammation, v. 18, n. 1, p. 60, 2021.

GOMES, Rachel N. et al. **Bacterial Clearance in Septic Mice is Modulated by MCP-1/CCL2 and Nitric Oxide**. Shock. Augusta, Ga., v. 1, p. 1-69, 2013.

HE, Wei et al. **TLR4 inhibition ameliorates mesencephalic substantia nigra injury in neonatal rats exposed to lipopolysaccharide via regulation of neuro-immunity**. Brain Res Bull. v. 165 p. 90-96, 2020.

HENKIN, Caroline S. et. al. **Sepse: uma visão atual**. Scientia Medica, Porto Alegre, v. 19, n. 3, p. 135-145, 2009.

HUANG, Peixian. **Complement C3a induces axonal hypomyelination in the periventricular white matter through activation of WNT/B-catenin signal pathway in septic neonatal rats experimentally induced by lipopolysaccharide**. Brain Pathol. v. 30 n. 3 p. 495-514, 2020.

ILAS: IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLO GERENCIADO DE SEPSE, **Sepse: Um problema de saúde pública**. Disponível em: <[https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS\(Sepse-CFM-ILAS\).pdf](https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS(Sepse-CFM-ILAS).pdf)>. Acesso em 3 jan 2022.

LI, Jin-Ling et al. **Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model.** J Int Med Res, v. 46, n. 6, p. 2410–2422, 2018.

LIN, Lanfen et al. **Synaptic structure and alterations in the hippocampus in neonatal rats exposed to lipopolysaccharide.** Neuroscience Letters, v. 709, p. 134364, 2019.

MAZZER-PEREIRA, Lucas et al. **Sepse em período gestacional e a possível quebra da barreira hemato placentária e infecção bacteriana fetal: revisão de literatura.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.12, p.111616-111628, 2021.

MINCHENBERG, Scott B.; MASSA, Paul T. **The control of oligodendrocyte bioenergetics by interferon-gamma (ifn- $\gamma$ ) and src homology region 2 domain-containing phosphatase-1 (shp-1).** J Neuroimmunol, v. 312, n. 1, p. 46-57, 2017.

MOREIRA, Maria E. L.; LOPES, José M. A.; CARVALHO, Manoel de. (org.) **O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar [online].** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004.

MUK, Tik et al. **Rapid proteome changes in plasma and cerebrospinal fluid following bacterial infection in preterm newborn pigs.** Front Immunol. v. 15 n. 10 p. 26-51, 2019.

MURTHY, Vadivelam; KENNEA, Nigel L. **Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. v. 21 n. 3 p. 479-489, 2007.

MWANIKI, Michael K. et al. **Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review.** Lancet, v. 379, n. 9814, p. 445-452, 2012.

ORHUN, Günseli. et al. **Association Between Inflammatory Markers and Cognitive Outcome in Patients with Acute Brain Dysfunction Due to Sepsis.** Noro Psikiyat Ars, v. 56, n. 1, p. 63-70, 2019.

PARK, Junghyung et al. **Mitochondrial ROS govern the LPS-induced pro-inflammatory response in microglia cells by regulating MAPK and NF- $\kappa$ B pathways.** Neurosci Lett. v. 1 n. 584 p. 191-196, 2015.

PATRA, Aparna *et al.* **Neurological consequences of systemic inflammation in the premature neonate.** Neural Regeneration Research, [S. l.], p. 890-896, 12 jun. 2017.

ROJAS, Hugo; RITTER, Cristiane; DAL-PIZZOL, Felipe. **Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz.** Rev. Bras. Ter. Intensiva, v. 23, n. 2, p. 222-227, 2011.

SANKOWSKI, Roman; MADER, Simone; VALDÉS-FERRER, Sergio Iván. **Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration.** Front Cell Neurosci, v. 9, n. 28, 2015.

SILVEIRA, Rita C. et al. **Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis.** J Pediatr. v. 84 n. 3 p. 211-216, 2008.

SILVEIRA, Rita C.; PROCIANOY, Renato S. **High plasma cytokine levels, white matter injury and neurodevelopment of high risk preterm infants: assessment at two years.** Early Hum Dev. v. 87 n.6 p. 433-437, 2011.

SINGER, Mervyn et al. **The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)**. *Jama*, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

STANZANI, Giacomo; DUCHEN, Michael R.; SINGER, Mervyn. **The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy**. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, v. 1865, n. 4, p. 759-773, 2019.

TESSER, Luiza; VON AMELN LOVISON, Otávio; CATTANI, Fernanda. **Estudo retrospectivo sobre a prevalência de *Streptococcus agalactiae* em gestantes em um município do interior do Rio Grande do Sul**. *Clin Biomed Res*. v. 38, n. 2, p. 128-131, 2018.

VAZ, Ana R. et al. **Pro-inflammatory cytokines intensify the activation of NO/NOS, JNK1/2 and caspase cascades in immature neurons exposed to elevated levels of unconjugated bilirubin**. *Exp Neurol*. v. 229 n. 2 p. 381-390, 2011.

WEISS, Nicolas.; SYLVIE, Florence M.; COURAUD, Pierre O. **The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases**. *Biochim Biophys Acta*, v. 1788, n. 4, p. 842-57, 2009.

YAP, Vivien; PERLMAN, Jeffrey M. **Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome**. *Semin Fetal Neonatal Med*. v. 25 n. 4 p. 101-110, 2020.

ZIGMOND, Michael J.; ROWLAND, Lewis P.; COYLE, Joseph T. **Neurobiology of brain disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders**. 1 ed. [S.L.]: Elsevier, 2015.

# CAPÍTULO 6

## NEURALGIA DO TRIGÊMEO: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Data de aceite: 01/02/2022

### **Francisco Ricardo Nascimento Freitas**

Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Parnaíba, Piauí  
<http://lattes.cnpq.br/0385110217591074>

### **Edmar José Fortes Júnior**

Instituto de Educação Superior do Vale do  
Parnaíba  
Parnaíba, Piauí  
<http://lattes.cnpq.br/9613753265841468>

### **Antônio Tiago da Silva Souza**

Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Parnaíba, Piauí  
<http://lattes.cnpq.br/0412516147818466>

### **Raimundo Graças Almeida Lima Neto**

Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Parnaíba, Piauí  
<http://lattes.cnpq.br/6259482335380044>

### **Gildelson Sampaio de Oliveira Filho**

Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Parnaíba, Piauí  
<http://lattes.cnpq.br/8051360605291013>

### **Débora Joyce Nascimento Freitas**

Universidade Federal do Ceará, Brasil  
Fortaleza, Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/2108645973752638>

### **Helen Mendes Teixeira**

Universidade Estadual do Maranhão  
Caxias, Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/9814381040014645>

### **Edem Moura de Matos Junior**

Universidade Federal do Maranhão  
São Luís, Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/2670674326560974>

### **Ricardo Marques Lopes de Araújo**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/4807390121964224>

### **Alisson de Oliveira Meneses**

Universidade Federal do Piauí  
Teresina, Piauí  
<http://lattes.cnpq.br/8013655308262584>

### **Thiago Cardoso Guimarães**

Centro Universitário UNINOVAFAPI  
Teresina, Piauí  
<http://lattes.cnpq.br/9288299681276562>

### **Daniela França de Barros**

Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Parnaíba, Piauí  
<http://lattes.cnpq.br/8777196252642295>

**RESUMO:** A neuralgia do trigêmeo é uma neuropatia caracterizada por uma dor unilateral, de curta e abrupta duração, em forma de choques e que acontece na área inervada pelo V nervo craneano (nervo trigêmeo), ou seja, a maior parte da sensibilidade facial. O objetivo deste estudo foi buscar os principais aspectos relacionados a este tipo de dor, desde as características diagnósticas até as formas de tratamentos e os impactos causados nos pacientes. Assim, foram estabelecidos critérios de pesquisas de estudos que mais se relacionavam com a questão

norteadora do trabalho e que estão inseridos em bases eletrônicas de pesquisas renomadas. Fora constatado que a maioria dos pacientes que são diagnosticados com neuralgia do trigêmeo foram submetidos a procedimentos invasivos desnecessários anteriormente. Isso, muitas vezes é causado devido a alta correlação entre seus sinais clínicos e vários outros tipos de dores, principalmente, a dor dentária. Todo o processo, desde o diagnóstico até o tratamento, é dotado de diversas consequências na qualidade de vida do paciente, devido tantas incertezas o paciente muitas vezes tende a desenvolver distúrbios psicológicos. Assim, é imprescindível que toda equipe da saúde seja preparada para reconhecer tal comorbidade e encaminhe o tratamento correto. Conclui-se que a neuralgia do trigêmeo, embora tenha uma baixa prevalência sobre a população mundial, tem grande impacto na qualidade de vida de seus enfermos e precisa ter seus aspectos analisados para que sejam manipulados mais fidedignamente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neuralgia do trigêmeo; Sinais e Sintomas; Diagnóstico; Terapêutica.

### TRIGEMINAL NEURALGIA: DEFINITION, DIAGNOSIS AND TREATMENT

**ABSTRACT:** Trigeminal neuralgia is a neuropathy characterized by unilateral pain, of short and abrupt duration, in the form of shocks, which occurs in the area innervated by the V cranial nerve (trigeminal nerve), that is, most of the facial sensitivity. The objective of this study was to search for the main aspects related to this type of pain, from the diagnostic characteristics to the forms of treatments and impacts caused on the patients. Thus, research criteria were developed for studies that most closely related to the guiding question of the work and which are inserted in renowned electronic research bases. It was found that most patients who are diagnosed with trigeminal neuralgia were complicated by previous unnecessary invasive procedures. This is often generated due to the high rate between its signs and various types of pain, mainly dental pain. The whole process, from diagnosis to treatment, has several consequences on the patient's quality of life, due to so many uncertainties, the patient often develops psychological disorders. Thus, it is essential that the entire health team is prepared to recognize such comorbidity and refer the correct treatment. It is concluded that a trigeminal neuralgia, although it has a low prevalence over the world population, has a great impact on the quality of life of its patients and needs to have its aspects dissipated so that they can be handled more reliably.

**KEYWORDS:** Trigeminal Neuralgia; Signs and Symptoms; Diagnosis; Therapeutics.

## INTRODUÇÃO

A neuralgia do trigêmeo (NT) é um tipo de dor facial neuropática causada por uma lesão no nervo trigêmeo a qual muitas vezes pode ser mal definida. Vários estudos relacionam a neuropatia com termos como: “dores de dente fantasma”, “odontalgia atípica”, “anestesia dolorosa”, dentre outros (BENOLIEI et al., 2012).

Os sinais e sintomas da patologia são baseados em 5 critérios: duração e tipo, localização, fatores desencadeantes, período refratário e déficit neurológico pós ataques. Os ataques da NT são mais bem definidos com dores agudas com duração entre 3 a 20 segundos em forma de choque localizadas, principalmente, em um hemicrânio inervado

pelo ramo mandibular. (MELEK et al., 2018).

Relatada pela primeira vez pelo médico inglês John Fothergill no século XVIII, foi considerada na época como umas das dores mais insuportáveis da humanidade, passando até a ser associada ao termo “Doença Suicida”, devido aos infelizes casos de mortes autoprovocadas devido as condições proporcionadas pela doença. (LETTMAIER, 2014)

A International Association for the Study of Pain (IASP) define-a como “dor iniciada ou causada por uma disfunção no sistema nervoso ou por uma lesão primária”. Pela designação da *Internacional Headache Society* (IHS) trata-se de uma desordem unilateral, a qual tem como características dores a sua curta duração, em episódios lancinantes em forma de choque, com inícios e términos abruptos, delimitadas pela área inervada pelo nervo trigêmeo. (TACON et al., 2015)

O objetivo deste estudo é buscar na literatura os dados já publicados sobre a neuralgia do trigêmeo, analisando todas as condições dispostas ao método da pesquisa sobre as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da patologia, além de procurar retratar o impacto da doença na vida de seus enfermos.

## REVISÃO DA LITERATURA

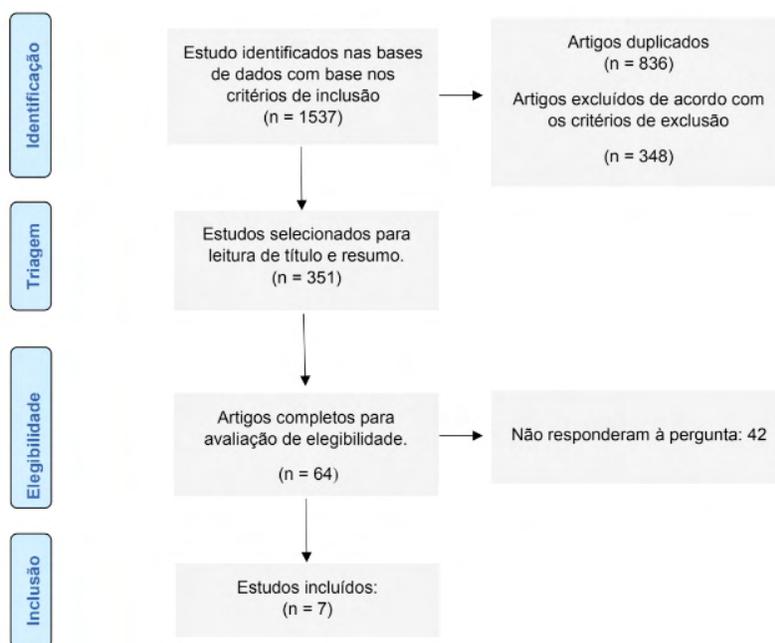
O presente estudo tem como base as características de uma revisão bibliográfica como tipo de produção científica. Deste modo tenta aprofundar-se sobre o que já fora trabalhado com o tema em questão, as atuais perspectivas e a possível relação com o seu futuro. Como questão base e examinadora do trabalho foi realizado a segunda indagação: “Qual a definição, o diagnóstico e o tratamento envolvido na neuralgia do trigêmeo?” (GIL, 2002)

A fim de manter o rigor metodológico, a presente revisão cumpriu seis etapas: 1) elaboração da questão de pesquisa; 2) amostragem ou busca na literatura dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos primários; 4) avaliação dos estudos primários incluídos na revisão; 5) análise e síntese dos resultados da revisão; e 6) apresentação da revisão integrativa. (GALVÃO; SILVEIRA, 2010)

A busca dos estudos foi realizada no mês de maio a agosto de 2020 e foram utilizados os seguintes descritores, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Trigeminal Neuralgia; Signs and Symptoms; Diagnosis; Therapeutics. Os descritores selecionados foram combinados entre si através do operador lógico booleano “AND”, conforme a busca nas bases de dados da Web of Science, Scopus, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e no Pubmed.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais, artigos que se enquadravam na ideia proposta, artigos em inglês, português e espanhol. Já como critérios de exclusão foram analisados os seguintes: artigos não disponíveis na integra, relatos de caso, teses e dissertações e revisões da literatura. O fluxograma abaixo demonstra o percurso da análise

dos trabalhos encontrados até chegar à amostra final utilizada nessa pesquisa.



Fluxograma 1- Processo de Seleção dos Artigos para a Revisão de Literatura.

Fonte: ELABORADA PELOS AUTORES, 2020

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ASPECTOS RELACIONADOS À NEURALGIA DO TRIGÊMEO

A NT é uma das patologias mais dolorosas da face, assemelhando-se a pequenos choques elétricos que podem persistir até 2 minutos em um ou mais ramos do nervo trigêmeo, o quinto par de nervos cranianos (MELEK et al., 2018). A dor relatada é caracterizada por choques que iniciam e terminam abruptamente através de estímulos triviais como comer, beber, falar, barbear ou lavar o rosto, e são limitados a região inervada pelo quinto nervo craniano (trigêmeo) podendo ser precipitados também por “áreas de gatilho”, descritas na literatura em áreas entre a prega nasolabial e no queixo. (DIAA et al., 2011).

A neuralgia do trigêmeo, segundo a literatura, é mais comumente encontrada no ramo maxilar (35%), seguida do mandibular (30%), dos dois anteriores juntos (20%), dos ramos maxilar e oftálmico juntos (10%), do ramo oftálmico (4%) e de todos os ramos juntos (1%). Vale ressaltar, embora seja considerada unilateral, 3% dos casos são relatados bilateralmente. Além disso, pode-se constatar também que o lado direito é mais acometido que o lado esquerdo de acordo com a proporção 5:1, seguindo a hipótese que seja talvez pelo estreitamento dos forames ovais e redondo daquele lado (OLIVEIRA ET AL., 2009).

A prevalência da neuralgia trigeminal na literatura é muito variável, visto que é um distúrbio pouco frequente e existem poucos estudos populacionais envolvendo o tema (MUELLER ET AL., 2011). Entretanto, essa é a neuralgia mais frequente, sendo constatada prevalência de 15:100.000 habitantes em um estudo em Rochester, Minnesota. Outros estudos apontam resultados diversos, em Londres fora encontrado uma prevalência de 7 por 10.000 habitantes, na Alemanha fora apontado 3 por 1.000 habitantes e outro estudo feito em 1968 nos Estados Unidos apontou 15,5 por 100.000 habitantes (EL-TALLAWYA et al., 2013).

A NT afeta em 90% dos casos a população a partir dos 40 anos de idade, 1,5% em crianças e somente 1% as pessoas abaixo dos 20 anos, além de ser mais encontrado em mulheres do que homens (proporção 2:1) (DIAA et al., 2011). Além disso, o risco de desenvolvimento da patologia aumenta entre indivíduos hipertensos e com esclerose múltipla, esta última sendo presente em 2% dos indivíduos diagnosticados com NT. (Prevalência de neuralgia do trigêmeo na cidade de Al-Quseir (Mar Vermelho)

A principal fisiopatologia relacionada a neuralgia do trigêmeo é a compressão microvascular. Tal ideia, é corroborada pelo alívio de dor que a cirurgia de decompressão causa nos pacientes e traz a conclusão que acontece uma desmielinização dos axônios sensoriais (DEVOR et al., 2002). A hipótese que justifica a incidência maior em idoso seria a aterosclerose causando um alongamento e reposicionamento do vaso, ocasional o contato com o vaso. Tal contato pode proporcionar uma desmielinização e axonopatia a qual reduz o limiar de disparos do nervo, podendo ser acionado por pequenos estímulos. Outras hipóteses nos casos que não há compressão vascular, também se baseiam em uma hiperexcitabilidade do nervo, como no caso das aderências granulomatosas pelo espessamento da aracnóide.

A distribuição entre compressão arterial e venosa varia entre os estudos já disponíveis na literatura, o estudo de Sindou, et al. relatou a maioria dos casos associados à compressão arterial e somente 26,5% com compressão venosa. No entanto, Barker et al. relataram que em 68% dos casos uma veia contribuiu para a compressão do nervo. Outro aspecto importante destacados pelos estudos foi o prognóstico do distúrbio em relação ao tipo de vaso que estava comprimindo o nervo. A compressão venosa, quando encontrada sozinha, ou seja, sem qualquer componente arterial atuante, foi considerada como prognóstico negativo na maioria dos estudos (DIAA et al., 2011)

## **DIAGNÓSTICOS: POTENCIAIS E DIFERENCIAIS NA NEURALGIA DO TRIGÊMEO**

O diagnóstico da TN, segundo a IASP e a ICHD/IHS, é definido através dos seguintes critérios:

1. Duração de segundos a dois minutos de ataques paroxísticos dolorosos na região inervada por um ou mais ramos do nervo trigêmeo.

2. Dor presente ao menos uma dessas características:
  - a) Em facada, superficial, intensa ou súbita
  - b) Precipitada em áreas ou fatores de gatilhos
3. Similaridade entres os ataques dos pacientes
4. Não haja nenhum distúrbio neurológico clinicamente evidente
5. Nenhuma outra desordem é atrelada ao paciente

Na esclerose múltipla, quando atinge os ramos do nervo trigêmeo, acomete na desmielinização causando os distúrbios de potenciais de ações involuntários ou hipersensíveis. Estima-se que cerca de 5% dos casos de NT são advindos desta causa e que aproximadamente 50% das pessoas que tem EM morrem entre 10 a 20 após o diagnóstico. Outras causas relacionadas são as dos tumores e cistos, os quais realizam um papel de compressão na fossa posterior e segundo estudos podem chegar à prevalência de 2% dos casos de NT típica. (SALANID et al., 2005).

Haja vista as correlações clínicas da neuralgia do trigêmeo com a dor dentária, se faz necessário um maior aprofundamento sobre o papel dos profissionais de odontologia no caso. A odontologia é a área mais procurada por pacientes que relatam dores faciais e buscam procedimentos dentários. Deste modo, devido as variáveis apresentadas pelas dores faciais, incluindo a dor pela neuralgia do trigêmeo, e a comum associação com a dor dentária cabe a esses profissionais diagnosticar corretamente. Todavia, para isso é necessário aprofundar a investigação sobre o quadro clínico destas, com o intuito de entender sua natureza. (LUNA et al., 2010; RENTON et al., 2020)

Um estudo feito em 2015 mensurou que cerca de 80% de pacientes com NT procuram inicialmente um dentista devido a emergência dos sintomas. Além disso, no mesmo estudo, relatou-se que dois terços desta porcentagem são submetidos a procedimentos dentários invasivos, conseqüentemente sem justificativas necessárias (TOLEDO et al., 2016).

Vários outros estudos também buscaram mensurar o conhecimento dos profissionais e estudantes de odontologia quando a dores faciais e especificamente a neuralgia do trigêmeo. Em um destes realizado no Ira, relatou-se que que a educação sobre dores orofaciais nas faculdades era insuficiente e que apenas 7,8% dos estudantes possuíam bons conhecimentos sobre o assunto. O nível de conhecimento de cerca da metade dos dentistas analisados foi considerado indesejável, embora a metade deste também reconhecessem a etiologia apenas 10% tinham conhecimento sobre o exame físico e tratamento (REZAEI et al., 2017).

A profissão de odontologia é uma área que não se limita aos tratamentos ortodônticos, sendo necessário cada vez mais o desenvolvimento dos futuros dentistas e clínicos gerais a fim de fornecer diagnósticos diferenciais e trabalhar em conjunto também com outros profissionais de saúde. Deste modo, exemplos de práticas como a da Associação

Americana de Educação Odontológica (ADEA) em declarar essas novas condições ao dentista formado e da própria IASP em reconhecer a disciplina de dores orofaciais devem ser seguidas. Além disso, em razão da etiologia multifatorial, a NT exige uma abordagem terapêutica multiprofissional para a execução de um tratamento bem-sucedidos (TACON et al., 2015).

## O TRATAMENTO APLICADO A NEURALGIA DO TRIGÊMEO.

O tratamento para a NT é aplicado sobre diversas perspectivas. Inicialmente, a alternativa farmacológica é a mais utilizada, porém devidos aos efeitos colaterais ou potenciais falhas no tratamento fazem com que os pacientes procurem outro método. As opções cirúrgicas são bastantes abrangentes, desde as mais invasivas até as mais conservadoras dependendo de diversos aspectos como a idade do paciente, o(s) ramo(s) envolvidos, outras comorbidades presentes e a preferência do paciente levando em consideração os riscos de cada uma (CAMPOS; LINHARES, 2011).

Existem uma série de drogas utilizadas no tratamento de NT, que podem ser separadas em dois grandes grupos, antiepilépticos e não antiepilépticos, sendo a carbamazepina como a droga mais utilizada merecendo um maior aprofundamento no seu estudo. Este canal bloqueador de sódio foi desenvolvido por volta de 1960 com o objetivo específico de combater a NT eficazmente e funciona como um agente antiepilético. Em diversos ensaios comparando o medicamento com placebo notou-se que o primeiro tinha efeito em cerca de 70% dos pacientes, proporcionando alívios iniciais completamente (DONNET et al., 2018).

Todavia, alguns estudos também tentaram mensurar os efeitos adversos que a carbamazepina poderia trazer e notou-se que ataxia, vertigem, sonolência, confusão ou agitação, fadiga, distúrbios de acomodação e menos frequentemente diplopia podem estar presente em pelo menos 60% dos pacientes, principalmente os mais velhos, os mesmos que são mais acometidos pela NT (DONNET et al., 2018).

Outros antiepilépticos também são utilizados como já fora mencionado. A Oxcarbazepina, derivada da carbamazepina foi criada para limitar os efeitos colaterais da sua precursora, entretanto, embora resultados melhores nos efeitos adversos e uma boa qualidade de tratamento a droga apresentou índices elevados para hiponatremia. Outros medicamentos dessa classe embora tenham menos estudos sobre também podem ser citados como a Lamotrigina, a Fenitoína, dentre outros. Em relação aos agentes não antiepiléticos o que mais se destaca é o Baclofeno cuja possui indícios de bons resultados a longo prazo, embora seja pouco estudado e na diretriz francesa só é indicado caso haja intolerância a Carbamazepina e a Oxcarbazepina (DONNET et al., 2018).

Outros agentes não antiepilépticos também são utilizados como a pimozida e a tizanidina, todavia essas não são muito indicadas por outros efeitos adversos e pela fase

que atuam no tratamento, concentrada na fase final da NT. O tratamento cirúrgico é muito amplo e é classificado em: técnicas “etiológicas”, isto é, destrutivas (que tem relação com a micro descompressão vascular cirúrgica), que consistem em pressões as quais resultam na compressão neurovascular do nervo trigêmeo, habilidades percutâneas são utilizadas com a finalidade de reorganizar a condução dos potenciais de nocicepção e técnicas de radiocirurgia (DONNET et al., 2018).

A técnica cirúrgica da descompressão vascular microcirúrgica para neuralgia do trigêmeo fora proposta inicialmente em 1943 por Dandy, tendo como base a compressão do nervo por um vaso sanguíneo no ângulo cerebelopontino. Esta, tem como procedimento a anestesia geral do paciente e sua alocação em decúbito lateral ou supinação, a depender do cirurgião, usando uma incisão retromastoide (DONNET et al., 2018).

A descompressão tem resultados de alívios imediatos em 80 a 98% dos casos e em 62 a 89% destes não há a necessidade do tratamento farmacológico para alívio das dores, tendo no longo prazo (15 anos) uma porcentagem de 73,5% sem a necessidade de tratamento médico. Todavia, existem algumas complicações que também precisam ser relatadas como a taxa de mortalidade pela cirurgia podendo chegar a 1,2% dos casos e alguns distúrbios neurológicos como: hipoacusia (0,8-4,5%), hipoestesia trigeminal (2-10%), diplopia (0,5-1%), paralisia facial (0-1%), e algumas complicações por cicatrização das feridas como otorreia, rinorreia e meningite (podem chegar até 17%) (DONNET et al., 2018).

A técnica de radiografia apresentou os seguintes resultados em estudos realizados: 43,7% relataram alívio de dor sem utilização de medicamentos e 27,7% precisavam usar alguma droga para alívio da dor. Todavia, outros estudos também chegaram a relatar alívio imediato da dor em 94% dos casos e com longo prazo de eficácia em 60,4% destes.<sup>8,14</sup> A técnica de descompressão por balão percutâneo apresenta também resultados satisfatórios chegando a 96% dos pacientes relatando alívio de dores imediatos e 67% em longo prazo. (DONNET et al., 2018; CAMPOS; LINHARES, 2011).

## **IMPACTOS PSICOSSOCIAIS ATRELADOS A NEURALGIA DO TRIGÊMEO**

A “Doença suicida” como também é chamada por conta das mortes autoprovocadas revela o caráter do impacto na saúde mental dos portadores de neuralgia do trigêmeo. (LETTMAIER, 2014). Em um estudo realizado no Egito em pessoas com NT, observou-se que havia prevalência de distúrbios psiquiátricos em 75% dos pacientes, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM IV). Além disso, em outro estudo, observou-se que a maioria dos portadores que relatavam a dor classificavam-se como infelizes. (EL-TALLAWYA et al., 2013)

O impacto psicológico causado pela doença é multifatorial, tendo em vista que existem também o medo da recorrência dessa dor se repetir, os efeitos colaterais dos

medicamentos, a falta de apoio psiquiátrico e dos atrasos no diagnóstico, o que pode levar até a realização de procedimentos indevidos como já fora relatado e prejudicar ainda mais a qualidade de vida do paciente. Ademais, a literatura também relata a relação mútua que ocorre entre a experiência da dor e o quadro de depressão, pois ambas acarretam a amplificação da outra fomentando um ciclo. (MELEK et al., 2018)

Por outro viés, a literatura também menciona os riscos de comprometimentos cognitivos entre os pacientes com neuralgia do trigêmeo. Levando em consideração algumas variáveis como o tipo de droga utilizada no tratamento, os distúrbios psiquiátricos e outros fatores que diminuem a reserva cognitiva do ser humano, como idade e outros distúrbios neurológicos, os déficits cognitivos podem ser sim considerados impactos. Assim, a adesão ao tratamento, o relacionamento pessoal, as atividades cotidianas e a qualidade de vida podem também ser diretamente impactados por essa questão. (WU et al., 2015)

Por fim, outro estudo tentou explicar a fisiologia por trás da relação entre a NT e os distúrbios psiquiátricos. Primeiramente, a neuralgia do trigêmeo pode causar uma monoaminação dos neurotransmissores adrenérgicos, como a serotonina e a noradrenalina, relacionadas diretamente com os transtornos de ansiedade e depressão. A segunda hipótese foi a relação entre a NT e a inflamação crônica, a julgar que a maioria dos pacientes sofriam também de sinusite maxilar crônica, periostite, cistos dentários, dentre outros. Terceiro, as anormalidades específicas nos neurônios aferentes do nervo trigêmeo e em sua raiz ou gânglio poderiam ser explicadas pela ignição. Deste modo, com a hiper excitação descrita por essa hipótese, o glutamato, neurotransmissor excitatório mais usufruído no sistema nervoso central, pode ser relacionado com o surgimento desses distúrbios psicológicos. (WU et al., 2015)

## CONCLUSÃO

Destarte, torna-se claro todos os aspectos envolvendo a neuralgia do trigêmeo desde seu diagnóstico, tratamento e seus impactos na qualidade de vida daquelas pessoas que vivem com esse tipo de dor. Embora a baixa prevalência da NT se comparada a outros distúrbios ou doenças neurológicas é imperativo que cada vez mais o tema seja estudado a fim de suprir todas as carências que ainda permeiam a realidade dele. Levando em consideração o papel do profissional de odontologia no diagnóstico da NT, se faz necessário um aprofundamento maior das faculdades e organizações que promovem o curso sobre o tema, tendo em vista que a maioria dos pacientes procuram inicialmente este serviço. Por outro viés, surge também a expectativa de um tratamento mais pontual sobre o caso cujo não proporcione muitos efeitos adversos como os atuais. Além disso, o acompanhamento da saúde mental do paciente, pouco explorado atualmente, torna-se um critério imprescindível para o bem-estar do paciente vítima de neuralgia do trigêmeo.

## REFERÊNCIAS

- \*1. AGGARWAL, V.R; JOUGHIN, A.; ZAKRZEWSKA, M.J.; CRAWFORD, J.F.; MARTINTICKLE.. "Dentists' and specialists' knowledge of chronic orofacial pain: results from a continuing professional development survey." **Primary Dental Care**, v.18, n.1, p. 41–44, 2011.
2. BENOLIEL, R.; ZADIK,, Y.; ELI ELIAV, E.; SHARAV, Y.; Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathy: clinical features in 91 cases and proposal of novel diagnostic criteria. *Journal of orofacial pain*, v.26, n.1, p. 49-58, 2012.
- \*3. BENOLIEL, R.; SHARAV, Y.; Trigeminal neuralgia with lacrimation or sunct syndrome?'. **Cephalalgia**, v.18, n.2, p.85–90, 1998.
- \*4. CAMPOS, W.; LINHARES, M.; A prospective study of 39 patients with trigeminal neuralgia treated with percutaneous balloon compression. **Arq. Neuro-Psiquiatria**, v.69, n.2, p. 221-226, 2011.
5. DEVOR, M.; LIPPMANN, R.; RAPPAPORT, Z.H.; . Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. **J Neurosurg**, v.96, n.3, p.532–543, 2002.
- \*6. DIAA, B.; RAY, K.; M.S., M.CH.,. RASLAN, A .M.; MCCARTNEY, S.; KIM, J.; Trigeminal neuralgia in young adults. **J Neurosurg**, v.114, n.1, p.1306–1311, 2011.
- \*7. DONNET, A., SIMON, E.; CUNY, E.; DEMARQUAY,G.; DUCROS, A.; GAALON, S.; GIRAUD, P.; MASSARDIER, E.; LANTERI-MINET, M.; LECLERCQ, D.; LUCAS, C.; NAVEZ, M.; ROOS, C.; VALADE, D.; MERTENS , P.; "Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la névralgie trigéminal classique; French Headache Society and French Neurosurgical Society. **Neuro-Chirurgie**, v. 64, n.4, p. 285-302, 2018.
- \*8. EL-TALLAWYA, H.; RAGEAH, T.; SHEHATAA, G.; HAKEEM, MB.; KANDIL, R.; Prevalence of trigeminal neuralgia in Al-Quseir city (Red sea Governorate), Egypt. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 115, n.9, p.1792– 1794, 2013.
- \*9. GIL, A. **Como elaborar projetos de pesquisas**. 4. Ed, São Paulo: Atlas, 2002.
- \*10. LETTMAIER, S.; Radiosurgery in trigeminal neuralgia. **Physica Medica**, v.30, n.5, p. 592–595, 2014.
- \*11. LUNA, E.; GRAÇA, L.; SILVA, D.; BÉRZIN, F.; SILVA, Z.; SOUZA, G.; MITRI2, F.; Aspectos anatômicos e patológicos da neuralgia do trigêmeo: uma revisão da literatura para estudantes e profissionais da saúde. **Bioscience J**, v.26, n.4, p.661-674, 2010.
- \*12. MELEK, L.; DEVINE, M.; RENTON, T.; The psychosocial impact of orofacial pain in trigeminal neuralgia patients: a systematic review. *Oral and Maxillofacial Surgery International J.* v. 47, n.7, p. 869-878, 2018.
- \*13. MUELLER, D.; OBERMANN, M.; YOON, M.S.; HANSEN, F.P.N, SLOMKE, M.A.; DOMMES, P.; GIZEWSKI, E.; HANS-CHRISTOPH DIENER.; KATSARAVA, H.; Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. **Cephalalgia**, v.31, n.15, p.1542-1548, 2011.

- \*14. OLIVEIRA, C.; BAAKLINI, L.; ISSY, A.; SAKATA R. Neuralgia do trigêmeo bilateral. **Rev Bras Anesthesiol**, v.59, n.4, p.476-480, 2009.
- \*15. RENTON, T.; Tooth-related pain or not?. **Of head and face pain J**, v.60, n.1, p. 235-246, 2020.
- \*16. REZAEI, F.; SHARIFI, S.; SHAHREZAEI, H.; MOZAFFARI, H.; Knowledge about chronic orofacial pain among general dentists of Kermanshah, Iran. **Open Dent J.**, v.11, n.28, p.221–229, 2017.
17. SARLANID, E., GRACE, E.; BALCIUNAS, SCHWARTZ, A.; Trigeminal neuralgia in a patient with multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **American Dental Association J**, v.136, n.4, p.469-476, 2005.
- \*18. TACON, K., ROTTA, R, MARCELO, V.; PEREIRA, S.; Percepção de médicos e cirurgiões-dentistas sobre a fisiopatologia da neuralgia trigeminal. **R Soc Bras Clin Med**, v. 13, n.3, p.175-179, 2015.
- \*19. TOLEDO, I.; RÉUS, J; FERNANDES, M.; PORPORATTI, A.; PERES, M.; TAKASCHIMA, A.; LINHARES, M.; GUERRA, E.; CANTO, G.; Prevalence of trigeminal neuralgia. **American Dental Association J**, v. 147, n.7, p.570-576, 2016.
- \*20. WATSON, C.; PETER, N.; Management issues of neuropathic trigeminal pain from a medical perspective. **Orofacial Pain J**, v.18, n.4, p. 366-373, 2004.
- \*21. WU, T., HU, L.; LU, T.; CHEN, P.; CHEN, H.; SHEN, C.; WEN, C.; Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: a nationwide population-based retrospective cohort study. **J Headache Pain**, v. 16, n.64, p.1-8, 2015.
- \*22. WINARDI, A.; HIMAWAN, L.; Management of Trigeminal Neuralgia in a Patient after Lower Tooth Extraction: A Case Report. **Indian Prosthodontic Society J.**, v.18, n.5, p.1-39, 2018.

# CAPÍTULO 7

## RELAÇÕES DIETÉTICAS COM O SISTEMA LÍMBICO: ESTUDOS EXISTENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS NO ÂMBITO DA NEUROLOGIA

Data de aceite: 01/02/2022

### **Eulália Rebeca da Silva Araújo**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/0328433184061445>  
Caruaru-PE

### **Caio Henrique da Silva**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/8508673146400848>  
Caruaru-PE

### **Emily Alves de Albuquerque**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/9287078001762333>  
Caruaru-PE

### **Érica Helena da Silva**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/9781560022410931>  
Caruaru-PE

### **Eriberto Cassiano Silva dos Santos**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/0546005585060118>  
Caruaru-PE

### **Jaclécio Alves da Silva Albuquerque**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/8943114739121744>  
Caruaru-PE

### **Janiele Ferreira Da Silva**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/4243514707869033>  
Caruaru-PE

### **Ruana Carini da Silva Costa**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/3062484317348542>  
Caruaru-PE

### **Eduardo de Castro Lira Filho**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/5762770244182456>  
Caruaru-PE

### **Aldennizy Maria Cardoso dos Santos**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/6373500905135340>  
Caruaru-PE

### **Ezequias Lúcio de Lima**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/9398618560231922>  
Caruaru-PE

### **Paula Brielle Pontes Silva**

Docente do Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
<http://lattes.cnpq.br/5393304643003537>  
Caruaru-PE

**RESUMO:** Há muito tempo se fala sobre a concepção do ser humano como um indivíduo pensante. Estudos de épocas diferentes trazem conceitos também distintos sobre o funcionamento do corpo e da mente. Apesar de avanços na neurociência, ainda existe a ideia de separação entre o cérebro e as demais partes físicas do organismo. As emoções, interação social, memória e comportamento são algumas das funções do sistema nervoso. Entre as divisões, têm-se o sistema límbico, sendo esta

a unidade principal ligada às atividades descritas. Essa área possui relação com fatores dietéticos, tanto no que se diz respeito à alimentação como um fator estimulante, quanto ao corpo como comandante de hábitos alimentares. O presente trabalho traz uma abordagem resumida sobre essa interação, enfatizando os efeitos da dieta hiperlipídica (HFD) sobre as estruturas límbicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sistema límbico, dieta hiperlipídica, neurociência.

## DIETARY RELATIONS WITH THE LIMBIC SYSTEM: EXISTING STUDIES AND FUTURE PERSPECTIVES IN THE FIELD OF NEUROLOGY

**ABSTRACT:** A long time it's been talked about the conception of the human being as a thinking individual. Researches of different times also bring distinct concepts about the operation of the body and the mind. Despite of the advances in neuroscience, there is still the idea of the separation between the brain and the other parts of the organism. The emotions, social interactions, memory and behavior are some of the Nervous System's function. Between the divisions, there is the limbic system, this being the main unit linked to the activities described before. This area has a relation with the dialectical factors, both with regard to food as a stimulating factor, as well the body as a commander of eating habits. This paper brings a summarized approach about this interaction, emphasizing the effects of High-Fat Diet (HFD) on the limbic structures.

**KEYWORDS:** Limbic system, high fat diet, neuroscience.

### 1 | INTRODUÇÃO

A área da neurociência permanece marcada por constantes estudos envolvendo possíveis fatores com suas relações ao funcionamento cerebral. Estudos metafísicos foram primordiais na concepção genuína do corpo e mente, através de discursos sobre a separação da substância pensante da substância do mundo. Materiais filosóficos posteriores propuseram uma tese antagonista à de Descartes, em que se afirmou a união das duas substâncias, porém com atributos ora emocionais, ora racionais.

Apenas a partir do século XX, com a chamada “revolução cognitiva”, as interações do corpo e a mente passaram a ser estudadas através de investigações sobre processos cognitivos ligados à memória e ao raciocínio.

Com o avanço de suporte no âmbito da neurologia, exames de imagens e neurofisiologia permitiram o reconhecimento de áreas neurais envolvidas nos processos de comportamento e cognição, que estruturam a interconexão do sistema nervoso somático ao autônomo, sendo elas a amígdala, tálamo e hipotálamo. Foi a partir de Paul MacLean, que surgiu o então conceito de “sistema límbico”.

Alterações essencialmente neurofisiológicas ou fatores ambientais podem interferir na homeostase desse sistema, comprometendo a fisiologia ou anatomia de áreas ligadas às emoções, interações sociais e comportamentais, mais especificamente às regiões do córtex pré-frontal, amígdala, núcleo de accubens e hipocampo.

A dieta hiperlipídica (HFD) durante a fase pré-pubere e perinatal é um desses fatores externo-ambientais que têm mostrado interferência na área nervosa e nas implicáveis condutas sociais. Portanto, esta revisão tem por finalidade expor as interações da dieta no comportamento, através de buscas em estudos já existentes na área científica da neurociência, pontuando especificamente, os impactos da HFD sobre o sistema límbico.

## 2 | METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo de revisão bibliográfica. A construção deu-se pela busca de artigos científicos realizada em revistas, periódicos e repositórios, entre os quais foram selecionadas e revisadas dez literaturas encontradas nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram considerados estudos experimentais e de revisão.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO: PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS

O sistema límbico é uma unidade formada pelo giro do cíngulo e para-hipocampal, amígdala, hipocampo, área septal, hipotálamo, núcleos anteriores do tálamo e núcleos habenulares. Ele está especialmente ligado às funções cognitivas, emocionais, comportamentais e de interação social.

Um experimento realizado em ratas propôs que a nutrição materna influenciaria no comportamento sexual e social de sua prole. A explicação para tal ainda não foi bem compreendida, mas o estudo permitiu afirmar que, quando comparada à prole do grupo de controle, a ninhada de ratas obesas obteve maior expressão gênica para pró-opiomelanocortina, que desempenha papel importante na conduta sexo-comportamental.

Outra pesquisa envolvendo ratos na fase pré-pubere, mostrou que a dieta hiperlipídica atua negativamente nas áreas cerebrais, como o hipocampo, que sofreu redução na plasticidade sináptica. A tese é sustentada pela ideia de que a HFD altera as proteínas relacionadas ao funcionamento das sinapses.

Estudos que envolveram o núcleo de accubens, um constituinte do sistema mesolímbico, demonstrou a atuação da dieta hiperlipídica no sistema dopaminérgico local, implicando em uma disfunção no mecanismo de recompensa, que possui interação com a alimentação. Logo, a HFD pode induzir a hiperleptinemia, inibindo assim, os circuitos recompensatórios. Além disso, estudos também demonstraram que animais hiperleptinêmicos possuíram o sistema de reforço inibido.

Sabendo-se, através de experimentos realizados em símios, a atuação de um feixe encefálico nos estímulos apetitivos – caracterizando uma sensação expectativa de prazer, bem como uma interação da área hipotalâmica lateral com a sede, apetite, luta e fuga, e ventro-medial com a saciedade e tranquilidade – estudos futuros buscando novas relações entre a dieta e o sistema límbico poderão ser realizados.

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme exposto, uma dieta hiperlipídica, tanto na fase perinatal como na pré-pubere, pode ocasionar alterações em regiões do sistema límbico, afetando diretamente as variadas áreas de comportamento e emoção. Há associações também relatadas sobre o mecanismo de fome e saciedade com a fisiologia comportamental. Presume-se a existência de interações ainda não descobertas entre nutrientes e sistema límbico.

## REFERÊNCIAS

ARCEGO, Danusa Mar. **Isolamento social precoce e consumo de uma dieta hiperlipídica: implicações no comportamento do tipo depressivo e em aspectos cognitivos em ratos adultos.** 2017.

BARRETO, João Erivan Façanha et al. **Sistema límbico e as emoções: uma revisão anatômica.** Revista neurociências, v. 18, n. 3, p. 386-394, 2010.

D'AVILA, Livia Ferraz et al. **Influência do consumo de gordura interesterificada sobre parâmetros comportamentais bioquímicos e moleculares em ratos.** 2017.

ESPERIDIÃO-ANTONIO, Vanderson et al. **Neurobiologia das emoções.** Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 35, p. 55-65, 2008.

LAURETI, Danila Del Rio. **Efeito de dietas ricas em gorduras nas áreas cerebrais envolvidas na memória e motivação: papel do córtex pré-frontal.** 2016. Tese de Doutorado. Universidade CEU San Pablo.

LeDoux JE. **The emotional brain, fear and the amygdale.** Cellular and Molecular Neurobiology, New York, 2003; 23:727-38.

NISHIDA, Sílvia Mitiko. **Neurobiologia das emoções–Sistema Límbico.** Neuro Biologia, Curso de Ciências Biomédicas, UNESP, v. 55.

ROVERSI, Karine et al. **O consumo de gordura trans durante a gestação e lactação de ratas modifica parâmetros de adição à morfina dos filhotes durante a adolescência.** 2017.

SANTOS, Ana Paula Bosquetti dos. **Estresse e dieta rica em gordura durante o desenvolvimento: impacto sobre a plasticidade e a neurogênese no hipocampo de ratos Wistar.** 2020.

YAMAMURA, Ysao; TABOSA, Angela Maria Florêncio; YABUTA, Márcia Mieko. **Ou Jing Shen e uma filosofia hormonal.** Rev. Paul. acupunt , p. 103-10, 1998.

## **SOBRE O ORGANIZADOR**

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO** - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Acidúria D-2-hidroxiglutárica 3

### C

Cognição 21, 22, 23, 40, 63

### D

Diagnóstico 3, 4, 6, 8, 30, 40, 51, 52, 53, 55, 56, 59

Dieta hiperlipídica 63, 64, 65

Disorder secondary 1

Dor lombar 10, 16, 19

Dor nas costas 10, 11, 15, 16, 17

### E

Encefalopatia associada à sepse 32, 33

Envelhecimento 16, 21, 22, 29, 31

Erros inatos do metabolismo 3, 5

### F

Fatores de risco 10, 11, 15, 17, 34, 40, 41, 42

Fisiologia 10, 13, 18, 20, 59, 63, 65, 66

Fisiopatologia da sepse 33, 47

### H

Hematoencefálica 32, 33, 34, 41, 45, 47, 49

### I

Idosos 10, 15, 16, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31

Instituição de longa permanência 21, 23

### M

Modelos animais de sepse 33

### N

Neuralgia do trigêmeo 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61

Neurociência 62, 63, 64

### P

Promoção da saúde 21

## **Q**

Quebra da barreira 32, 33, 45, 49

## **R**

Regional pain syndrome 1, 2

Report of case 1

## **S**

Sepse neonatal 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47

Sinais 13, 14, 22, 52

Sintomas 3, 4, 17, 23, 52, 56

Sistema límbico 62, 63, 64, 65

Somatic symptom 1, 2

## **T**

Terapêutica 4, 33, 46, 52, 57



# NEUROLOGIA: PERSPECTIVAS DE FUTURO E POSIÇÃO ATUAL



# NEUROLOGIA:

## PERSPECTIVAS DE FUTURO E POSIÇÃO ATUAL