

NEUROLOGIA

Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição III



Organizadores

Guilherme Barroso L. De Freitas

Márcia Astrês Fernandes

Renata La Puma Fabião

NEUROLOGIA

Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição III

Organizadores

Guilherme Barroso L. De Freitas

Márcia Astrês Fernandes

Renata La Puma Fabião



2024

2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza
(Universidade Estadual do Centro-Oeste – PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Ándrea
(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal
(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Líbano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
NEUROLOGIA -Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias/
Guilherme Barroso Langoni de Freitas - Irati: Pasteur,
2024.
1 livro digital; 138 p.; ed. III; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-133-1

<https://doi.org/10.59290/97865>

1. Medicina 2. Neurologia 3. Ciências da Saúde 4. Tratamento
Farmacológico

I. Título.

CDD 610
CDU 616.8

NEUROLOGIA

Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição III

EP EDITORA
PASTEUR

PREFÁCIO

A Neurologia é uma subárea das Ciências da Saúde que contempla a prevenção, diagnóstico, tratamento e intervenções das doenças que afetam o sistema nervoso central e seus componentes diretos e indiretos, como por exemplo, órgãos periféricos, funções músculoesqueléticas. Para muitos acadêmicos e até mesmo profissionais da Neurologia, ela ainda é um campo em crescente expansão de conhecimento, que necessita atualização técnica constante devido às expansões tecnológicas dos últimos anos, o que permitiu avaliar mecanismos de ação de fármacos, diagnósticos mais modernos, intervenções cirúrgicas até então restritas apenas a alguns centros médicos de grande desenvolvimento. Portanto, a Editora Pasteur organizou o livro *Neurologia: Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias* com estudos de excelência dentro desta subárea, os quais permitem ao leitor amante da Neurologia se atualizar e buscar maiores conhecimentos.

Dr. Guilherme Barroso L. De Freitas
Prof. Dpto Bioquímica e Farmacologia – Universidade Federal do Piauí
Editor Chefe Editora Pasteur

NEUROLOGIA

Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição III

EP EDITORA
PASTEUR

SUMÁRIO

Capítulo 1	
PATOGÊNESE E ETIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA ..	1
Capítulo 2	
SÍNDROME DE WALLENBERG: UM RELATO DE CASO	7
Capítulo 3	
ALZHEIMER: MANEJO TERAPEUTICO E POSSÍVEIS PREVENÇÕES	13
Capítulo 4	
IDOSOS ACOMETIDOS PELA DOENÇA DE ALZHEIMER: ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS DO CÉREBRO	21
Capítulo 5	
ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA NO ESPORTE: IMPACTOS, PREVALÊNCIA E DIAGNÓSTICO	26
Capítulo 6	
EIXO CÉREBRO-INTESTINO E A RELAÇÃO COM DOENÇAS NEUROLÓGICAS	35
Capítulo 7	
ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTOS DAS DOENÇAS PERIFÉRICAS DO SISTEMA VESTIBULAR	48
Capítulo 8	
NEUROCIRURGIA FUNCIONAL	56
Capítulo 9	
TRATAMENTO ENDOVASCULAR DE ANEURISMAS INTRACRANIANOS: FUNDAMENTOS E TÉCNICAS	63

NEUROLOGIA

Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição III

EP EDITORA
PASTEUR

SUMÁRIO

Capítulo 10

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO LITERÁRIA 78

Capítulo 11

EXAMES DE IMAGEM APLICADOS A NEUROLOGIA 85

Capítulo 12

FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO COM CANNABIS MEDICINAL..... 92

Capítulo 13

DISFUNÇÕES COGNITIVAS RELACIONADAS À PÓS-COVID-19: ESTUDO REFLEXIVO 101

Capítulo 14

USO DE CANNABIS E PREJUÍZOS NO DESENVOLVIMENTO COGNITIVO: ANÁLISE REFLEXIVA 108

Capítulo 15

DESGASTE MENTAL DO CUIDADOR FAMILIAR DE PESSOA IDOSA COM ALZHEIMER 114

Capítulo 16

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: O QUE O CLÍNICO E O INTENSIVISTA PRECISAM SABER?..... 121

Capítulo 1

PATOGÊNESE E ETIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Clara Alvarez Costa¹
Ana Luiza Rievers De Assis¹
Giovanna Luísa Saldanha Saliba¹
Mariana Arantes Leite¹

1. *Discente – Medicina da Faculdade Ciências Médicas.*

Palavras-Chave: Esquizofrenia; Etiologia; Patogênese.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental debilitante que tem um fator genético significativo. Mundialmente, a prevalência da esquizofrenia é de 1%, que é comparável entre homens e mulheres (HASAN, 2020). A doença tende a começar no final da adolescência por volta dos 20 anos e dura a vida toda. É caracterizada por sintomas positivos, nomenclatura dada àquele grupo de sintomas que expressam a exacerbação de funções normais do organismo como alucinações e delírios, sintomas negativos como, diminuição ou perda das funções normais e de afeto e sintomas cognitivos, como déficit de memória no processamento de informações e na resolução de problemas (KHAVARI, 2020).

A esquizofrenia pode ser dividida em fases que representam uma progressão complexa e variável da doença ao longo do tempo. Tradicionalmente, a esquizofrenia tem sido dividida em fase prodromal, fase aguda, fase de estabilização e fase residual. Durante a fase prodromal, os sintomas iniciais podem ser sutis e não específicos, como irritabilidade, isolamento social e dificuldades cognitivas, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico precoce. No entanto, avanços na detecção precoce da psicose, destacados por estudos como o de Bechdolf *et al.* (2021), têm ajudado a identificar sinais precoces de psicose que podem preceder o surgimento completo dos sintomas. Durante a fase aguda, os sintomas positivos, como alucinações e delírios, geralmente se tornam mais evidentes e debilitantes, muitas vezes exigindo hospitalização e intervenção farmacológica intensiva. O tratamento durante esta fase visa principalmente controlar os sintomas agudos e garantir a segurança do paciente. Após a fase aguda, ocorre uma fase de estabilização, onde os sintomas diminuem e o paciente pode apresentar melhora

funcional. Estratégias de tratamento durante essa fase podem incluir intervenções psicossociais e farmacológicas para prevenir recaídas e promover a reintegração social. Finalmente, na fase residual, os sintomas podem persistir em menor intensidade e o foco do tratamento é geralmente na reabilitação e na manutenção do bem-estar do paciente a longo prazo. Um fator importante sobre a esquizofrenia e que recebe pouca atenção é a taxa de mortalidade elevada. Estudos mostram que a esquizofrenia reduz a expectativa de vida entre 10 e 25 anos. Isso ocorre devido ao aumento da tendência suicida, ocorrência de doenças somáticas, subdiagnóstico de doenças somáticas, autocuidado deficiente e tratamento psiquiátrico/psicoterapêutico inadequado (HASAN, 2020). Assim, sua complexidade sintomatológica e sua ampla gama de manifestações, tornam a esquizofrenia um desafio tanto para os profissionais de saúde mental, quanto para os pacientes e suas famílias.

Embora tenham sido feitos avanços quanto à etiologia da esquizofrenia ela permanece multifacetada e continua sendo objeto de estudo. Porém, sabe-se que a genética está envolvida com a esquizofrenia apresentando em cerca de 80% dos pacientes. Recentemente, uma meta-análise conduzida por Yilmaz *et al.* (2021) investigou a associação genética de receptores de serotonina (HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C, HTR6) na esquizofrenia, fornecendo novas ideias sobre a influência desses neurotransmissores na fisiopatologia da doença. Essa descoberta, acompanhado de outros estudos genômicos, têm ampliado nossa compreensão da base genética complexa da esquizofrenia e sugere a existência de interações gene ambiente, que influenciam o risco individual. Os fatores não genéticos são diversos, podendo ser infecções, uso de drogas, estresse, problemas na infância e complicações obstétricas (KHAVARI,

2020). Estudos realizados com animais apontam que essas exposições ambientais causam impactos duradouros pela modificação epigenética que se acumula no cérebro causando alterações genômicas (KHAVARI, 2020).

O diagnóstico preciso da esquizofrenia é fundamental para garantir a intervenção precoce e adequada aos pacientes. De forma geral, o diagnóstico é por meio do DSM-5, para ser diagnosticado a pessoa deve apresentar pelo menos dois sintomas característicos, (delírios, alucinações, fala desorganizada, comportamento desorganizado, sintomas negativos) que devem persistir por no mínimo seis meses e deterioração significativa no desempenho profissional, escolar ou social (ONITSUKA, 2022). Recentemente, estudos como o de Bechdolf *et al.* (2021) têm explorado os desenvolvimentos mais recentes na detecção precoce da psicose, destacando a importância de uma abordagem abrangente que leve em consideração uma variedade de sinais clínicos e biomarcadores. Esses avanços representam uma promissora direção para o diagnóstico precoce da esquizofrenia.

Neste contexto, esta revisão de literatura tem como objetivo a compreensão da patogênese e etiologia da esquizofrenia de acordo com as evidências mais recente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura guiada pela construção da questão norteadora: Qual a etiologia e patologia da esquizofrenia? A busca foi realizada no período de abril de 2024, utilizando como descritores os termos em inglês “*Schizophrenia*” e “*Pathology*” e foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*. Os artigos selecionados resultaram da estipulação de critérios de inclusão, exclusão, análise, coleta de dados, interpretação dos resultados e apresentação de síntese do conhecimento. Os estudos incluídos foram trabalhos publicados

em português e inglês no período de 2019 a 2024, artigos disponíveis na íntegra, estudos do tipo revisão e metanálise que apresentaram informações pertinentes para a resposta da pergunta norteadora. Quanto aos critérios de exclusão foram excluídos artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Na busca inicial foram encontrados 13969 artigos em todas as bases de dados. Foram excluídos então os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. A amostra final desta revisão foi constituída de 7 artigos. O presente artigo levou em consideração os aspectos éticos da pesquisa, respeitando a autoria e ideias nas publicações incluídas na revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os artigos analisados, foi possível dividir os resultados em três grupos: fatores neuroquímicos, fatores genéticos e fatores de risco ambiental.

Os resultados encontrados por Reynolds *et al.* (2021) formaram os ‘fatores neuroquímicos’ e listaram os principais neurotransmissores achados em seus estudos práticos post-mortem. O primeiro destaque de sua literatura foi a relação entre a dopamina e o GABA. Foi notado um déficit de inibidores de neurotransmissores GABA no hemisfério esquerdo dos cérebros, que estavam inversamente relacionados com a dopamina nessa mesma região, a qual estava aumentada.

O segundo foco de estudo de Reynolds foi o N-acetilaspártato (NAA), cujo interesse como marcador neuronal foi baseado na sua detecção no cérebro em vida por ressonância magnética. Foi notado um déficit em diversas regiões cerebrais deste marcador nas amostras de pacientes com essa patologia, como no córtex temporal, hipocampo e amígdala.

Outro sistema neuronal que teve destaque na pesquisa da esquizofrenia foi a via glutamatérgica, a qual deu origem à “Hipótese do NMDA”, caracterizada inicialmente pela relação entre a hipofunção do receptor glutamato-NMDA e os sintomas da esquizofrenia. Um estudo post-mortem, porém, identificou o aumento da ligação entre o NMDA e seus ligantes, que depois foi justificada pela perda de entrada glutamatérgica no córtex. Apesar da falta de conclusão de Reynolds sobre esses dois neurotransmissores, o glutamato e o GABA são grandes sinalizadores excitatórios e inibitórios, e a mudança de um deles afetaria a atividade do outro.

Por fim, o estudo com maiores descobertas neurocientíficas foi o achado que relacionou a demora para o desenvolvimento da parvalbumina (PV) nos neurônios GABAérgicos e a diminuição acentuada de células GABA em pacientes esquizofrênicos. A parvalbumina é uma das três proteínas de ligação ao cálcio (CBP) que definem os neurônios GABA, e é a que se desenvolve mais tardiamente, levando a uma “janela de vulnerabilidade” dessas células, que podem ser expor a agentes excitotóxicos, resultando a uma diminuição delas em pessoas com esquizofrenia. Para corroborar a tese, foi notada perda de 30% de células GABAérgicas em neurônios contendo PV no córtex frontal e déficit de 60% em tecidos hipocampusais.

Apesar de ter sido coletado um grande acervo de neurotransmissores e evidências nas peças de Reynolds, a inconclusão da etiopatogênese ainda é muito clara. Ao que se entende da revisão, os mecanismos da esquizofrenia vêm de diferentes eixos neuronais, afetando diferentes transmissores e dificultando uma determinação objetiva do alvo terapêutico para esses pacientes. Esses fatores, somado ao escasso número de artigos que trabalham com evidências

das vias que são afetadas pela esquizofrenia, torna a revisão da literatura muito limitada quanto às novas descobertas da patologia.

Segundo Erjavec *et al.* (2019), várias alterações genéticas estão relacionadas com a propensão da esquizofrenia. Esses genes afetados seriam os ‘fatores genéticos’ e estariam relacionados com: funções importantes das vias anteriormente discutidas (dopaminérgica, serotoninérgica ou glutamatérgica); a transmissão sináptica; a diferenciação, proliferação e motilidade de neurônios; a sinalização da proteína G, a transferência e sinalização de cálcio e aqueles presentes na adesão celular, na biogênese de organelas, no processamento de aminoácidos.

Entretanto, apesar de décadas de estudo da genética, não foram encontrados genes específicos determinantes da esquizofrenia, apesar de uma longa lista de alelos candidatos. As limitações da área de estudo para explicar a origem da doença trouxeram um novo destaque aos estudiosos, a ‘epigenética’, a qual afirma que o ambiente externo tem capacidade de alterar a expressão gênica e modificar a susceptibilidade de um indivíduo a certas doenças.

Por fim, Stilo *et al.* (2019) descreveu quais fatores não genéticos estão relacionados com a esquizofrenia, os chamados ‘fatores de risco ambiental’, que incluem circunstâncias como: complicações de gravidez e parto, idade avançada dos pais quando engravidaram do paciente, uso de cannabis e outras substâncias, traumas e adversidades sociais, classe social e marginalização, migração e urbanização. Porém, dentre todos os fatores listados, nenhum foi capaz de explicar objetivamente a etiologia esquizofrênica, levando a conclusão de que provavelmente esses fatores listados serviriam apenas para o desencadeamento da doença, em pacientes que já possuem propensão genética Wahbeh *et al.* (2021).

CONCLUSÃO

Nesse estudo, observou-se que a patogênese da esquizofrenia é desconhecida e nenhum aspecto clínico é patognomônico da doença. Porém, estudos observaram a atrofia cerebral com dilatação dos ventrículos, redução do volume da substância cinzenta, redução das estruturas medidas dos lobos temporais, córtex pré-frontal e tálamo. Além disso, observou alterações nas vias dopaminérgicas em que o excesso de dopamina na via mesolímbica causa delírio, alucinações, agitação psicomotora, e a diminuição da dopamina na via mesocortical causando os sin-

tomas negativos. Esta revisão destaca a necessidade de abordagens integrativas e multidisciplinares no estudo da esquizofrenia, reconhecendo a complexidade de seus determinantes e mecanismos subjacentes. Avanços recentes na genômica, neuroimagem e epidemiologia têm proporcionado uma compreensão mais refinada da etiologia e patogênese da esquizofrenia, o que pode eventualmente levar a novas estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente os mecanismos patogénéticos da doença e desenvolver intervenções mais eficazes para indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HASAN A, *et al.* SCHIZOPHRENIA. Dtsch Arztebl Int. 2020 Jun 12;117(24):412-419. doi: 10.3238/arztebl.2020.0412.

HE Q, *et al.* The role and molecular mechanisms of the early growth response 3 gene in schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2024 Feb 7:e32969. doi: 10.1002/ajmg.b.32969.

KHAVARI B, Cairns MJ. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. Cells. 2020;9(8):1837. Published 2020 Aug 5. doi:10.3390/cells9081837.

LENNON MJ, Koncz R, Sachdev PS. Hypertension and Alzheimer's disease: is the picture any clearer? Curr Opin Psychiatry. 2021 Mar 1;34(2):142-148. doi: 10.1097/YCO.0000000000000684.

MCGINTY J, Upthegrove R. Depressive symptoms during first episode psychosis and functional outcome: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2020 Apr; 218:14-27. doi: 10.1016/j.schres.2019.12.011.

ONITSUKA T, *et al.* Toward recovery in schizophrenia: Current concepts, findings, and future research directions. Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Jul;76(7):282-291. doi: 10.1111/pcn.13342.

REYNOLDS GP. The neurochemical pathology of schizophrenia: post-mortem studies from dopamine to parvalbumin. J Neural Transm (Vienna). 2022 Jun;129(5-6):643-647. doi: 10.1007/s00702-021-02453-6.

Capítulo 2

SÍNDROME DE WALLEMBERG: UM RELATO DE CASO

Eduardo Antonio Mantovani Bastos¹

Alessandra Buccaran¹

Murilo De Jesus Deodato¹

Lara Mira Feltrin¹

Delaiza Helena Sesário¹

Ana Beatriz Silva Santos¹

Piettro Ribeiro Lamonier¹

Claudio Anselmo Modena Taborda De Araujo Júnior¹

Isabely Silva¹

Fernando Antonio De Melo Filho²

Leonardo Strasser Inague²

1. *Discente - Centro Universitário Unimax, Indaiatuba, SP.*

2. *Hospital Augusto Oliveira de Camargo, Indaiatuba, SP.*

Palavras-Chave: Síndrome de Wallenberg; Síndrome Bulbar Lateral; Acidente vascular cerebral.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) pode ser definido como a obstrução ou rompimento dos vasos sanguíneos, responsáveis pela irrigação do tecido cerebral causando deterioração neurológica súbita. O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), presente em 85% dos doentes que sofrem um AVC, é caracterizado pela oclusão total ou parcial de uma artéria do cérebro por um trombo ou um êmbolo, interrompendo assim o fluxo de sangue, glicose e oxigênio para o tecido cerebral. A presença de aterosclerose em artérias, êmbolos cardíacos e oclusão de pequenas artérias estão entre as principais causas dessa condição e a doença está associada a perdas de função neurológica, uma vez que quando ocorre a inibição de suprimento sanguíneo e de oxigênio para as células cerebrais, elas passam por um processo de morte celular, que pode ser irreversível, principalmente se o paciente demorar para ser atendido e diagnosticado (KNIGHT-GREENFIELD *et al.* 2019).

Epidemiologia no mundo e no Brasil

O acidente vascular cerebral representa uma importante causa de morbimortalidade mundial, sendo uma das principais causas em diversas nações, por exemplo, nos Estados Unidos. No Brasil, aproximadamente, por ano, 795.000 pessoas sofrem um acidente vascular cerebral isquêmico pela primeira vez ou tem recorrência. A doença figura como a segunda principal causa de morte no Brasil é a principal responsável por casos de incapacidade, morte e internação em escala global (MARTIN *et al.*, 2024).

Cerca de 70% dos indivíduos acometidos não conseguem retornar ao trabalho após sofrer um AVC, sendo 50% deles necessitando de assistência diária de outras pessoas. Embora

possa afetar pessoas de todas as idades, incluindo crianças, é mais comum em idosos e em indivíduos com doenças cardiovasculares, atualmente há um crescimento significativo na ocorrência de AVC entre os mais jovens, atingindo 10% dos pacientes com menos de 55 anos e projeta-se que uma em cada seis pessoas no mundo será acometida por um AVC ao longo da vida (World Stroke Organization, 2022).

Segundo a Sociedade Brasileira de AVC, no Brasil o AVCi é predominante dentre os casos totalizando 85% dos pacientes que são acometidos pela doença. Os demais pacientes que somatizam 15% são acometidos pelo AVCh. Em 2023, do mês de janeiro até novembro, foram registrados 98 mil casos de morte por AVC no Brasil.

Síndromes colaterais posteriores

As síndromes cerebrovasculares da circulação posterior ocorrem pelas artérias vertebrais, basilar, cerebelar e cerebral posterior. O quadro clínico mais típico apresenta sintomas inespecíficos, entretanto mais comuns em infartos dessa região, como alteração de estado de alerta, comportamento e memória, alterações de acuidade visual e musculatura intrínseca e extrínseca do olho, fraqueza de musculatura bulbar, perdas somatossensoriais, vertigem aguda e, por fim, alterações da marcha e ataxia (SCHULZ & FISCHER, 2017). Dentre alguns conjuntos de sintomas que caracterizam lesões topograficamente nas estruturas posteriores, destacam-se a síndrome Bulbar Lateral/Wallenberg; Síndrome de Hemibulbo/Babinski-Nageotte; Síndrome de Hipoventilação Alveolar Central, conhecida como síndrome de Ondina; e Síndrome Medular Mediana, historicamente denominada síndrome de Dejerine (SARLERO *et al.*, 2022).

A síndrome bulbar lateral ou Síndrome de Wallenberg, foi descrita pela primeira vez em 1808 por Gaspard Vieusseux e se caracteriza por uma disfunção neurológica causada pelo dano da artéria cerebelar posterior inferior, responsável por prover o suprimento para importantes áreas do cérebro, como cerebelo, tronco encefálico, e medula espinhal, pode afetar pessoas de qualquer idade, sendo mais comumente vista em adultos de meia idade (MAMADE *et al.*, 2019).

A isquemia geralmente leva à obstrução da parte intracraniana da artéria vertebral, resultando na oclusão da artéria cerebelar posterior inferior e seus ramos. Entre as condições que afetam o sistema vertebro basilar, a aterosclerose é a mais comum, responsável por 75% dos casos, seguida pelo cardioembolismo com 17% e pela dissecação vertebral com 8% (LUI *et al.*, 2023).

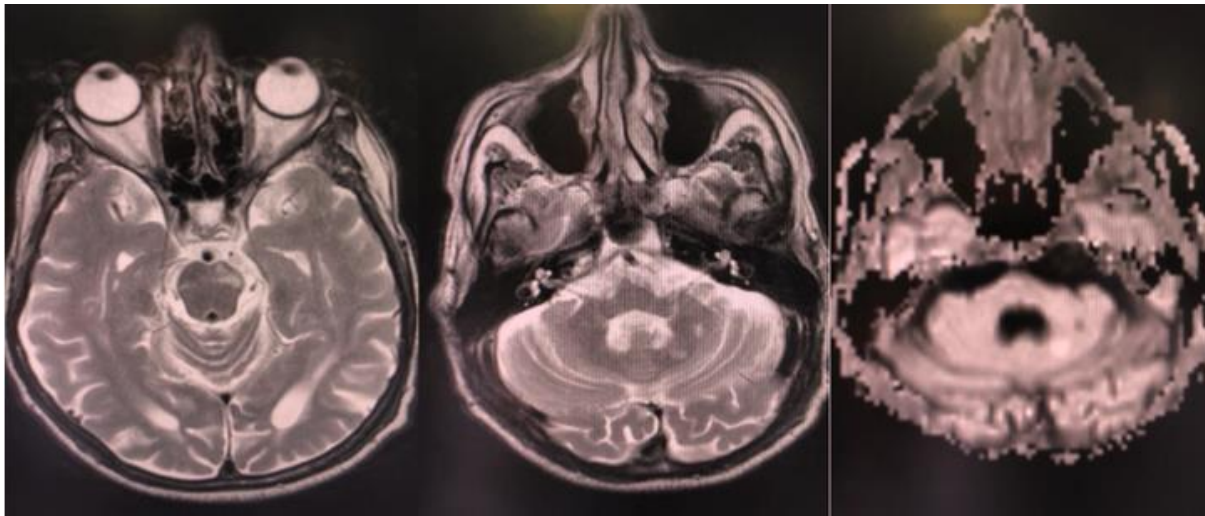
Os principais sintomas são: tontura com vertigem, nistagmo, perda de equilíbrio com instabilidade da marcha, rouquidão na voz e dificuldade para engolir e a combinação de hemiparesia cruzada ou hemianestesia, indicam lesão no tronco encefálico envolvendo estruturas da medula póstero-lateral, o que são pontos críticos no diagnóstico clínico (FERNANDES *et al.*, 2024).

Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de Síndrome de Wallenberg em um paciente internado na enfermaria de clínica médica.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 69 anos, masculino, chega ao hospital com redução de força muscular em hemicorpo direito, fala empastada, incapacidade para deambular, vertigem e cefaleia. Possui de antecedentes pessoais de diabetes mellitus tipo 2 insulino dependente, hipertensão arterial sistêmica com histórico de AVCi prévio há 15 anos com sequela de hemicorpo direito com força grau III em MSD e MSE e IAM prévio com revascularização miocárdica há 20 anos. A tomografia computadorizada de crânio de entrada apresentava parênquima cerebral com focos hipodensos esparsos pela substância branca profunda possivelmente relacionados com microangiopatia. Calcificações parietais ateromatosas nas porções intracavernosas das artérias carótidas internas e no sistema vértebro basilar. Paciente manteve déficit apresentando disartria moderada, a tomografia computadorizada de controle após 48h manteve as características do primeiro exame. Diante do quadro mantido realizou-se ressonância nuclear magnética de crânio (**Figura 2.1**) que apresentou área de restrição a difusão compatível com isquemia recente no hemisfério cerebelar esquerdo com área de gliose em tronco, envolvendo a base da ponte associado a degeneração walleriana das fibras transversas pontina corroborando com isquemia cerebral presente na Síndrome de Wallenberg. Paciente recebeu alta e foi encaminhado para serviço de reabilitação e seguimento ambulatorial, pois manteve déficit.

Figura 2.1 Imagem de ressonância nuclear magnética mostrando área com restrição a difusão compatível com isquemia recente no hemisfério cerebelar esquerdo. Área de gliose/encefalomalacia no tronco encefálico, envolvendo a base da ponte associado a degeneração walleriana das fibras transversas pontinas.



DISCUSSÃO

Sendo uma consequência da isquemia na área vascularizada pela artéria cerebelar pósterio-inferior, a Síndrome de Wallenberg implica em uma série de deficiências neurológicas que podem resultar em incapacidades significativas para o paciente. Comumente (em mais de 60% dos casos), a Síndrome de Wallenberg não só envolve lesão direta na região lateral da medula espinhal, mas também o infarto de outras regiões adicionais do tronco cerebral (GASCA-GONZÁLEZ *et al.*, 2020). Ao final do acompanhamento, o paciente apresentava-se disártrico, incapaz de deambular, com vertigem e cefaleia, sendo indicada terapia física e ocupacional precoce, que é essencial para um bom plano de reabilitação e recuperação.

Com relação aos fatores de risco relacionados ao AVC, sendo os 5 principais a pressão arterial sistólica elevada, alto índice de massa corporal, glicemia plasmática em jejum elevada, poluição ambiental por material particulado e tabagismo (GBD, 2019), o paciente apresentava diabetes não controlado e tabagismo, ambos

contribuintes para seu episódio de AVCi prévio e atual.

Nos Estados Unidos, por ano, quase 800.000 pessoas sofrem de acidente vascular cerebral agudo, sendo estes 83% de acidentes vasculares isquêmicos. Destes, 20% ocorrem na circulação posterior. Presume-se com isso, que metade destes 20% são casos de Síndrome de Wallenberg estimando cerca de 66.000 casos ao ano. Sendo assim, esta síndrome se torna a mais prevalente no que se refere ao AVC isquêmico posterior, com predominância de homens a partir dos 60 anos de idade (LUI *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Wallenberg implica em uma série de deficiências neurológicas que podem resultar em uma incapacidade significativa para o paciente. Os distúrbios decorrentes desta síndrome são multifacetados e incluem componentes motores, sensoriais e autonômicos, cada um contribuindo para o comprometimento global do indivíduo, o que, representa um desafio di-

agnóstico e terapêutico significativo. O reconhecimento precoce de seus sinais clínicos que incluem, mas não estão limitados a sintomas vestibulares, comprometimento sensorial facial e do tronco, além de disfunções autonômicas variadas e a correlação rápida entre esses achados e o diagnóstico, é crucial para o manejo apropriado dos pacientes e pode influenciar significativamente os resultados do tratamento na vida pós AVCi do paciente.

Diante dos avanços da neuroimagem e do melhor entendimento da fisiopatologia da síndrome, a abordagem clínica tem se tornado

mais refinada, permitindo intervenções mais direcionadas e personalizadas. Contudo, ainda há necessidade de pesquisas adicionais para explorar tratamentos otimizados e estratégias de reabilitação que possam melhorar a qualidade de vida e os desfechos funcionais dos pacientes afetados por esta complexa condição.

Sendo assim, podemos afirmar que a Síndrome de Wallenberg não apenas ilustra a intrincada relação entre anatomia vascular e função neurológica, mas também destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento de desordens neurovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERNANDES *et al.* Caracterização clínica da síndrome de Wallenberg. *Revista foco*, 17(2), e4528-e4528. 2024. doi: 4528/3214. Acesso em 23 de abril, 2024.

GASCA-GONZÁLEZ *et al.* Neuroanatomical basis of Wallenberg syndrome. *Cirugía y Cirujanos*. 2020;88(3):376-382. English. doi: 10.24875/CIRU.19000801.

GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.

KNIGHT-GREENFIELD, A. *et al.* Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiologic Clinics of North America*. 57(6):1093-1108, 2019. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.007.

LUI F. *et al.* Síndrome de Wallenberg. *StatPearls* 2024. doi: 470174/20241. Acesso em 23 de abril, 2024.

MAMADE Y.B. *et al.* Um caso clínico de síndrome de Wallenberg. *Hospital Beatriz Angelo*, 2019. doi: 37.02140/2019.

MARTIN, S. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation* 149 (8), 2024. doi: 34.7913/20249840305.

SALERNO A. *et al.* Patterns of ischemic posterior circulation strokes: A clinical, anatomical, and radiological review. *Int. J Stroke*. 2022 Aug;17(7):714-722. doi: 10.1177/17474930211046758.

SBAVC. Sociedade Brasileira de AVC. Disponível em: <https://avc.org.br/pacientes/acidente-vascular-cerebral/>. Acesso em 19 abr. 2024.

SCHULZ U.G. & FISCHER U. Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):45-53. doi: 10.1136/jnnp-2015-311299.

Capítulo 3

ALZHEIMER: MANEJO TERAPEUTICO E POSSÍVEIS

ANA PAULA FERNANDES BATISTA²

ANDRESSA LUISE MATTE³

ANTÔNIO ZACARIAS BATISTA COSTA JÚNIOR⁴

BRENDA KAROLINE MACÊDO MAIA⁵

CALEBE PERDIGÃO COTA DE ALMEIDA⁶

CATHERINNE TORREZAN SALESSE⁷

FERNANDA CLARA SOUZA FIRMINO¹²

GABRIELA VIANA DE OLIVEIRA SANTOS⁸

GIOVANNA SCHWARZ MAZZUCCA⁹

JULIA SILVA FERREIRA¹⁰

LUCAS VEDOVATO NICOLA¹³

MARIA MYLANNA AUGUSTA GONÇALVES FERREIRA¹⁰

PEDRO AUGUSTO BARBOSA SILVA¹

THIAGO CAMILO EL BAZI¹¹

YNGRID CAVALCANTE DE OLIVEIRA FREITAS⁵

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Jataí (UFJ)
2. Discente – Medicina da Universidade Ceuma de Imperatriz (CEUMA)
3. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)
4. Discente – Medicina da Universidade de Franca (UNIFRAN)
5. Discente – Medicina do Centro Universitário UNIFACISA
6. Discente – Medicina da Universidade Estadual do Pará (UEPA)
7. Discente – Medicina do Centro Universitário Lusíada (UNILUS)
8. Discente – Medicina do Centro Universitário de Valença (UNIFAA)
9. Discente – Medicina da Universidade de Taubaté (UNITAU)
10. Discente – Medicina do Centro Universitário Tiradentes (FITS AL)
11. Discente – Medicina da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)
12. Egressa – Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)
13. Egresso – Medicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Palavras-Chave: Alzheimer; Prevenção; Tratamento

INTRODUÇÃO

A demência está como um dos problemas mais prevalentes no século XXI. Pessoas que apresentam um comprometimento cognitivo e demência acabam tendo uma redução da qualidade de vida, podendo chegar à dependência funcional. A população cada vez mais vem envelhecendo e junto com ela vem o aumento de doenças crônicas relacionadas a idade avançada, tornando-se cada vez mais prevalente, tendo dentre elas a Doença de Alzheimer (DA). Exige-se um custo cada vez maior ao sistema de saúde com o aumento dessas doenças. Razões essa que se torna necessário a busca de estratégias para intervir e prevenir essas doenças (SOUSA, 2022).

A DA é a forma mais frequente de demência em idosos, apresentando uma prevalência crescente com o passar da idade. Um exemplo é a prevalência da doença no Brasil, se encontrando presente de 0,16% dos indivíduos entre 65 e 69 anos para 23,4% em indivíduos com idade maior ou igual a 85 anos (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é um declínio na memória, não grave, que interfere na realização das atividades diárias. Até 20% dos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos apresentam CCL e 10% progridem para DA, sendo esse declínio considerado muitas vezes como fase prodrômica da DA (LAZRIS, *et al.*2023).

A DA é um transtorno neurodegenerativo progressivo e letal, manifestando-se com degeneração cognitiva e da memória, além do comprometimento gradual para a realização das atividades de vida diária do indivíduo e da possibilidade de surgimento de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A causa da DA é atualmente desconhecida, mas postula-se que seja geneticamente determinada. A DA é a forma de demência mais comum na população idosa, correspondendo a mais de 50% das demências nessa população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Os fatores de risco são, além dos genéticos, fatores ambientais, sendo o próprio envelhecimento o fator de risco principal. Outros fatores que podem ser relacionados a baixa escolaridade, hipertensão arterial, diabetes, obesidade e sedentarismo (SCHILLING, *et al.*2022).

Os medicamentos atualmente presentes para o tratamento da doença são limitados, tendo em vista que visam minimizar a velocidade de progressão da doença, não apresentando, com isso, um efeito curativo (ASLANYAN, *et al.*2023).

Em relação à prevenção da DA, há estudos que postulam a duração do sono e a atividade física como dois caminhos altamente promissores para a prevenção. Em estudos com camundongos, demonstrou que a privação de sono está relacionada ao acúmulo de peptídeo B-amiloide(A β). Outros estudos com o sono humano, nota-se evidências que pessoas com distúrbios de sono apresentam pior desempenho nas avaliações cognitivas e com risco de incidência aumentada para desenvolver DA (ASLANYAN, *et al.*2023).

Na prevenção relacionado à atividade física, foi evidenciado que essa prática aumenta o volume cerebral em humanos, além da conectividade funcional, apresentando, ambos benefícios cognitivos e melhoria da memória nos idosos (ASLANYAN, *et al.*2023).

O objetivo deste estudo foi analisar o impacto que a atividade física e sono tem para prevenção do desenvolvimento da doença de Alzheimer.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, pelo qual foram selecionados dados obtidos pela pesquisa nos bancos de dados da BVS. Foram utilizados os seguintes descritores nos bancos de dados: "Alzheimer " "atividade física" "prevenção" "tratamento". Dessa busca, foram encontrados 23 artigos que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos independentes do idioma que foram publicados nos últimos 5 anos, do período de 2019 a 2024, somado a isso, foram incluídos dados da Scielo, documentos do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Neurologia que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os artigos de exclusão foram artigos duplicados, ofertados apenas em forma de resumo e que não atendiam as propostas de inclusão. Após isso, os artigos foram analisados de forma minuciosa para a coleta de informações. Nesse sentido, os dados coletados foram apresentados de forma descritiva, abordando os subtópicos relacionados à temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

Postula-se que o processo degenerativo da DA está relacionado a hiperprodução e/ou diminuição do clearance e logo, acúmulo A β nos tecidos cerebrais, além do emaranhado de neurofibrilas (ENFs) de proteína tau, que são acompanhados de alterações homeostáticas que levam ao colapso do citoesqueleto neuronal (SCHILLING, *et al.*2022).

O acúmulo de A β se dá no espaço extracelular. Esse acúmulo tem efeito neurotóxico e promove vários eventos que culminam na formação das placas neuríticas. Apresentando lesões em densos depósitos de A β que se acumu-

lam na região central da placa, ao redor dos axônios, dendritos degenerados e micróglia ativa (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Após o processo amiloidogênicas, há a patologia neurofibrilar, de natureza neurodegenerativa. Os emaranhados de neurofibrilas tem como principal molécula a proteína tau hiperfosforilada. Essa proteína em condições fisiológicas participa do citoesqueleto neuronal e é responsável pelo transporte axonal. Na DA há uma hiperfosforilação da proteína, deixando de se ligar aos microtúbulos e formando filamentos helicoidais que se agregam para formar os emaranhados neurofibrilares. Esse emaranhado se encontra em maior quantidade em pacientes com DA do que em indivíduos normais da mesma idade, sendo esse emaranhado restrito a estruturas límbicas e presente no meio intracelular (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

No que tange aos achados anatomopatológicos macroscópicos da DA, o principal achado é a atrofia cortical, principalmente em áreas neocorticais associativas e temporais mesiais. No microscópio como já descrito, há deposição A β e emaranhado de neurofibrilares com proteína tau hiperfosforilada que, convém frisar, que esse acúmulo de lesão, principalmente o depósito de amiloides, pode estar presente até 2 décadas antes do início do quadro demencial, aparecendo, com isso, muito antes das manifestações clínicas da demência (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Manifestações Clínicas

A instalação dos sintomas é de forma insidiosa, apresentando piora progressiva. A principal manifestação inicial é o déficit de memória episódica. Essa manifestação está relacionada ao local da patologia neurofibrilar que ocorre nas fases iniciais, onde há comprometi-

mento do córtex entorrinal e da formação hipocampal (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Com a progressão da doença há envolvimento das áreas neocorticais associativas frontais, temporais e parietais, surgindo, com isso, alterações cognitivas e comportamentais. Há preservação das funções motoras e sensitivas até fases mais avançadas (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

As manifestações clínicas iniciais podem ser perda memória anterógrada, tal como lembrar acontecimentos recentes, repetição perguntas e perda de objetos pessoais, sintomas esses relacionados ao déficit de memória episódica. Há também a possibilidade de evidenciar alterações na memória operacional e semântica, com quadros de diminuição da fluência verbal e dificuldade de nomeação (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Há possibilidade de apresentar outros sintomas, mesmo em fases iniciais, apresentando uma DA atípica. As 3 apresentações atípicas da doença são: Variante Frontal (Alteração cognitivo-comportamental que está relacionada à demência frontotemporal), Atrofia Cortical Posterior (comprometimento visual-espacial precoce) e Afasia Logopênica (ocorre como principal manifestação o déficit de linguagem) (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

As manifestações cognitivas, com a progressão da doença, cursam desde afetar nos estágios iniciais a realização das atividades de vida diária, como cozinhar até a perda total da autonomia nos estágios mais avançados. Além das alterações cognitivas há presença de sintomas comportamentais em até 80% dos casos,

podendo-se encontrar manifestações como apatia, depressão e delírios (principalmente em estágios mais avançados). Com a progressão da doença há deterioração de vários domínios, afetando a realização das atividades básicas, podendo apresentar outras manifestações como mioclonia, parkinsonismo e disfagia. Normalmente pacientes com DA têm sobrevida de 7 a 15 anos, morrendo principalmente por complicações comuns em pacientes acamados, tal como pneumonias, infecção urinária e tromboembolismo (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico de DA é clínico, baseado nas alterações cognitivas, comportamentais e funcionais. Convém frisar que é necessário excluir outras causas, sendo o diagnóstico estabelecido por exclusão de outras causas, como por exemplo alterações da tireoide e déficit de vitamina B12. Deve-se, com isso, além da suspeita clínica, descartar através de exames laboratoriais e de imagem outras possíveis causas (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

A avaliação cognitiva é essencial para o diagnóstico de DA, podendo-se fazer através do Miniexame do Estado Mental, além de complementada com testes de avaliação breve ou avaliação neuropsicológica formal (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

A Academia Brasileira de Neurologia indica os seguintes instrumentos para avaliação (**Quadro 3.1**). A seguir, mostra-se os critérios diagnósticos para demência (**Quadro 3.2**) e demência devido a Alzheimer (**Quadro 3.3**).

Quadro 3.1 Protocolo mínimo proposto para avaliação de áreas cognitivas específicas para o diagnóstico de demência da DA

Função Cognitiva	Testes
Memória	10 figuras da bateria breve de rastreio cognitivo 10 palavras da bateria de CERAD
Atenção e funções executivas	Dígitos em ordem direta e inversa fluência verbal(animais) Desenho do relógio
Linguagem	Teste de nomeação de Boston
Habilidades visuais-perceptivas e visuais-construtivas	Desenho do relógio

Fonte: Tratado de Neurologia, 2019.

Quadro 3.2 Critérios diagnósticos de demência

1. Diagnóstico de demência: demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais que:

- A. Interferem na habilidade no trabalho ou em atividades usuais; e
- B. Representam declínio em relação a níveis prévios de funcionalidade e desempenho; e
- C. Não são explicáveis por estado confusional agudo (*delirium*) ou doença psiquiátrica maior.

2. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante a combinação de:

- A. Anamnese com paciente e informante com conhecimento do histórico; e
- B. Avaliação cognitiva objetiva, mediante avaliação breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e a avaliação breve do estado mental não forem capazes de permitir diagnóstico confiável.

3. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios:

- A. Memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou lembrar informações recentes, com sintomas que incluem: repetição de perguntas ou assuntos, esquecimento de eventos e compromissos ou de onde guardou seus pertences, perder-se em ambiente conhecido.
- B. Funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas tais como: compreensão pobre de situações de risco, redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais.
- C. Habilidades visuoespaciais, com sintomas que incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, encontrar objetos no campo visual, dificuldade para manusear utensílios, para vestir-se, não explicáveis por deficiência visual ou motora.
- D. Linguagem, com sintomas que incluem: dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras, redução da fluência verbal, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, não explicáveis por déficit sensorial ou motor.
- E. Personalidade ou comportamento com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutuações incharacterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

Fonte: Tratado de Neurologia, 2019.

Quadro 3.3 Critérios diagnósticos de demência devida à DA**1. DA provável**

- A. Início insidioso (meses ou anos)
- B. História clara ou observação de piora cognitiva
- C. Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:
 - a. Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado)
 - b. Apresentação não amnésica (deve haver outro domínio afetado): linguagem (encontro de palavras), visuoespacial, funções executivas.

O diagnóstico de DA provável pode ser classificado em três níveis:

- 1.1. DA provável baseada em critérios clínicos (sem biomarcadores, ou com resultados moleculares e/ou

estruturais conflitantes).

- 1.2. DA provável baseada em critérios clínicos **com evidência intermediária** de processo fisiopatológico de DA (p. ex., apenas RM e SPECT ou PET disponíveis; ou com biomarcadores negativos no LCR, mas com RM e/ou SPECT ou PET positivos).

- 1.3. DA provável baseada em critérios clínicos **com evidência alta** de processo fisiopatológico de DA (biomarcadores moleculares e estruturais/funcionais positivos).

Obs: O diagnóstico de DA provável pode ter seu nível de certeza aumentado quando há evidência de declínio cognitivo (aumenta a certeza de que é uma doença progressiva, mas não de que é DA) ou quando há mutação genética que causa DA (polimorfismos da apolipoproteína E não são incluídos).

2. DA possível

Preenche os critérios clínicos de DA provável, mas tem início abrupto ou detalhes de histórico insuficientes ou falta de documentação objetiva de declínio cognitivo progressivo

OU

Apresentação mista – preenche todos os critérios clínicos para demência da DA, mas tem evidência de uma das seguintes:

- a. Doença cerebrovascular concomitante
- b. Características de demência com corpos de Lewy
- c. Outra doença neurológica ou comorbidade não neurológica ou uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

O diagnóstico de DA possível pode ser classificado em três níveis:

- 2.1. DA possível baseada em critérios clínicos (sem biomarcadores, ou com resultados moleculares e/ou estruturais conflitantes)
- 2.2. DA possível baseada em critérios clínicos **com evidência intermediária** de processo fisiopatológico de DA (p. ex.: apenas RM e SPECT ou PET disponíveis; ou com biomarcadores negativos no LCR, mas RM e/ou SPECT ou PET positivos)
- 2.3. DA possível baseada em critérios clínicos **com evidência alta** de processo fisiopatológico de DA (biomarcadores positivos, mas não excluindo uma segunda etiologia).

Obs: Os critérios 1.1 e 2.1 são para uso clínico; os critérios 1.2, 1.3, 2.2 e 2.3 são para propósitos de pesquisa.

3. DA fisiopatologicamente comprovada

- a. Preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA
- b. Exame neuropatológico demonstra a presença de patologia da DA.

Fonte: Tratado de Neurologia, 2019.

Tratamento

O tratamento farmacológico que se encontra disponível para DA é de natureza sintomática. As drogas de escolha para o manejo terapêutico são as drogas que atuam nas vias colinérgicas (inibidores da colinesterase ou IChe) ou glutamatérgica (antagonistas dos receptores NMDA do glutamato). Os IChe, tal como a donepezila, galantamina e rivastigmina aumentam

a disponibilidade de acetilcolina no cérebro, sendo utilizados nos casos de demência leve a moderada da DA, mas que também apresentam efeitos em estágios mais graves. No caso de DA moderada a grave, combina-se esses inibidores com os antagonistas do receptor NMDA glutamatérgica, como no caso da memantina. Os efeitos dessas medicações são modestos com

benefícios clínicos presentes no aspecto cognitivo, comportamental e funcional, porém não apresentam efeito curativo, apenas melhoram

os sintomas ou minimizam a velocidade de progressão da doença (CAMELLI, *et al.*2022).

A seguir mostra-se os medicamentos de escolha para o tratamento de DA (**Quadro 3.4**).

Quadro 3.4 Drogas utilizadas no tratamento da DA

Agente	Apresentações	Dose inicial	Dose terapêutica
Donepezila	Comprimidos de 5 mg e 10 mg	5 mg, 1 ×/dia	5 a 10 mg, 1 ×/dia
Galantamina	Cápsulas de 8 mg, 16 mg, e 24 mg	8 mg, 1 ×/dia	16 a 24 mg, 1 ×/dia
Rivastigmina	Cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg Solução oral (2 mg/ml) Adesivos TD de 4,6 mg/24h; 9,5 mg/24h; 13,3 mg/24h	1,5 mg, 2 ×/dia 1,5 mg, 2 x /dia Adesivo TD 4,6 mg/24h	3 a 6 mg, 2 ×/dia 3 a 6 mg, 2 ×/dia Adesivo TD 9,5 mg/24h a 13,3 mg/24h
Memantina	Comprimidos de 10 mg Comprimidos de 20 mg	5 mg, 1 ×/dia	10 mg, 2 ×/dia 20 mg, 1 ×/dia

TD: transdérmico.

Fonte: Tratado de Neurologia, 2019.

Os antidepressivos, tal como o citalopram, podem ser úteis em quadros depressivos associados. No caso de piora dos sintomas de forma aguda, deve-se excluir causas clínicas como infecções ou causas neurológicas não neurodegenerativas (AVC). Não é recomendado o uso de antipsicóticos, embora muito utilizado na prática, por não ter aprovação e por estar associado a aumento da mortalidade nesse grupo. Deve-se ter uma equipe multidisciplinar tanto para o paciente acometido com a DA, quanto para os familiares, com intuito de proporcionar um melhor manejo do quadro para melhorar a qualidade de vida dos envolvidos e logo, a redução de institucionalização (GAGLIARDI & TAYANAGUI, 2019).

CONCLUSÃO

Nessa perspectiva, além das medidas farmacológicas para minimizar a velocidade de progressão da doença, pode-se instituir mudanças nos hábitos e estilos de vida, com a prática de atividades físicas e um sono adequado, com intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes que já apresentam a DA. Nos pacientes que não apresentam a doença, essas mudanças no estilo de vida, são importantes também para auxiliar tanto para uma melhor qualidade de vida, quanto para prevenir o desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASLANYAN, V. *et al.* Protective effects of sleep duration and physical activity on cognitive performance are influenced by β -amyloid and brain volume but not tau burden among cognitively unimpaired older adults. 24 jun. 2023. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103460.

CARAMELLI, P. *et al.* Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. 2022. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S106PT>.

GAGLIARDI, R. J. TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia, Editora Ltda. Academia Brasileira de Neurologia, 2 ed.; 2019. p. 1264-1280.

LAZRIS, D. *et al.* Qualitative Evaluation Informs Understanding of Motor Cognition and Therapies in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. 16 abr. 2023. doi: 10.3233/JAD-210617.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Alzheimer. 14 out. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>. Acesso em: 20 abr. 2024.

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Set. 2022. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT.

SOUSA, R. A. L. De. Cross talk mechanisms of aerobic exercise training on obesity, type 2 diabetes, and Alzheimer 's disease: the role of insulin resistance, [S. l.], 22 ago. 2022. doi: 10.1590/1806-9282.20211210.

Capítulo 4

IDOSOS ACOMETIDOS PELA DOENÇA DE ALZHEIMER: ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS DO CÉREBRO

Ana Raísla de Araújo Rodrigues¹
Ana Virgínia Moura e Silva¹
Amanda Martins e Cabral de Oliveira¹
Priscila Costa Diolindo¹
Isadora Lopes Carvalho Fernandes¹
Thais Roberta de Oliveira Araujo¹
Alice Vieira Santos Lima¹
Maria Vitória Celestino Trindade Rodrigues¹
Samuel de Sousa Pereira Araujo¹
Raimundo Feitosa Neto²
Karinn de Araújo Soares Bastos³
Kelly Palombit³

1. *Discente - Enfermagem da Universidade Federal do Piauí.*
2. *Docente - Departamento de Clínica Geral da Universidade Federal do Piauí.*
3. *Docente - Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Piauí.*

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Neurodegeneração; Idosos.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer destaca-se como a principal causa de demência em indivíduos idosos. As diferentes regiões do cérebro humano, ao se integrarem em uma rede complexa, são responsáveis pela manifestação das funções cognitivas. Essas redes neurais desempenham um papel central em diversos aspectos do pensamento, incluindo memória, atenção, linguagem, raciocínio, percepção visual, solução de problemas, processamento de informações e tomada de decisões. Distúrbios fisiopatológicos que ocorrem em várias regiões cerebrais podem resultar em um declínio progressivo na função cognitiva.

O Sistema Nervoso Central (SNC) possui proteção imunológica especial contra invasões externas, ou seja, verdadeiras barreiras limitam a entrada de grandes moléculas e outras células circulantes. Desse modo, inflamações no SNC causam respostas inflamatórias distintas dos demais órgãos, levando à degeneração e morte das células nervosas, que acabam resultando em doenças neurodegenerativas (DNDGs), como é o caso da Doença de Alzheimer (FALCO *et al.*, 2016). A Doença de Alzheimer é a principal causa de demência em idosos e em países desenvolvidos afeta pelo menos 1,5% dos indivíduos com mais 65 anos e até 30% acima de 80 anos (APRAHAMIAN, MARTINELLI, YASUDA, 2009).

De acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ, 2019), o Alzheimer é uma doença incurável que acomete principalmente pessoas idosas, causando demência e perda de funções cognitivas devido à morte de células cerebrais. As perdas de células nervosas no Alzheimer ocorrem de forma não uniforme; sendo as áreas mais afetadas aquelas relacionadas à memória e às funções executivas, envolvendo planejamento e execução de tarefas complexas. Os mecanismos envolvidos na causa da Doença

de Alzheimer são diversos, entre eles fatores genéticos, epigenéticos, metabólicos, reações inflamatórias, estresse oxidativo, proteínas plasmáticas e cerebrais, fator neurotrófico derivado do cérebro (**brain-derived neurotrophic factor** - BDNF), fatores ambientais, além da redução do número de neurônios e sinapses que acabam levando à diminuição gradual do volume cerebral (HUANG & MUCKE, 2012).

Assim, nota-se que são diversos os mecanismos que levam à degeneração, com importantes distúrbios celulares, envolvendo a estrutura, o metabolismo e a função de proteínas, sejam geneticamente determinados ou modificados por fatores patológicos ou ambientais. Acredita-se que haja aproximadamente 35,6 milhões de pessoas com Alzheimer em todo o mundo. No Brasil, existe cerca de 1,2 milhão de casos, sendo a maioria sem diagnóstico. O diagnóstico precoce é de suma relevância, uma vez que permite retardar a progressão da doença e ter mais controle sobre os sintomas (HUANG & MUCKE, 2012). As diferentes áreas do cérebro humano formam uma rede interligada, onde as funções cognitivas surgem das interações entre regiões cerebrais. Essas redes cerebrais desempenham um papel fundamental em diversos aspectos cognitivos, como memória, atenção, linguagem, raciocínio, percepção visual, resolução de problemas, processamento de informações e tomada de decisões.

Alterações fisiopatológicas em várias áreas do cérebro podem levar ao declínio da função cognitiva, nesse sentido, a estimulação cognitiva é de grande importância para retardar o aparecimento da doença (SCHELTENS *et al.*, 2016). Assim, o presente estudo visa realizar uma análise das alterações anatômicas e funcionais no cérebro em idosos acometidos pela doença de Alzheimer, identificando na literatura as alterações anatômicas e funcionais no cérebro em idosos acometidos pela doença de Alzheimer.

MÉTODO

Esta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura através de uma abordagem metodológica amplamente empregada, especialmente, na área da saúde. Este método prioriza a investigação de um tema específico, promovendo a reorganização, fundamentação e fornecendo subsídios para a prática clínica (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010).

Foram seguidos os seguintes passos para a elaboração deste estudo: elaboração de uma pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos na revisão integrativa, interpretação e discussão dos resultados e apresentação e síntese dos resultados (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para incorporar a estratégia de pesquisa nos estudos, optou-se por descritores controlados registrados nas bases de dados correspondentes e foram empregados os Descritores em Ciências e Saúde (DeCS) para a base Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), os Termos Médicos em Inglês (MeSH Terms) para as bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), selecionando os seguintes descritores: “Doença de Alzheimer”, “Cérebro” e “Idosos” e os termos “Alzheimer Disease”, “Brain Diseases” e “Elderly”.

Com o propósito de aprimorar a metodologia de pesquisa, os termos foram combinados de acordo com as peculiaridades e características específicas de cada base de dados. A utilização do operador booleano "AND" dentro de cada segmento dos termos da estratégia, visando otimizar a eficácia na realização da pesquisa. Foram incluídos estudos primários relacionados à temática e excluídos artigos que não responderam à questão norteadora além de dissertações e teses, resultando em 38 publicações,

das quais foram selecionados 5 artigos. Por se tratar de um estudo de revisão, não houve participação de seres humanos, dispensando a aprovação por parte do Comitê de Ética em Pesquisa; contudo, as ideias dos autores das publicações que serão utilizadas neste estudo serão preservadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação (ZHAO & TANG, 2002). Acredita-se que esta doença seja geneticamente determinada e se instala quando o processamento de certas proteínas do sistema nervoso central começa a dar errado. Surgem, então, fragmentos de proteínas mal cortadas, tóxicas, dentro dos neurônios e nos espaços que existem entre eles (SMITH, 1999). Como consequência dessa toxicidade, ocorre perda progressiva de neurônios em certas regiões do cérebro, como o hipocampo, que controla a memória, e o córtex cerebral, essencial para a linguagem e o raciocínio, memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamento abstrato.

Para que haja a ocorrência dos primeiros sintomas, uma grande quantidade de neurônios precisa ser antes destruída, por isso é importante a estimulação cognitiva para retardamento da Doença de Alzheimer (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Observou-se que a neurodegeneração responsável pela fragmentação dos microtúbulos ocasionada pela proteína tau hiperfosforilada provoca a perda da função de estabilização desses microtúbulos, prejudicando o transporte de moléculas e neurotransmissores, bem como, o aumento do estresse oxidativo no cérebro e consequente destruição do citoesqueleto e morte

celular (CROUCH *et al.*, 2008). Tal proteína é encontrada na saliva e sua diminuição é a principal causa da demência e dificuldade da mastigação por parte dos pacientes acometidos pela Doença de Alzheimer.

Ademais, é observado também nos pacientes acometidos um acúmulo nas placas senis das proteínas beta amiloides que por consequência geram aglutinação entre os neurônios, o que impede o transporte e a comunicação entre eles (SMITH, 1999). A morte desses neurônios implicada pela resposta inflamatória do sistema nervoso central estimula a maior produção dessas proteínas em outras regiões cerebrais como no hipocampo, córtex cerebral e axônios de neurônios. Vale ressaltar a associação da Apolipoproteína E (APOE), principalmente seu subtipo E4, com o aumento de risco da Doença de Alzheimer de início precoce e esporádica devido à sua rapidez na ligação com o peptídeo A β o que ocasionará em uma maior formação de emaranhados neurofibrilares (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Dessa forma, sintomas clínicos como declínio funcional, agressões, apatia, alterações no sono, depressão e ansiedade estão entre os mais comuns e os tratamentos mais empregados consistem em prescrições médicas e intervenções não farmacológicas como exercícios físicos e terapias comportamentais (HERNANDEZ *et al.*, 2011). Por outro lado, estudos *in vitro* indi-

cam que essa neurodegeneração pode ser prevenida através da introdução de alimentos, como frutas e vegetais, ou suplementos ricos em antioxidantes como as vitaminas C e E, uma vez que houve associação da sua ingestão com a redução da prevalência e incidência da Doença de Alzheimer (CARDOSO *et al.*, 2009).

CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, podemos concluir que a Doença de Alzheimer apresenta alterações anatômicas e funcionais do cérebro em razão da Neurodegeneração causada pela proteína tau hiperfosforilada e a subsequente fragmentação dos microtúbulos que causam impactos significativos na função cerebral e nas suas estruturas anatômicas. Ademais, o presente trabalho se faz relevante visto que, o Alzheimer é uma doença considerada pela Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ) como incurável e que acomete principalmente o grupo de pessoas idosas, causando demência e perda de funções cognitivas devido à morte de células cerebrais. Portanto, os achados científicos sobre esta patologia, somados ao acervo literário sobre essa temática podem colaborar para avanços no tratamento da Doença de Alzheimer, embora haja uma escassa produção literária sobre esse determinado assunto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA O.P., CROCCO E.I. Perception of cognitive deficits and behavior disorders in patients with Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. v. 58, p. 292-299, 2000.doi: 10.1590/s0004-282x2000000200015.
- APRAHAMIAN I., MARTINELLI J.E., YASSUDA M.S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, Campinas, v. 7, n. 0, p.27-35, set. 2009.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. FATORES DE RISCO. Brasília: Associação Brasileira de Alzheimer; 2019. Disponível em: <https://abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer/> Acesso em: julho. de 2023.
- BONDI MW, EDMONDS EC, SALMON DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc*. Out. de 2017;23(9-10):818-31.
- CARDOSO, B. R.; COZZOLINO, S. M. F. Oxidative stress in Alzheimer's disease: the role of vitamins C and E. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 34, n. 3, p. 249-259, dez. 2009.
- FALCO A, CUKIERMAN S, HAUSER-DAVIS A, REY A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*. 2016, 39(1): 63-80.
- HUANG Y, MUCKE L. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell*. 2012; 148: 1204-1222.
- RIBEIRO, Helem *et al.* Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. *Rev. Neuropsiquiatr.*, [s. l.], 2021.
- SCHELTENS P, BLENNOW K, BRETHER MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*. 30 de jul. de 2016;388(10043):505-17.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: O que é e como fazer. *Einstein*. v.8, n.1, p.102-6, 2010.
- ZHAO Q & TANG XC. Effects of huperzine A on an acetylcholinesterase isoform in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. *Eur. J Pharmacol*. 2002;455 (2-3):101-7.

Capítulo 5

ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA NO ESPORTE: IMPACTOS, PREVALÊNCIA E DIAGNÓSTICO

Amanda Hedel Koerich¹
Ana Flávia Orlandini¹
Fernando Gabriel Rodrigues¹
Giovana Scussel¹
Giovanni Cândido Volino¹
Guilherme Weimer Vilanova Audino¹
Gustavo Batistella Vicari¹
Israel Farias Silva¹
Júlia Fiorentin¹
Joana Radalle Biasi¹
Laura Martens Fischer¹
Marco Antônio Da Croce¹
Mauricio Konig Luz¹
Milena Moraes¹
Thainá Stolfi¹

¹ Discente – Medicina da Universidade de Passo Fundo.

Palavras-Chave: Encefalopatia; Trauma; Esportes.

INTRODUÇÃO

Todos os dias milhões de pessoas são expostas a impactos repetitivos na cabeça através de acidentes, violência física e, muito comumente, na prática de esportes que envolvem contato físico e colisão. Devido a isso, traumas frequentes no cérebro podem resultar em alterações fisiopatológicas sutis, muitas vezes assintomáticas que, quando sustentadas, relacionam-se à apresentação de sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos progressivos, caracterizando a Encefalopatia Traumática Crônica (ETC) (VANITALLIE, 2019). A ETC é uma doença neurodegenerativa associada a trauma cerebral de repetição. Essas concussões levam ao acúmulo da proteína Tau, sendo a sua forma hiperfosforilada danosa para os neurônios, causando sua degeneração (HUGON *et al.*, 2021).

A hipótese de que traumas frequentes na cabeça estariam associados a alterações comportamentais e cognitivas foi levantada pela primeira vez em 1928, pelo patologista Harrison Martland que, há quase um século atrás, reconheceu o ETC em praticantes de *boxe*, descrevendo a síndrome de deterioração neurológica progressiva em boxeadores como “*dementia pugilistica*” ou “*punch drunk*” (GEDDES, *et al.*, 1999). Contudo, foi apenas na virada do século que se esclareceu que a neurodegeneração pós trauma não se limitava aos boxeadores, podendo ser encontrada em vítimas de uma série de lesões cranianas frequentes (MCKEE *et al.*, 2018).

Vítimas de abuso físico, batidas na cabeça, epilepsia mal controlada e praticantes de esportes como *rugby*, futebol americano, hóquei de gelo, artes marciais mistas, futebol e beisebol possuem risco elevado de traumatismo craniano, constituindo o grupo de risco para o desenvolvimento da ETC. Isso pode ser observado

em pesquisas que concluem que a ETC está presente em até 17% dos boxeadores europeus e 91% dos jogadores aposentados de futebol americano.

Quanto às manifestações clínicas dessa síndrome, os sintomas da ETC podem ser divididos em três variantes: comportamentais, cognitivas e cognitivas-comportamentais. Dentre as principais podem ser destacadas as alterações comportamentais, como depressão, impulsividade e paranoia. Frente às alterações cognitivas, cabe destacar a perda de memória, déficit visual e problemas na linguagem. Além disso, é recorrente que pacientes apresentem os dois tipos de variantes simultaneamente.

O diagnóstico precoce da ETC é complexo, por ser essencialmente *post mortem*. Entretanto, a associação da história pregressa do paciente com sua sintomatologia e achados em exames de neuroimagem possibilitam a suspeita diagnóstica. Nesse viés, estudos que abordem a ETC são importantes meios de difundir tal conhecimento no meio acadêmico e, assim, auxiliar na suspeita e no diagnóstico da doença. A compreensão do mecanismo, prevalência, diagnóstico e implicações do ECT serão discutidas no decorrer deste capítulo.

MÉTODO

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, por meio de pesquisas nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, PubMed, Medline e Elsevier. Foram utilizados os descritores: “encefalopatia traumática crônica”, “lesão cerebral traumática nos esportes” e “concussões em esportes”, com variações de palavras para cada fonte de busca. Ao final da pesquisa, os artigos encontrados foram submetidos ao critérios de seleção pré-estabelecidos pelos autores do presente estudo.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2008 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas. Ainda, como critérios de inclusão, estabeleceu-se que os estudos deveriam estar disponíveis na íntegra nos portais de pesquisa acessados. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados somente na forma de resumo, trabalhos que não abordavam diretamente a temática escolhida para a produção textual e que não se enquadraram nos demais critérios de inclusão. Após submetidos aos critérios de seleção, foram feitas análises e leituras minuciosas para a coleta de informações para a composição da revisão, totalizando 25 artigos, dentre eles estudos observacionais, experimentais e descritivos. Os principais achados são descritos nos resultados e no desenvolvimento dos tópicos, fornecendo ampla gama de evidências sobre o assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa sobre ETC desvendou complexidades desde sua fisiopatologia até suas manifestações clínicas em diferentes grupos de risco. As análises revisadas evidenciam o papel central do acúmulo da proteína Tau como um marcador fundamental na evolução da condição, particularmente em sua forma hiperfosforilada. Traumas repetitivos na região craniana desencadeiam a desestabilização do complexo microtubular, o que promove a deposição de p-tau e

Fisiopatologia

A fisiopatologia da ETC ainda é objeto de muitos estudos. A condição é de difícil investigação, devido à grande diferença entre locais de lesão, força mecânica e exposição dos indivíduos aos traumas encefálicos (MISHRA *et al.*, 2018). Ainda assim, diversos estudos associam

a consequente formação de emaranhados neurofibrilares, indicando, dessa forma, um processo de neurodegeneração progressiva.

Tal condição foi inicialmente observada em atletas de *boxe* e, posteriormente, identificada em outros esportes de contato. No que concerne às manifestações clínicas, os resultados englobam distúrbios motores, alterações comportamentais, desregulação emocional e disfunção cognitiva. Esses sintomas podem surgir de forma gradativa abrangendo, por exemplo, perturbações de equilíbrio e déficits de memória. A dificuldade no diagnóstico decorre da impossibilidade de determinar com precisão a prevalência da ETC devido ao período prolongado entre a exposição aos traumas e o surgimento dos sintomas, que são tardios. A evolução da doença tende a apresentar sintomas mais graves anos após a exposição inicial aos traumas cranianos.

Com relação aos esportes de combate, os atletas podem experimentar comprometimentos cognitivos agudos após lesões, incluindo memória retardada e habilidades cognitivas diminuídas. A ETC tem sido cada vez mais reconhecida como uma consequência desses traumas repetidos, embora a sua prevalência seja incerta. Estudos longitudinais estão sendo conduzidos para identificar biomarcadores e indicadores associados às mudanças neurológicas em atletas de esportes deste tipo ao longo do tempo. No entanto, ainda há desafios em quantificar o trauma cumulativo enfrentado por esses atletas. a presença da ETC ao acúmulo da proteína Tau (GERGES *et al.*, 2023).

A Tau é uma proteína associada a um microtúbulo responsável por promover a estabilidade estrutural e prevenir a destruição das células neuronais. Traumas repetidos na cabeça podem causar o acúmulo dessa proteína em sua forma hiperfosforilada, também conhecida como p-tau, devido à quebra do complexo

microtubular. Enquanto os níveis totais da proteína indicam lesão axonal, o acúmulo da p-tau indica a presença de emaranhados de neurofibrilas (GERGES *et al.* 2023).

A partir disso, p-tau age como um padrão molecular associado a danos, ou seja, moléculas dentro das células que são um componente de uma resposta imune liberada por células danificadas ou mortas devido a um trauma ou infecção, o que leva à ativação da microglia e à neuroinflamação secundária. Todo esse processo pode, eventualmente, levar à demência (GERGES *et al.*, 2023).

Um estudo realizado por Alosco *et al* encontrou uma associação significativa entre o acúmulo de p-tau e a atrofia de lobo fronto-temporal em 55 ressonâncias magnéticas de cérebros de doadores maiores do que 60 anos com diagnóstico de ETC (ALOSCO *et al.*, 2021). As áreas com maior atrofia foram o lobo fronto-orbital, temporal anterior e lobo medial. Além disso, foi visto que o ventrículo lateral e o terceiro ventrículo estavam maiores e mais alargados quando comparados aos cérebros de participantes saudáveis (ALOSCO *et al.*, 2021), o que evidencia a relação entre o acúmulo da proteína e alterações anatômicas no cérebro.

Essa relação entre a ETC e a proteína Tau, embora evidenciada, ainda é objeto de estudo por neurocientistas e neurologistas, muito pelo fato do diagnóstico conclusivo ser evidenciado majoritariamente em contexto *post mortem* (GERGES *et al.*, 2023). A partir disso, é de extrema importância que o conhecimento de sua fisiopatologia seja avançado no contexto da

pesquisa médica para que o diagnóstico precoce e sua prevenção sejam precisos e eficazes.

Manifestações clínicas

A ETC é uma taupatia neurodegenerativa associada a repetidos traumas cranioencefálicos, incluindo concussão e subconcussão. Sua primeira denominação deu-se por “Demência Pugilística” ou “Síndrome Boxer”, uma vez que foi inicialmente observada em atletas boxeadores, assim como é identificada em atletas de outros esportes de contato, como beisebol, futebol americano e *rugby* (SIMONI *et al.*, 2021).

A doença possui uma ampla variedade de sinais e sintomas clínicos da encefalopatia, caracterizados por associações entre síndromes extrapiramidais, cerebelares, piramidais, cognitivas e comportamentais, que incluem distúrbio motor e desregulação emocional. Além disso, alguns critérios neuropatológicos são atribuídos ao diagnóstico, como lesão subjacente com TAU hiperfosforilada (pois é considerada uma doença associada a essa proteína) e algumas alterações histológicas não específicas (BIE-NIEK *et al.*, 2019). Ainda assim, nas análises em que foram constatadas alterações histopatológicas concluiu-se que essas não são específicas para determinar uma patologia neurodegenerativa específica nos exames de imagem (DUARTE *et al.*, 2020).

Outrossim, quando abordada de maneira a se observar os sintomas e sinais predominantes, a taupatia pode ser dividida em três estágios, dispostos na **Quadro 5.1** a seguir (MENDEZ, 1995).

Quadro 5.1 Encefalopatia traumática do boxe (boxeadores profissionais com 20 ou mais lutas)

Estágio	Motor	Cognitivo	Psiquiátrico
Inicial	Aproximadamente 57% Disartria Tremores Incoordenação leve, especialmente da mão não- dominante	Atenção diminuída para tarefas complexas	Labilidade emocional Euforia/hipomania Irritabilidade Desconfiança excessiva Agressão fácil e logorreia
Intermediário	Aproximadamente 17% Parkinsonismo Piora da disartria, tremores e incoordenação	Velocidade mental diminuída, Déficits leves de memória, atenção e habilidades executivas	Personalidade engrandecida, espontaneidade diminuída Paranoia, ciúmes Ataques de violência inadequados
Tardio	Aproximadamente 3% Sinais piramidais Parkinsonismo acentuado Disartria, tremores e ataxia importantes	Lentificação importante de pensamento e da fala Amnésia Déficits atencionais Disfunção executiva	Pueril <i>Insight</i> diminuído Paranoia, psicose Violência, desinibição Possível <i>Klüver-Bucy</i>

Fonte: Adaptado de Mendez, 1995.

Em relação ao quadro neurológico, a evolução pode ser variável, mas é verificada uma progressão gradual, começando com sintomas mais corriqueiros como alterações do equilíbrio, bradicinesia e disartria e, somente com o avanço da doença, são perceptíveis sintomatologias mais graves como apatia, alterações de memória e concentração e perturbações das funções executivas frontais (como planejamento, organização, julgamento e racionalização). Os sintomas mais tardios costumam surgir entre dez e vinte anos após o fim da carreira profissional e a exposição aos traumas. Sendo assim, o diagnóstico da ETC torna-se um grande obstáculo, já que é impossível determinar precisamente a prevalência desta doença (RIBEIRO, 2018).

Esportes de combate

Os esportes de combate, como o *boxe*, *MMA* e *Jiu-Jitsu*, são comumente referidos como esportes de contato, devido à natureza em que os competidores buscam nocautear, derrubar, imobilizar ou finalizar seus oponentes, envolvendo contato direto entre os corpos. Em

muitas dessas modalidades, a ênfase recai sobre a cabeça como alvo primário, pois golpes em determinadas áreas dessa região podem momentaneamente interromper a função cerebral, resultando em perda de consciência. Considerando a rotina de treinamento de um lutador, que enfrenta situações de combate não apenas em competições, mas também durante o período de preparação, é evidente a frequência de golpes direcionados à cabeça. Segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (Atlanta e Geórgia), aproximadamente um milhão de pessoas sofrem concussões anualmente, muitas vezes durante a prática de esportes organizados (NAVARRO, 2011). Além disso, tem sido cada vez mais destacado, tanto na comunidade científica, quanto na mídia em geral, os casos de atletas aposentados que faleceram e tiveram confirmada postumamente a presença de lesões cerebrais traumáticas.

Evidências provenientes de ambientes amadores e profissionais indicam que boxeadores podem enfrentar comprometimentos cognitivos

agudos após lesões. Essas dificuldades manifestam-se como memória retardada, processamento de informações e fluência verbal diminuídas, além de habilidades de processamento espacial e matemático afetados (BLEIBERG *et al.*, 2004; RADVIN *et al.*, 2003; STOJSIH *et al.*, 2010). Estudos também identificaram uma notável diminuição na velocidade de reação, tanto simples quanto de escolha, em um pequeno grupo de boxeadores amadores ($n = 7$) cujas lutas foram interrompidas pelo árbitro (MORIARTY *et al.*, 2004). Em 1928, Martland publicou um artigo cujo título era “*Punch Drunk*” no qual apresentou hipóteses sobre a relação entre o boxe e a lesão cerebral (MARTLAND, 1928). Com o decorrer das décadas, essas condições neurológicas adquiridas pelos lutadores de esportes de combate têm sido chamadas de ETC.

No entanto, a estimativa exata de ETC após traumas cranioencefálicos repetidos ainda não é totalmente compreendida, mas estima-se que possa ser pelo menos 20% (MCKNEE *et al.*, 2009; ROBERTS, 1969). Assim como em muitas doenças neurodegenerativas, é provável que exista um período em que ocorram mudanças fisiopatológicas no cérebro antes do aparecimento dos sintomas, oferecendo uma oportunidade para intervenção e possível retardamento do início dos sintomas clínicos. Porém, até o momento, não existe um biomarcador ou indicador clínico confiável para prever se um indivíduo exposto a repetidos traumas cranioencefálicos está em risco de desenvolver, ou já está no estágio inicial, de uma doença cerebral neurodegenerativa progressiva.

Para contornar o cenário atual, há estudos de coorte longitudinal com atletas de esportes de combate, visando quantificar as relações entre exposição ao traumatismo cranioencefálico, potenciais modificadores e alterações de exames de imagens cerebrais, identificando, assim,

possíveis biomarcadores e outros indicadores associados com a diminuição das funções cognitivas e neurológicas em indivíduos praticantes de esportes de combate e consequentemente expostos a traumatismo encefálicos de repetição (BERNICK *et al.*, 2013; STILLER, *et al.*, 2014). Apesar de um índice dessa natureza mostrar-se promissor para prever mudanças precoces e progressivas no âmbito neurológico, esses estudos ainda estão em suas fases iniciais.

Na ausência de uma medida direta do trauma cumulativo enfrentado por esses indivíduos, existem diversas alternativas potenciais que poderiam ser utilizadas, como o total de lutas, lutas por ano, número de nocautes e anos de prática. No entanto, é importante ressaltar que cada uma dessas variáveis pode ter uma influência ligeiramente distinta no desenvolvimento da ETC. Por exemplo, o total de lutas pode servir como uma indicação da quantidade de exposição ao treinamento.

Alguns especialistas sugerem que os efeitos dos golpes repetidos na cabeça, mesmo em níveis subconcussivos, durante sessões de treinamento, podem ter um impacto tão significativo quanto os combates em si na ocorrência de lesões cerebrais cumulativas (JORDAN *et al.*, 1996; ROWSON *et al.*, 2009). Ademais, a frequência das lutas pode ser uma variável adicional a ser considerada; lutar com mais frequência pode diminuir o tempo disponível para o cérebro se recuperar totalmente de traumas anteriores, representando assim um fator de risco que interage com o total de lutas.

Esportes de campo

Em esportes como futebol-americano, *rugby* e futebol descrição de ETC também aparece, tanto em praticantes de nível amador quanto profissional, tal qual esportes de combate como, *boxe*, *MMA*, *jiu-jítsu* ou *Wrestling*.

No que tange ao futebol americano, foi analisada uma amostra de 202 ex-jogadores falecidos que faziam parte de um programa de doação de cérebro; uma alta proporção foi diagnosticada com ETC. A gravidade da patologia estava distribuída entre o mais alto nível de jogo, com todos os ex-jogadores de ensino médio tendo patologia leve e a maioria dos ex-jogadores universitários, semiprofissionais e profissionais tendo patologia grave. Esses achados sugerem que os achados podem estar relacionados à participação anterior no futebol e que um alto nível de jogo pode estar relacionado a uma carga substancial de doença (MEZ *et al.*, 2017).

Outro estudo observou que a participação no futebol americano, especificamente além do ensino médio, foi associada a um aumento acentuado na probabilidade de patologia combinada de ETC e resultados positivos em homens; dos 15 homens que jogaram futebol americano além do ensino médio, sete (46,7%) tinham patologia combinada de ETC e 3 (20,0%) eram positivos para ETC (BIENIEK, *et al.*, 2019).

Além do futebol americano, outros esportes de contato são conhecidos por estarem associados, de maneira menos expressiva, a um aumento do risco de desenvolver a doença (VANITALLIE, 2019). Estudos investigando ETC em esportes não relacionados ao futebol americano têm sido limitados a relatos de casos isolados ou parte de séries maiores, muitas vezes predominantemente envolvendo o futebol. A descrição de ETC em *rugby*, hóquei e outros esportes de contato tem sido sub-representada, mas segue crescendo (ZUCKERMAN S.L *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Evidencia-se obscuridade quanto à fisiopatologia da doença. Traumas repetitivos podem gerar danos ao Sistema Nervoso Central e Periférico, assim como também já se identificou o aumento da proteína tau e sua forma hiperfosforilada em encefalopatias dessa natureza. Todavia, a ciência ainda não conta com outros indicadores e precursores da ETC, dificultando a investigação e a assertividade do diagnóstico.

Ainda que assim seja, a neuroinflamação envolvida no processo oferece sinais que, na suspeita de encefalopatia, devem servir como gatilho para o início de rastreio de traumas. Alterações comportamentais e cognitivas podem ter um curso lento, mas progressivo com o passar dos anos; diminuição na velocidade de reação, dificuldade de memória, alterações no equilíbrio e, sobretudo, distúrbios motores devem ser um ponto de atenção a justificar investigação médica.

Embora os prejuízos que possam decorrer de atividades físicas de alto impacto como *boxe* e futebol americano, geralmente, sejam de conhecimento dos atletas, não se observa uma tendência de os esportistas cessarem por completo a prática dos jogos, tampouco diminuí-la. Também por essa razão, estudos específicos sobre a encefalopatia traumática crônica e, principalmente, a ampla divulgação dos resultados, podem auxiliar a prevenir esse tipo de lesão à medida que alerta para os sinais que podem aparecer no curso da evolução da doença.

Não se espera que atividades dessa natureza não sejam mais praticadas; é razoável, contudo, que os riscos sejam evidenciados. Quando não for possível evitar um dano, faz parte de uma boa prática médica minimizar os prejuízos e tratá-los como tal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALOSCO M.L., *et al.* Developing methods to detect and diagnose chronic traumatic encephalopathy during life: rationale, design, and methodology for the diagnose cte research project. *Alzheimer'S Research & Therapy*, [S.L.], v. 13, n. 1, 12 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. doi:10.1186/s13195-021-00872-x.
- BERNICK C., *et al.* Professional fighters brain health study: rationale and methods. *Am J Epidemiol.* 2013 Jul 15;178(2):280-6. doi: 10.1093/aje/kws456.
- BIENIEK K F., *et al.* Association between contact sports participation and chronic traumatic encephalopathy: a retrospective cohort study. *Brain Pathology*, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 63-74, 4 jul. 2019. Wiley. doi:10.1111/bpa.12757.
- BLEIBERG J., *et al.* Duration of cognitive impairment after sports concussion. *Neurosurgery* 2004;54(5):1073–80 doi: 10.1227/01.NEU.0000118820.33396.6A.
- DUARTE, L. P. *et al.* A Encefalopatia traumática crônica: do campo aos danos cognitivos em atletas de futebol americano. *As Ciências Biológicas nas Dimensões Humanista, Crítica e Reflexiva* 2, [S.L.]: Atena Editora, 2020. p. 31-41. doi:10.22533/at.ed.3152005054.
- GEDDES J. F., *et al.* Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury. *Acta Neuropathologica*, [S.L.], v. 98, n. 2, p. 171-178, 6 aug;1999. Springer Science and Business Media LLC. doi:10.1007/s004010051066.
- GERGES J.A., *et al.* Biomarkers of chronic traumatic encephalopathy: a state-of-the art review. *Biomarkers In Neuropsychiatry* 2023 jun;8:100066.doi:10.1016/j.bionps.2023.100066.
- HUGON J., *et al.* Chronic traumatic encephalopathy *Neurochirurgie*.2021May;67(3):290-294.doi: 10.1016/j.neuchi.2021.02.003.
- JORDAN B.D., *et al.* Sparring and Cognitive Function in Professional Boxers. *The Physician and Sports medicine*, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 87-98, maio 1996. Informa UK Limited. doi:10.1080/00913847.1996.11947957.
- MARTLAND H. S. Punch drunk. *Journal of the American Medical Association*, [S.L.], v. 91, n. 15, p. 1103, 13 out. 1928. American Medical Association (AMA). doi:10.1001/jama.1928.02700150029009.
- MCKEE AC, *et al.* The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. In: *Sports Neurology*. Elsevier; 2018. p. 297-307. doi: 10.1016/b978-0-444-63954-7.00028-8.
- MENDEZ M.F., The Neuropsychiatric Aspects of Boxing. *The International Journal Of Psychiatry In Medicine* 1995 Sep;25(3):249-262. doi: 10.2190/cumk-tht1-x98m-wb4c.
- MISHRA V., *et al.* Investigating structural and perfusion deficits due to repeated head trauma in active professional fighters. *Neuroimage Clin.* 2018;17:616-627. doi: 10.1016/j.nicl.2017.11.013.
- MORIARITY J., *et al.* A prospective controlled study of cognitive function during an amateur boxing tournament. *Neurology.* 2004 May 11;62(9):1497-1502. doi: 10.1212/wnl.62.9.1497.
- NAVARRO R.R., Protective Equipment and the Prevention of Concussion - What Is the Evidence? *Current Sports Medicine Reports*. 2011 Jan;10(1):27-31. doi: 10.1249/jsr.0b013e318205e072.
- RAVDIN L.D., *et al.* Assessment of Cognitive Recovery Following Sports Related Head Trauma in Boxers. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 2003 Jan;13(1):21-27. doi: 10.1097/00042752-200301000-00005.
- RIBEIRO, C.S. O. Concussões repetitivas nos desportos de contacto: efeitos a curto e longo prazo: um problema para a sociedade. Tese de Mestrado. 2018.
- ROBERTS A Brain Damage in Boxers: A Study of Prevalence of Traumatic Encephalopathy Among Ex-Professional Boxers. London, United Kingdom: Pitman Medical & Scientific Publishing Co Ltd, 1969.

ROWSON, S, *et al.* Linear and Angular Head Acceleration Measurements in Collegiate Football. *Journal Of Biomechanical Engineering*. 2009 May 12;131(6): doi: 10.1115/1.3130454.

SIMONI C.R., *et al.* Encefalopatia traumática crônica: um impacto do futebol americano/chronic traumatic encephalopathy. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021.May 18;4(3):10818-10826. doi: 10.34119/bjhrv4n3-097.

STILLER J.W., *et al.* Sparring and Neurological Function in Professional boxers. *frontiers in public Health*. 2014 Jul 21;2:69. doi: 10.3389/fpubh.2014.00069.

STOJSIH S.; BOITANO M., WILHELM M., BIR C. A prospective study of punch biomechanics and cognitive function for amateur boxers. *British Journal of Sports Medicine*. 2008. Nov 19;44(10):725-730. doi: 10.1136/bjism.2008.052845.

Vanitallie T.B. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Metabolism*. 2019 Nov;100:153943. doi: 10.1016/j.metabol.2019.07.007.

Capítulo 6

EIXO CÉREBRO-INTESTINO E A RELAÇÃO COM DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Amanda Hedel Koerich¹
Ana Flávia Orlandini ¹
Giovana Scussel ¹
Giovanni Cândido Volino ¹
Guilherme Weimer Vilanova Audino¹
Gustavo Batistella Vicari ¹
Israel Farias Silva ¹
Joana Radalle Biasi ¹
Laura Martens Fischer¹
Lianna Sa Silva Facco¹
Marco Antônio Da Croce¹
Matheus Felipe Kuhn Urnau¹
Mauricio Konig Luz ¹
Milena Moraes¹
Thainá Stolfi¹

1. *Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo¹*

Palavras-Chave: Microbiota; Intestino; Cérebro.

INTRODUÇÃO

O presente capítulo empreende uma investigação no domínio complexo da interação entre neurônios, neurotransmissores, sistema nervoso entérico, nutrientes e microbiota intestinal, focalizando especificamente a influência do trato gastrointestinal e da dieta sobre manifestações neurológicas. Este estudo se propõe a dissecar as inter-relações entre o cérebro e variáveis dietéticas específicas, como os açúcares e os alimentos ultraprocessados, bem como examinar suas implicações nas neuropatologias e nas repercussões neurocognitivas no funcionamento geral do organismo e Sistema Nervoso Central.

O predomínio crescente de alimentos ultraprocessados em nossas dietas contemporâneas é um fenômeno preocupante, que tem sido associado a uma série de doenças crônicas, incluindo obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. Contudo, o foco deste estudo reside na compreensão dos mecanismos neurofisiológicos pelos quais tais alimentos podem influenciar o funcionamento do sistema nervoso central, particularmente no que diz respeito aos padrões de recompensa e motivação alimentar.

Além disso, investigaremos o papel crucial desempenhado pela microbiota intestinal na regulação da saúde cerebral. A disbiose intestinal, caracterizada por um desequilíbrio na composição microbiana, emerge como um fator de risco potencialmente significativo para o desenvolvimento de distúrbios neurológicos, tanto psiquiátricos quanto neurodegenerativos. A comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, mediada por uma complexa rede de sinais bioquímicos, será explorada em detalhes, destacando seu papel na modulação da neuroinflamação e neurodegeneração.

Ao articular esses temas, este capítulo não apenas contribui para a expansão do conhecimento científico sobre as inter-relações entre nutrição e saúde neurológica, mas também lança luz sobre implicações clínicas e terapêuticas potenciais. A compreensão mais profunda desses mecanismos complexos pode pavimentar o caminho para intervenções preventivas e terapêuticas mais eficazes, visando a promoção da saúde do cérebro em diferentes estágios do ciclo de vida humano.

MÉTODO

A organização metodológica do estudo parte de uma revisão abrangente da literatura científica obtida através de buscas em bases de dados renomadas, como SciELO, PubMed e UptoDate, com as palavras-chave “eixo-cérebro-intestino”, “açúcar e cérebro”, “sistema nervoso entérico”, “*junk foods*”, “nutrientes e cognição” com variações de palavras para cada site de busca, no período de 2011 a 2023, nos idiomas português e inglês. A base de dados foi complementada por referências com fontes bibliográficas consagradas no meio acadêmico, como Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica. A extensa abrangência temporal e a multidisciplinaridade das fontes consultadas garantem uma fundamentação robusta para as conclusões e discussões a serem desenvolvidas neste capítulo. Realizou-se uma triagem inicial dos títulos e resumos dos artigos identificados, descartando aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Em seguida, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados para uma análise mais detalhada de sua relevância para a revisão de literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neurotransmissores no Sistema Nervoso Entérico

O sistema nervoso entérico é o sistema nervoso próprio do trato gastrointestinal. Ele está presente na parede do trato digestivo, começando no esôfago e se estendendo até o ânus. O número de neurônios desse sistema ultrapassa 100 milhões, mais do que o número presente em toda a medula espinhal. Ele é altamente desenvolvido, e é essencial para o controle dos movimentos e das secreções gastrointestinais, sendo formado por dois principais plexos: um plexo externo, ou mioentérico, ou plexo de *Auerbach*, controla principalmente os movimentos gastrointestinais; e outro interno, ou plexo submucoso, ou plexo de *Meissner*, que controla principalmente a secreção gastrointestinal e o fluxo sanguíneo local (GUYTON & HALL, 2015).

Apesar do sistema nervoso entérico ter seu funcionamento independente dos nervos extrínsecos, a sua estimulação pelos sistemas parassimpático e simpático pode aumentar ou inibir as funções gastrointestinais. Dessa forma, as fibras extrínsecas simpáticas e parassimpáticas se conectam aos plexos mioentérico e submucoso. No epitélio gastrointestinal se originam terminações nervosas sensoriais que enviam fibras aferentes para ambos os plexos do sistema entérico. Da mesma forma, esses nervos sensoriais enviam fibras para os gânglios pré-vertebrais do sistema nervoso simpático. Essa via sensorial pode provocar reflexos locais dentro da parede intestinal e ainda outros reflexos que são transmitidos para o intestino a partir dos gânglios pré-vertebrais e das regiões basais do cérebro (GUYTON & HALL, 2015).

O plexo mioentérico é composto por uma cadeia linear de neurônios interconectados que se estendem por todo o trato gastrointestinal (TGI), ao longo da parede intestinal e fica entre

as camadas longitudinal e circular do músculo liso. Ele é responsável principalmente pelo controle da atividade muscular ao longo do TGI. Quando ele é estimulado, realiza o aumento da contração tônica da parede intestinal, aumento da intensidade das contrações rítmicas, aumento do ritmo de contração, bem como o aumento da velocidade de condução de ondas excitatórias, acelerando o peristaltismo intestinal. Além de ter predominantemente neurônios excitatórios, também é composto por neurônios inibitórios, como o peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Os sinais inibitórios servem para inibir alguns dos músculos do esfíncter intestinal que impedem o movimento dos alimentos ao longo de segmentos sucessivos do trato digestivo. Já o plexo submucoso, diferente do mioentérico, é responsável pelo controle na parede interna de cada segmento diminuto do intestino. Ele regula a secreção gastrointestinal local, a absorção local e a contração local do músculo submucoso, que causa vários graus de desdobramento da mucosa do TGI. Além disso, é responsável pelo controle do fluxo sanguíneo local (GUYTON & HALL, 2015).

Diferentes tipos de neurônios entéricos secretam mais de 25 substâncias neurotransmissoras como a acetilcolina, noradrenalina, trifosfato de adenosina, serotonina, dopamina, entre outras. A acetilcolina frequentemente excita a atividade gastrointestinal. A noradrenalina inibe a atividade gastrointestinal, assim como a adrenalina, que atinge o trato digestivo principalmente por meio do sangue. As outras substâncias transmissoras têm funções variadas, tanto excitatórias quanto inibitórias (GUYTON & HALL, 2015).

Quanto ao controle autonômico do trato digestivo, a estimulação parassimpática aumenta a atividade do sistema nervoso entérico. O suprimento parassimpático para o intestino é classificado em divisões craniana e sacral.

Exceto por algumas fibras que inervam a boca e a faringe, as fibras nervosas parassimpáticas cranianas estão quase inteiramente nos nervos vagos. Os troncos vagais fornecem uma inervação extensa para o esôfago, estômago, pâncreas, e certa parte para os intestinos. As fibras parassimpáticas sacrais se originam dos segmentos sacrais da medula espinhal, passam pelos nervos esplâncnicos pélvicos até a metade distal do intestino grosso chegando até o ânus. As regiões sigmoide, retal e anal são mais bem inervadas por fibras parassimpáticas do que as outras áreas intestinais, estimulando os reflexos de defecação. A estimulação simpática geralmente inibe a atividade do trato digestivo, causando efeitos opostos aos do sistema parassimpático. As fibras simpáticas para o trato digestivo se originam dos segmentos T5 à L2 da medula espinhal. Ao contrário do que acontece com a inervação parassimpática, os simpáticos inervam todo o trato digestivo, em vez de serem mais extensos perto da cavidade oral e do ânus. O sistema simpático exerce por efeito direto da noradrenalina secretada para inibir o músculo liso do trato intestinal (exceto o músculo da mucosa, que excita), ou por um efeito inibitório de noradrenalina (GUYTON & HALL, 2015).

O intestino também é inervado por muitas fibras nervosas sensoriais aferentes. Essa inervação sensorial é estimulada por irritação da mucosa intestinal, distensão excessiva ou pela presença de substâncias químicas específicas. Os sinais transmitidos pelas fibras podem causar excitação ou inibição dos movimentos e da secreção intestinal (GUYTON & HALL, 2015).

Além disso, outros sinais sensoriais do intestino vão até várias áreas da medula espinhal e até mesmo ao tronco encefálico. Por exemplo, 80% das fibras nervosas dos nervos vagos são aferentes, em vez de eferentes. Essas fibras aferentes transmitem sinais sensoriais do trato digestivo para o bulbo encefálico, que, por sua

vez, inicia os sinais reflexos vagais que retornam ao trato digestivo para controlar muitas das suas funções, verificando assim que a função do sistema nervoso entérico e suas conexões com os sistemas simpático e parassimpático sustentam os reflexos gastrointestinais, essenciais para o controle gastrointestinal (GUYTON & HALL, 2015).

“Junk food” e cérebro

Nos últimos anos, o consumo de alimentos ultraprocessados, comumente conhecidos como *“junk food”*, tem aumentado significativamente em todo o mundo. Estes alimentos, caracterizados por seu alto teor de gorduras saturadas, açúcares refinados, sódio e aditivos alimentares, oferecem conveniência e palatabilidade, mas muitas vezes carecem de valor nutricional. Este fenômeno tem levantado preocupações crescentes sobre os impactos negativos desses produtos na saúde pública e individual, especialmente quando se trata do funcionamento do cérebro e da saúde mental (CEDIEL *et al.*, 2024).

A relação entre *“junk food”* e o cérebro tem sido objeto de estudo em várias disciplinas, incluindo neurociência, psicologia e nutrição. Pesquisas recentes têm revelado uma série de maneiras pelas quais a ingestão regular de comidas industrializadas pode afetar a função cerebral e o bem-estar mental. Por exemplo, estudos mostraram que o consumo excessivo de alimentos ricos em gordura e açúcar pode alterar os neurotransmissores no cérebro, afetando os sistemas de recompensa e levando a comportamentos compulsivos semelhantes aos observados em vícios em drogas (MOHAMMAD & SENOL, 2024).

Além disso, a influência dos alimentos supersaturados na inflamação sistêmica e estresse oxidativo tem sido implicada em uma variedade de condições neuropsiquiátricas, incluindo depressão, ansiedade e comprometimento

cognitivo. O crescente corpo de evidências sugere que a dieta desempenha um papel crucial na saúde cerebral ao longo da vida, e que a adoção de hábitos alimentares saudáveis é essencial para a prevenção de distúrbios neurológicos e psiquiátricos (MITREA *et al.*, 2022).

Paladar, olfato e visão são os órgãos dos sentidos que estão intimamente relacionados com a comida. Além de ser o estímulo primário essencial para sobrevivência, a alimentação tem a capacidade de ativar, por meio de transmissões periféricas, circuitos cerebrais associados ao prazer.

O núcleo *accumbens* (NAc) é a principal estrutura do Estriado Ventral que, por sua vez, constitui uma interface límbico-motora. Em resumo, o NAc é responsável pelas respostas motivacionais desencadeadas por diversos estímulos, dentre eles, destaca-se aqueles provenientes de alimentos. Esse fenômeno ocorre a partir do receptor NAc AMPA (AMPA) que diante de excitação manifesta sensações de satisfação. Isso tem sido a base de diversos estudos que têm associado as *junk food* com uma resposta aumentada, ou seja, neuroadaptações na função do NAc, especialmente naqueles indivíduos mais suscetíveis à obesidade, favorecendo, assim, à geração de dependência, semelhante a desencadeada por drogas (FETTERLY *et al.*, 2024; OGINSKY *et al.*, 2016).

As propriedades viciantes dos alimentos ultraprocessados estão sendo alvo de diversas pesquisas, dentre as quais se destaca aquela realizada por Wiss *et al.* Os autores se utilizaram de modelos animais que desenvolveram um padrão de ingesta de açúcares semelhantes ao comportamento compulsivo observado naqueles que fazem abuso de drogas, incluindo desequilíbrio e sinais de abstinência. Esse último foi relatado após os ratos ficarem privados de açúcar e

os sintomas de dependência satisfazerem a muitos dos critérios estabelecidos pelos Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-5) no que se refere ao “transtorno por uso de substância”. Isso não é surpresa, haja vista que as doses de sacarose favorecem a liberação de grande quantidade de opióides endógenos, contribuindo para sensação de alívio frente ao vício (BASSAREO; GAMBARANA, 2019).

Outro fator que sofre modificação frente a dietas de *junk food* é o comportamento de procura e consumo de alimentos. Dessa vez, a investigação por realizada por Kosheleff *et al.* que estou em ratos como a exposição a comidas ricas em açúcares e em gordura perturba a capacidade de escolher qual alimento consumir, isto é, prejudica os processos de tomada de decisão. A hipótese relatada é de que os animais que receberam intensa exposição a *junk food* adquirem uma expectativa persistente de ter acesso a esses alimentos, logo, induz deficiência duradouras nos sistemas de controle comportamental que regulam o equilíbrio energético e a diversidade nutricional, apoiando a alimentação excessiva e a obesidade em humanos (ZAHRA, FORD, JODRELL; 2014).

Industrializados e função cognitiva

O hipocampo é uma estrutura do córtex que está intimamente relacionada com o aprendizado e a memória. A partir de pesquisas relativamente recentes o hipocampo tem recebido, assim como o núcleo *accumbens*, interferência negativa de dietas com alta ingestão de gorduras saturadas e açúcares adicionados (dieta HFS) (HARTMANN *et al.*, 2020).

Quando humanos e animais são alimentados com *junk food* apresentam deficiências bastante evidentes na aprendizagem e na memória dependentes do hipocampo. Essa última informação é extremamente relevante, haja vista que

inúmeras pesquisas demonstraram que essa dieta afeta especificamente tarefas baseadas no hipocampo, mas não prejudica aquelas não hipocampais. A exemplo disso, nota-se que houve uma redução da memória de reconhecimento de local (desempenhada pelo hipocampo), mas a memória de reconhecimento de objetivos manteve-se inalterada (não desempenhada pelo hipocampo). Além disso, nota-se que essa alteração de aprendizagem e memória dependente do hipocampo ocorre de forma bastante rápida. Ratos tratados com ração saudável que passaram para uma dieta HFS tiveram, por exemplo, um impacto nas suas funções cognitivas cerca de 3 a 5 dias após a exposição (BEILHARZ *et al.*, 2013).

Essas deteriorações de memória e aprendizado induzidas por dietas ricas em gordura ocorrem, sobretudo, por citocinas pró-inflamatórias elevadas no hipocampo, levando a deterioração dessa estrutura e, conseqüentemente, alteração da plasticidade sináptica, prejudicando a memória a longo prazo. Essa alegação foi medida a partir de testes neuropsicológicos que avaliaram a recordação retardada de histórias ou lista de palavras funções hipotalâmicas que foram gravemente prejudicadas frente a *junk food* em crianças, adultos e idosos (SPENCER *et al.*, 2017). Somado a isso, vê-se que o consumo dessas comidas, além de interferir na neuroinflamação, atua a nível entérico, diminuindo populações de microrganismos bacteroides e aumentando os firmicutes e os proteobacteria em roedores adultos. Tais mudanças na microbiota estão fortemente correlacionadas com deficiências e baixa neuroplasticidade da cognição. Na tentativa de reverter esse cenário, foi mostrado que, embora não de forma consistente, a redução da ingesta de alimentos supersaturados seguida de uma mudança para uma dieta mediterrânea, ou seja, pobre em gorduras saturadas e açúcares refinado pode contribuir

com melhorias nas funções cognitivas (GONZÁLEZ *et al.*, 2021).

Microbiota e manifestações neurológicas

O trato gastrointestinal, um complexo sistema com uma relação intrínseca com o ambiente externo e o metabolismo, abriga um ecossistema polimicrobiano de grande importância. Este ecossistema interage diretamente com a saúde e a doença, desempenhando diversas funções vitais na regulação do funcionamento adequado do trato intestinal (PAIXÃO & CASTRO, 2016).

A microbiota intestinal é responsável por uma série de funções cruciais, incluindo a manutenção do pH, a fermentação dos alimentos e a promoção do movimento peristáltico. O cólon, em particular, atua como um reator que pode ser afetado por disfunções e inflamações da mucosa, repercutindo em todo o metabolismo. A fermentação anaeróbica de carboidratos não digeridos, como fibras alimentares, é conduzida por esses micro-organismos que produzem ácidos graxos de cadeia curta. Esses ácidos graxos servem como uma fonte de energia para as células do cólon, os colonócitos (PAIXÃO & CASTRO, 2016).

Além disso, essa complexa comunidade de micro-organismos forma uma barreira imunológica que influencia o funcionamento do sistema imunológico por meio do tecido linfático do trato gastrointestinal, considerado o maior órgão linfático do corpo humano. Alterações na absorção de hormônios, na condução da peristalse e na absorção de nutrientes podem comprometer essa barreira imunológica natural (GÓRALCZYK-BINKOWSKA *et al.*, 2022).

Modificações na composição da microbiota intestinal podem resultar em diferentes combinações de micro-organismos, que por sua vez têm sido associadas a transtornos psiquiátricos como depressão maior e esquizofrenia. Isso tem

despertado o interesse na pesquisa sobre a relação entre a microbiota intestinal e o tecido cerebral (GÓRALCZYK-BINKOWSKA *et al.*, 2022).

Estudos em modelos animais demonstraram que a redução proporcional de *Bacteroidetes* em relação ao aumento significativo de *Lactobacillus* interfere na integridade da barreira intestinal e compromete a função do sistema imunológico. Essa investigação incluiu experimentos de transplante da microbiota intestinal de indivíduos com distintos perfis comportamentais. Curiosamente, ratos inicialmente tímidos frequentemente manifestaram comportamentos mais ousados após receberem o transplante de "microbiota fecal ousada", sugerindo uma ligação potencial entre a composição da microbiota intestinal e a personalidade do hospedeiro (GAN *et al.*, 2022).

Alimentação e depressão

A depressão é uma afecção neuropsiquiátrica extremamente comum, tendo uma ampla gama de alterações moleculares e metabólicas relacionadas. Diversos estudos postularam associações entre a microbiota intestinal como sendo um determinante em órgãos distantes, como o cérebro, havendo evidência de causa e efeito com a depressão, mas sem um consenso definitivo. O papel da disbiose é proposto na fisiopatologia da depressão, mas ainda permanece incerto se é uma causa, ou uma consequência.

As alterações da microbiota intestinal em pacientes com depressão quando comparadas com pessoas saudáveis demonstraram aumento das bactérias com características pró-inflamatórias, em detrimento das com propriedades anti-inflamatórias, reiterando a teoria da associação entre inflamação sistêmica e intestinal com múltiplas doenças, incluindo a depressão.

Uma interessante alteração encontrada foi o aumento da relação *Bacteroidetes/firmicutes*, que parece afetar o eixo-cérebro intestino, estimulando alterações patológicas sobre neurônios e células gliais, aumentando a propensão à doença. Além da microbiota bacteriana, a não bacteriana parece também ter um papel na patogênese, como a alteração em vírus bacteriófagos, principalmente *Caudovirales*, além de fungos como a *Candida albicans*, exercendo um papel importante em relação à depressão, principalmente quanto a sua interação com a microbiota bacteriana (LIU *et al.*, 2023).

Além da própria microbiota em si, alterações em metabólitos geradas pela mesma também foram associadas a depressão, como a redução de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), tendo sua administração inclusive resultado em efeitos antidepressivos. Alguns microrganismos ainda são capazes de participar diretamente ou indiretamente na produção de neurotransmissores, como a serotonina e ácido gama amino butírico (GABA), realizando modulação tanto localmente quanto em órgãos à distância. O N-óxido trimetilamina (TMAO) também é uma substância derivada da microbiota, que quando absorvida é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, podendo resultar em alterações neuropsiquiátricas (LIU *et al.*, 2023).

Quanto a intervenções possíveis relacionando a microbiota intestinal e a depressão, intervenção dietética com aderência à dieta do mediterrâneo, uma mudança na alimentação com propriedades anti-inflamatórias demonstrou propriedades antidepressivas. O transplante de fezes é uma intervenção que vem ganhando espaço atualmente em diversas áreas, tendo mostrado evidência na melhora de sintomas depressivos e gastrointestinais.

Os estudos com probióticos sugerem que a maior evidência de melhora do quadro depressivo é encontrada em terapias que incluem mais que uma espécie de microrganismos, sendo os com maior potencial probiótico os chamados “probióticos da próxima geração”, incluindo *Akkermansia spp.* e *Clostridium spp.* Porém, ainda existe uma lacuna entre pesquisa laboratorial e aplicação clínica, não estando totalmente comprovado seus benefícios nessa situação (LIU *et al.*, 2023).

Alimentação e Parkinson

A doença de Parkinson é caracterizada não apenas por seus sintomas motores distintivos, mas também por sintomas não motores (SNM) que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Entre esses, a disfunção gastrointestinal se destaca como um SNM comum na DP, frequentemente surgindo antes do início dos sintomas motores, sugerindo assim seu possível papel na patogênese da doença. A etiologia da DP é complexa e envolve diversos fatores, incluindo déficits dopaminérgicos, a formação de corpos de Lewy enriquecidos com α -sinucleína mal dobrada, exposição do intestino a substâncias neurotóxicas, processos inflamatórios e o envelhecimento natural dos indivíduos. Embora os mecanismos exatos subjacentes à DP permaneçam elusivos, evidências crescentes implicam o trato gastrointestinal como um local precoce de patologia na doença.

É necessário destacar que a disfunção do trato gastrointestinal (TGI) e disbiose da microbiota afeta diferentes partes do TGI causando sintomas como diminuição da frequência de deglutição, disfagia orofaríngea, aumentando o risco de aspiração; disfagia esofágica, podendo causar espasmos segmentares, lentificação do trânsito esofágico, aprisionamento de ar e influxo gastroesofágico; prejuízo no esvaziamento gástrico, causando náuseas, saciedade precoce, perda de peso e distensão abdominal;

dismotilidade intestinal, constipação, megacólon, vôlvo, perfuração intestinal e disfunção anorretal.

Estudos em modelos animais e em seres humanos forneceram evidências convincentes para a hipótese da propagação da α -sinucleína do intestino para o cérebro através do nervo vago, sugerindo um mecanismo de propagação semelhante ao de príons. Esse fenômeno destaca a importância do eixo intestino-cérebro na fisiopatologia da DP, onde alterações na composição da microbiota intestinal, desencadeadas por fatores como o uso de antibióticos, hábitos alimentares, modo de nascimento ou estresse, podem desempenhar um papel fundamental. A disbiose na microbiota intestinal pode levar a um aumento do estresse oxidativo, inflamação da mucosa e acúmulo de α -sinucleína nas células nervosas entéricas, contribuindo assim para a neuroinflamação e neurodegeneração.

O potencial de intervenções destinadas a restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal, como o transplante de microbiota fecal (TMF) ou probióticos, têm recebido considerável atenção nos últimos anos. O TMF, que envolve a transferência de bactérias fecais de doadores saudáveis para pacientes com DP, mostrou promessa em estudos pré-clínicos e em ensaios clínicos iniciais, demonstrando melhorias tanto nos sintomas motores quanto em não motor. Da mesma forma, os probióticos, por meio de sua capacidade de modular a composição da microbiota intestinal e influenciar a liberação de neurotransmissores, oferecem uma abordagem terapêutica não invasiva para o manejo da DP. No entanto, a eficácia e a segurança dessas intervenções exigem uma investigação adicional por meio de ensaios clínicos rigorosos de longo prazo. Além disso, a ligação entre alterações na microbiota intestinal e fenótipos específicos de DP, bem como mutações genéticas associadas

ao desenvolvimento da DP, destaca a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas. Ao compreender a complexa interação entre a microbiota intestinal e a patologia da DP, podem surgir novas abordagens para intervenções direcionadas visando preservar a homeostase intestinal e mitigar a progressão da doença. No entanto, esforços abrangentes de pesquisa são imperativos para elucidar os mecanismos precisos subjacentes a essas interações e validar a utilidade clínica de intervenções direcionadas ao intestino no manejo da DP (METTA *et al.*, 2022).

Alimentação e Autismo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um complexo transtorno invasivo do desenvolvimento que tem início antes dos 3 anos de idade, caracterizado por déficits qualitativos nas interações sociais e comunicação, padrões restritos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades. A fisiopatologia do TEA é considerada multifatorial, envolvendo fatores genéticos como anormalidades cromossômicas e fatores ambientais como dieta e exposição a estressores. Contudo, os mecanismos moleculares da fisiopatologia desse transtorno ainda não foram completamente elucidados (MATSUZAKI *et al.*, 2012).

Atualmente, o tratamento padronizado do TEA consiste em terapias comportamentais e intervenções terapêuticas como o uso de antipsicóticos, sendo o mais comum o aripiprazol, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como por exemplo o escitalopram, e outras drogas que afetam a concentração desse neurotransmissor no cérebro. O uso de ISRS demonstrou avanços significativos na comunicação, habilidades sociais e adaptabilidade em pacientes com TEA. Contudo, essas terapias ainda mostram efeitos adversos

como hiperatividade, agressividade, irritabilidade, êmese, aumento de peso e sedação (DEFILIPPIS & WAGNER, 2016).

Além da clínica já citada, até 70% dos pacientes com TEA possuem função gastrointestinal comprometida (GONDALIA *et al.*, 2012), referindo sintomas como constipação, dor abdominal, diarreia e êmese (DEFILIPPIS & WAGNER, 2016). Assim, evidências sugerem que importante parte da fisiopatologia do TEA provenha de distúrbios no eixo cérebro-intestino.

Muitos estudos apontam para a influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento intrauterino, por meio da modulação da biodisponibilidade de bioquímicos, nutrientes e fatores de crescimento que circulam no sangue materno e que auxiliam no desenvolvimento cerebral fetal adequados (BOTTA *et al.*, 2020). Ainda, o tipo de parto possui impacto no desenvolvimento da microbiota neonatal. Evidências mostram que neonatos nascidos via parto normal possuem uma composição maior de bactérias consideradas saudáveis do que nascidos via cesárea. Uma metanálise demonstrou que crianças nascidas via cesárea possuem um risco de 23% de desenvolvimento do TEA quando comparadas a crianças nascidas via parto normal (CURRAN *et al.*, 2014).

Ainda, o uso de antibióticos desde o nascimento até os 3 anos, período em que ocorre a consolidação da microbiota intestinal, pode provocar o desenvolvimento de transtornos neurológicos. O uso indiscriminado e precoce dessas terapias pode acarretar a perda de filos predominantes da microbiota, perda de diversidade, mudanças na atividade metabólica e a colonização por patógenos (CHEN *et al.*, 2017). Estudos de coorte sobre o uso de antibióticos na infância demonstraram alterações significativas

na microbiota intestinal, as quais podem estar associadas a modificações epigenéticas que facilitam a patogênese do TEA (ESHRAHGI *et al.*, 2018). Outro estudo mostrou que em uma coorte de crianças com TEA, cerca de 34,5% foram expostas a antibioticoterapia extensa e repetidos tratamentos com antibióticos de amplo espectro (PARRACHO *et al.*, 2005).

Ademais, experimentos mostram que o propionato, um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) produzido por bactérias intestinais a partir da fermentação de fibras dietéticas, quando em excesso, é capaz de reproduzir os sintomas do TEA, por meio da produção de respostas neuroinflamatórias e alterações comportamentais. A literatura mostra que crianças no espectro autista possuem produção aumentada de AGCCs, evidenciada pela alteração da fermentação de fibras dietéticas e abundância de AGCCs em crianças com TEA quando comparadas a crianças sem TEA (WANG *et al.*, 2014).

Com relação aos avanços terapêuticos propiciados pela associação do TEA com o eixo cérebro-intestino, pode-se abordar o TMF. Estudos conduzidos com modelos roedores de TEA, nos quais há adição de bactérias simbióticas como a *Bacteroides fragilis* por meio do TMF, relatam alívio dos sintomas associados ao transtorno nesses espécimes (MANGIOLA, 2016). Em adição, um ensaio clínico foi conduzido com 18 pacientes consistindo no uso de antibioticoterapia, limpezas colônicas, supressores do ácido estomacal e transplante fecal mostrou resultados promissores. Após 2 anos do tratamento, melhoras significativas dos sintomas gastrointestinais e aqueles associados ao TEA, além do aumento de microrganismos como *Bifidobacterium* e *Prevotella*, foram evidenciados em todos os pacientes (ADAMS *et al.*, 2019).

Alimentação e Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é a condição neurodegenerativa progressiva mais comum dentre as demências. É observada principalmente em idosos e a incidência é maior em mulheres. Sua fisiopatologia é complexa e muitos de seus mecanismos e relações com outros sistemas do corpo ainda são desconhecidos. Nessa investigação, a microbiota intestinal se mostra tendo significativa influência na função cerebral e sua degeneração. Isso ocorre por meio de um aumento da permeabilidade intestinal e consequente ativação de células imunológicas por lipopolissacarídeos e amiloides bacterianos sintetizados pelo intestino (KEZIKA *et al.*, 2021). Essas células comprometem a integridade da barreira hematoencefálica, que promove neuroinflamação e perda neuronal, acarretando o desenvolvimento progressivo da DA (MEGUR *et al.*, 2020).

Os mecanismos que relacionam a microbiota intestinal e o cérebro ainda precisam ser elucidados. Entretanto, vários estudos indicam que as bactérias intestinais como *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* e *Bacillus* influenciam na síntese de aminoácidos e neurotransmissores, como a dopamina, butirato, histamina e serotonina que afetam a função cerebral. Uma vez que a microbiota de idosos tem menos bactérias, isso corrobora para a diminuição de butirato e consequente inflamação neural e perda cognitiva progressiva. Além disso, estudos revelaram a diminuição da diversidade microbiana dos indivíduos com DA quando comparados a grupo controle, sendo diminuídos de *Fusobacteriaceae*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bifidobacterium* e, ainda, níveis aumentados de *Bacteroidetes* (MEGUR *et al.*, 2020).

A neuroinflamação é desencadeada pelas células da microglia. Na DA, o principal ativador da microglia é o acúmulo de A β que levam

à liberação de fatores pró-inflamatórios. Os astrócitos também fazem parte do processo de neuroinflamação, e no cérebro de pacientes com DA percebeu-se alteração da morfologia, composição proteica e expressão gênica dessas células. Estudos demonstraram que a ausência de microbiota intestinal interfere nos perfis de mRNA microglial que fazem o reconhecimento de patógenos e a defesa do hospedeiro, afirmando a ideia de que a neuroinflamação tem relação com a microbiota do intestino (MEGUR *et al.*, 2020).

O uso de probióticos tem sido discutido como parte do tratamento da DA. Um estudo com 60 pacientes com DA foram divididos em dois grupos em que um deles recebeu leite enriquecido de probiótico durante semanas, enquanto o outro grupo recebeu leite puro.

O primeiro grupo apresentou melhora significativa no teste de mini-exame de estado mental, o que revelou efeito benéfico na função cognitiva e no estado metabólico desses pacientes, apesar de não haver eficácia na neuroinflamação (MEGUR *et al.*, 2020). Esses mecanismos ainda não estão elucidados, mas os estudos sugerem que a dose adequada de probióticos pode eliminar a deposição de amiloide no cérebro e auxiliar no tratamento da DA.

CONCLUSÃO

A investigação do eixo cérebro-intestino revela importante relação entre o sistema nervoso central e a absorção intestinal, que desempenha fundamental relevância na saúde neurológica. A partir dessa análise, conclui-se que a disbiose intestinal, causada principalmente por baixa qualidade alimentícia, é caracterizada por um

distúrbio na microbiota, sendo potencial causador de condições neurológicas, como depressão, ansiedade e doença de Alzheimer (CEDIEL *et al.*, 2024).

A associação entre neurônios, neurotransmissores, plexos submucoso e mioentérico do sistema nervoso entérico, absorção de nutrientes e microbiota intestinal influencia diretamente na saúde neurológica da população e ganha destaque quando se fala sobre alimentação adequada para uma boa saúde intestinal, e consequentemente, neuronal.

Devido ao imediatismo que analisamos na sociedade mundial atual, nos deparamos com uma alimentação baseada em ultraprocessados, alimentos com alto teor de gorduras saturadas, açúcares refinados, sódio e aditivos alimentares, que carecem de valor nutricional necessário para uma boa saúde intestinal. Percebe-se que a relação entre a alimentação, intestino e cérebro tem sido objeto de estudo em várias disciplinas, como neurociência, psicologia e nutrição, as quais revelam várias formas que a ingesta regular de comidas industrializadas pode afetar a função cerebral e o bem-estar mental (MOHAMMAD & SENOL, 2024).

Apesar de significativos avanços científicos sobre a correlação cérebro-intestino estudada nesse capítulo, vê-se a necessidade de ampliação dessa área, tendo em vista os altos impactos da alimentação, saúde intestinal e sistema nervoso na saúde e da população. Ao reconhecer e expandir essa área da neurociência, podemos melhorar a qualidade de vida da sociedade e, por consequência, reduzir distúrbios neurológicos causados pela disbiose intestinal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J. B. *et al.* Microbiota transplant therapy and autism: lessons for the clinic. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, v. 13, n. 11, p. 1033–1037, 2019. doi 10.1080/17474124.2019.1687293.

BASSAREO, Valentina; GAMBARANA, . Editorial: Food and its effect on the brain: From physiological to compulsive consumption. *Frontiers in Psychiatry*, vol. 10, n. APR, p. 1–3, 2019. doi 10.3389/fpsy.2019.00209.

BEILHARZ JE, Maniam J, Morris MJ. Short exposure to a high-fat, high-sugar or sugar-only diet impairs local but not object recognition memory in rats. *Brain Behav Immun*, 2014; 37: 134–141. doi: 10.1016/j.bbi.2013.11.016.

BOTTA, P. *et al.* An Amygdala Circuit Mediates Experience-Dependent Momentary Arrests during Exploration. *Cell*, v. 183, n. 3, p. 605–619.e22, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.023>.

CEDIEL, G. *et al.* The increasing trend in the consumption of ultra-processed food products is associated with a diet related to chronic diseases in Colombia Evidence from national nutrition surveys 2005 and 2015. *PLOS Global Public Health*, vol. 4, n. 1, p. e0001993, 2024. doi: 10.1371/journal.pgph.0001993.

CHEN, G. *et al.* Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. *BMJ Open*, v. 7, n. 9, p. e017086, 2017. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017086.

CURRAN, E. A. *et al.* Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 56, n. 5, p. 500–508, 2014. doi: 10.1111/jcpp.12351.

DEFILIPPIS, M. & WAGNER, K.D. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 46, n. 2, p. 18–41, 2016. PMID: 27738378.

ESHRAHGI, Rebecca S.; DETH, Richard C.; MITTAL, Rahul; *et al.* Early Disruption of the Microbiome Leading to Decreased Antioxidant Capacity and Epigenetic Changes: Implications for the Rise in Autism. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 12, 2018. doi: 10.3389/fncel.2018.00256.

FETTERLY, T.L. *et al.* Effects of junk-food on food-motivated behavior and nucleus accumbens glutamate plasticity; insights into the mechanism of calcium-permeable AMPA receptor recruitment. *Neuropharmacology*, vol. 242, 2024. doi: 10.1101/2023.05.16.540977.

GAN, L. *et al.* The Gut Microbiota May Affect Personality in Mongolian Gerbils. *Microorganisms*, v. 10, n. 5, 1 maio 2022. doi: 10.3390/microorganisms10051054.

GONDALIA, Shakuntla V.; PALOMBO, Enzo A.; KNOWLES, Simon R.; *et al.* Molecular Characterisation of Gastrointestinal Microbiota of Children With Autism (With and Without Gastrointestinal Dysfunction) and Their Neurotypical Siblings. *Autism Research*, v. 5, n. 6, p. 419–427, 2012. doi: 10.1002/aur.1253.

GONZÁLEZ, O. *et al.* Evolution of the Human Diet and Its Impact on Gut Microbiota, Immune Responses, and Brain Health. *Nutrients*, v. 13, p. 1–16, 2021. doi: 10.3390/nu13010196.

GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA, A. *et al.* The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* MDPI, 1 out. 2022. doi: 10.3390/ijms231911245.

HALL, John E. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2015. ISBN: 978-85-352-4980-4. Acesso em: 27 abril 2024.

HARTMANN, H. *et al.* Preliminary evidence for an association between intake of high-fat high-sugar diet, variations in peripheral dopamine precursor availability and dopamine-dependent cognition in humans. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 32, n. 12, p. 1–18, 2020. doi: 10.1111/jne.12917.

KESIKA P, SUGANTHY N, SIVAMARUTHI BS, CHAIYASUT C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's Disease. *Life Sci.* 2021 Jan 1; 264:118627. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118627.

LIU, L. *et al.* Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine, Elsevier*, 1 abr. 2023. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104527.

MANGIOLA, Francesca. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, n.1, p. 361, 2016. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.361.

MATSUZAKI, Hideo; IWATA, Keiko; MANABE, Takayuki; *et al.* Triggers for Autism: Genetic and Environmental Factors. *Journal of Central Nervous System Disease*, v. 4, p. JCNSD.S9058, 2012 doi: 10.4137/JCNSD.S9058.

METTA, Vinod, *et al.* “Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson’s Disease: Molecular Pathology and Implications of Gut Microbiome, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation”. *Journal of Neurology*, v. 269, n 3, mar. de 2022, p. 1154–63. doi: 10.1007/s00415-021-10567-w.

MITREA, Laura; NEMEŞ, Silvia Amalia; SZABO, Katalin; TELEKY, Bernadette Emőke; VODNAR, Dan Cristian. Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Frontiers in medicine*, vol. 9, no. march. p. 1–21, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.813204.

OGINSKY, Max F.; GOFORTH, Paulette B.; NOBILE, Cameron W.; LOPEZ-SANTIAGO, Luis F.; FERRARIO, Carrie R. Eating “Junk-Food” Produces Rapid and Long-Lasting Increases in NAc CP-AMPA Receptors: Implications for Enhanced Cue-Induced Motivation and Food Addiction. *Neuropsychopharmacology*, vol. 41, n. 13, p. 2977–2986, 2016. doi: 10.1038/npp.2016.111.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. DOS S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 14, n. 1, 13 jul. 2016. doi: 10.5102/ucs. v.14i1.3629.

PARRACHO, H. M. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of Medical Microbiology*, v. 54, n. 10, p. 987–991, 2005. doi: 10.1099/jmm.0.46101-0.

SENOL, E., MOHAMMAD, H. Current perspectives on brain circuits involved in food addiction-like behaviors. *J Neural Transm* 131, 475–485 (2024). doi: 10.1007/s00702-023-02732-4.

SPENCER, Sarah J.; KOROSI, Aniko; LAYÉ, Sophie; SHUKITT-HALE, Barbara; BARRIENTOS, Ruth M. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *npj Science of Food*, v. 1, n. 1, p. 1–7, 2017. doi: <https://doi.org/10.1038/s41538-017-0008-y>.

VALLEJO, Pamela. The increasing trend in the consumption of ultra-processed food products is associated with a diet related to chronic diseases in Colombi Evidence from national nutrition surveys 2005 and 2015. *PLOS Global Public Health*, v. 4, n. 1, p. e0001993, 2024. doi: 10.1371/journal.pgph.0001993.

WANG, Lv; CONLON, Michael Allan; CHRISTOPHERSEN, Claus Thagaard; *et al.* Gastrointestinal microbiota and metabolite biomarkers in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers in medicine*, v. 8, n. 3, p. 331–344, 2014. doi: 10.2217/bmm.14.12.

ZAHRA, J., FORD, T. and JODRELL, D. Cross-sectional survey of daily junk food consumption, irregular eating, mental and physical health and parenting style of British secondary school children. *Child Care Health Dev*, v. 40, p. 481-491, 2014. doi: 10.1111/cch.12068.

Capítulo 7

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTOS DAS DOENÇAS PERIFÉRICAS DO SISTEMA VESTIBULAR

Bernardo Garcia de Sousa Lima¹
Danilo Augusto de Sá amaro¹
Gabriela Matos Pardim¹
João Pedro de Aquino Moraes¹
João Pedro de Assis Batista¹
Maria Luísa Borges Abril¹
Noel Löwenthal Lopes Ferreira¹
Rodrigo Iglesias Coelho¹
Vandir Fonseca Junior¹
Wellington Peixoto de Almeida¹
José kawazoe Lazzoli²

1. *Discente - Medicina da Universidade Federal Fluminense.*
2. *Docente – Departamento de Morfologia da Universidade Federal Fluminense.*

Palavras-Chave: Sistema Vestibular; Tontura; Vertigem.

INTRODUÇÃO

Tontura costuma ser uma queixa comumente encontrada na prática médica. Ainda que simples, esse termo pode referir diferentes episódios vividos pelos pacientes, como vertigem, pré-síncope, desequilíbrio, e lista como sintoma de uma série de quadros clínicos diferentes (COLE & HONAKER, 2022; STRUPP *et al.*, 2020). De toda forma, a menção da tontura nos leva ao principal sistema relacionado a sua ocorrência: o Sistema Vestibular.

O Sistema Vestibular é composto por um complexo membranoso localizado no osso temporal formando cinco estruturas: três canais semicirculares, com suas respectivas ampolas, e dois espaços chamados de Sáculo e Utrículo. Nele são encontradas estruturas formadas por células ciliadas banhadas pela Endolinfa, um líquido rico em íons K⁺ que preenche internamente todo Sistema Vestibular. Como resultado do movimento da Endolinfa e das células ciliadas, esse sistema exerce a função de detectar a localização e movimentação da cabeça no espaço, enviando essas informações para o córtex através do nervo vestibulococlear (STRUPP *et al.*, 2020).

Doenças periféricas como Vertigem Posicional Paroxística Benigna (VPPB), Síndrome de Meniere e Neurite Vestibular - que envolvem o Sistema Vestibular se apresentam de forma muito semelhante na clínica, sendo necessária a coleta de uma boa história do paciente e a realização de um bom exame físico (STRUPP *et al.*, 2020). Nesse contexto, existem manobras e procedimentos que auxiliam tanto no diagnóstico quanto no tratamento de cada uma dessas doenças (STRUPP *et al.*, 2020). Dessa forma, o conhecimento mais abrangente sobre cada doença se torna fundamental para a definição acertada de diagnóstico e conduta.

O presente estudo visa uma breve revisão da literatura sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento das principais doenças periféricas do Sistema Vestibular.

MÉTODO

O presente trabalho constitui uma revisão sistemática realizada em abril de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: "vertigo" AND "diagnosis" AND "treatment" AND ("benign paroxysmal positional vertigo" OR "Meniere's disease" OR "Vestibular neuritis"). Desta busca foram encontrados 576 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, metanálise e revisões sistemáticas, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Vertigem Posicional Paroxística Benigna, Doença de Meniere e Neurite Vestibular, suas fisiopatologias, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As vestibulopatias periféricas são decorrentes de comprometimentos do sistema vestibular que estejam compreendidos entre órgão vestibular até a sua entrada no tronco encefálico.

Não estão inclusos os núcleos vestibulares no assoalho do IV ventrículo, que fazem parte do sistema vestibular central (KINGMA & VAN DE BERG, 2016). Um sintoma típico de muitas vestibulopatias periféricas é a vertigem, que se caracteriza pela sensação de movimento giratório, sendo, em geral, mais comum no sistema vestibular periférico que no central. A vertigem periférica pode ser agravada com o fechamento dos olhos, o que não ocorre na central, e ambas podem ser desencadeadas ou agravadas com alterações da posição da cabeça (COLE & HONAKER, 2022).

Vertigem posicional paroxística benigna (VPPB)

Caracteriza-se, principalmente, pela sensação de vertigem de curta duração causada por uma movimentação da cabeça durante ações rotineiras, como se levantar e se deitar (COLE & HONAKER, 2022).

1. Fisiopatologia

O sistema vestibular evoluiu para detectar acelerações angulares (lineares e rotacionais). A sintomatologia da VPPB é consequência de uma sinalização anormal de canal semicircular, criando uma sensação ilusória de movimentação (ARGAET *et al.*, 2019). Existem duas hipóteses principais para explicar a fisiopatologia da dinâmica de endolinfa na VPPB, canalitíase e cupulolitíase (STRUPP *et al.*, 2020).

No modelo de cupulolitíase, ocorre aderência de cristais de carbonato de cálcio na cúpula das células ciliadas dos canais semicirculares. Esses cristais, que compõem a membrana otoconia, são mais densos que a endolinfa e facilitam a detecção de gravidade e acelerações lineares nos órgãos otolíticos (sáculo e utrículo). Dessa forma, a aderência desses materiais a cúpula acaba por atrapalhar o funcionamento dos canais semicirculares gerando sinais confusos. Esse modelo é sugerido como mecanismo da

forma mais crônica de VPPB (STRUPP *et al.*, 2020).

No modelo da canalitíase, ocorre deslocamento de cristais para os canais semicirculares com alteração da dinâmica endolinfática. A hipótese mais aceita é que isso ocorra a partir de uma degeneração de mácula utricular. Esse é o subtipo mais comum (ARGAET *et al.*, 2019).

Outras causas para VPPB podem ser traumas identificáveis para um deslocamento de otoconia, como cirurgias no sistema vestibular, traumas cranianos ou qualquer outro trauma mecânico que atinja o ouvido interno. Também pode ocorrer a partir de outros distúrbios que causam danos à membrana otolítica, como Doença de Meniere (COLE & HONAKER, 2022).

2. Diagnóstico

No exame físico devem ser realizadas as manobras diagnósticas. Essas têm como objetivo posicionar e testar o funcionamento dos semicírculos para identificar a manobra de tratamento mais adequada (STRUPP *et al.*, 2020).

Manobra de Dix-Hallpike: O paciente sentado tem sua cabeça colocada a 45° para o lado que se deseja testar. Em seguida, o paciente é deitado em posição supina com o ouvido em teste para baixo em 30°. Deve-se observar o nistagmo provocado. Se houver movimentação ocular de cima para baixo em direção ao ouvido testado, o canal semicircular anterior está implicado. No entanto, caso os movimentos ocorram de baixo para cima, é indicativo de que o canal semicircular posterior está afetado (COLE & HONAKER, 2022).

Manobra de Pagnini-McClure: Se na manobra de Dix-Hallpike não houver nistagmo, deve-se considerar a possibilidade de VPPB no canal horizontal (ou lateral) com a aplicação dessa manobra. Em posição supina, o paciente tem sua cabeça rotada em 90°. O nistagmo provocado é caracterizado. Em seguida, a cabeça é

rotacionada em 90° contralaterais. O lado afetado é determinado pela intensidade e direção dos movimentos oculares, uma vez que nessa manobra existe nistagmo nos dois lados. O nistagmo que ocorre em direção ao solo é chamado de Geotrópico, enquanto o que ocorre em direção ao teto é chamado de Apogeotrópico

(ZUMA *et al.*, 2020). A partir da caracterização da direção do nistagmo, bem como do lado em que ocorre em maior intensidade, podemos caracterizar melhor a lateralidade e a provável fisiopatologia (**Quadro7.1**) aplicando, posteriormente, a manobra de tratamento adequada.

Quadro 7.1 Nistagmo característico associado a VPPB do canal horizontal

	Apogeotrópico	Geotrópico
Mais intenso em lado esquerdo	Cupololitíase direita	Canalitíase esquerda
Mais intenso em lado direito	Cupololitíase esquerda	Canalitíase direita

Fonte: Adaptado de YOU *et al.*, 2018.

3. Tratamento

Não cirúrgico: Na maioria dos casos, VPPB pode ser tratada de maneira satisfatória por meios não invasivos com a utilização de manobras de tratamento (RODRIGUES *et al.*, 2017). O objetivo dessas técnicas é movimentar o material proveniente das membranas otoconia de maneira conveniente dentro dos canais semi-circulares, com o auxílio da gravidade, a fim de voltar esses resíduos ao utrículo, contornando os sintomas (COLE & HONAKER, 2022).

Em caso de VPPB identificada no canal posterior (manobra de Dix-Hallpike) é aplicada a técnica *Particle Repositioning Maneuver* (PRM) ou manobra de Epley. Quando aplicada corretamente, ocorre remissão dos sintomas em 95% dos casos (STRUPP *et al.*, 2020). O paciente é sentado, a cabeça é girada para o lado afetado. Após ser colocado em posição supina, a cabeça do paciente é pendurada para fora da maca. Em caso de impossibilidade de extensão do pescoço, é necessária uma maca que permita que o paciente seja colocado em posição de Trendelenburg. Esse arranjo é mantido de 1 a 2 minutos enquanto se observa o nistagmo diminuir. Então, a cabeça é girada suavemente para

uma posição espelhada contralateral. Em seguida, o paciente é girado até estar com o ouvido não afetado virado para o chão. Assim que existe a diminuição dos movimentos oculares, o paciente é novamente sentado. Em caso de manobra bem-sucedida, não serão observados nistagmo e vertigem ao sentar o paciente (COLE & HONAKER, 2022).

Para VPPB no canal horizontal identificado pela manobra de Pagnini-McClure, existem duas manobras que podem ser aplicadas (STRUPP *et al.*, 2020). Quando é detectado nistagmo geotrópico (fase rápida em direção ao chão), a manobra conhecida como Rolagem de Barril ou Manobra de Lempert pode ser aplicada. O paciente é colocado em posição supina com a cabeça virada para o lado afetado. Em seguida, o corpo e cabeça são girados em passos de 90° mantidos por 1 minuto, até um giro completo de 360° Então, o paciente é levantado para avaliar se houve melhora (COLE & HONAKER, 2022). Também pode ser aplicada a manobra de Gufoni (STRUPP *et al.*, 2020). Nesta, o paciente sentado é posicionado deitado de lado (não afetado em casos geotrópicos e afetado em casos apogeográficos). Após 2 minutos, a cabeça é girada 45° em direção ao solo.

Com mais 2 minutos, o paciente é retornado à posição sentada. Essa manobra demonstra-se muito eficaz na redução dos sintomas e queixas desses pacientes com cerca de 92% de taxa de sucesso, seja no emprego da manobra de Gufoni original ou modificada (RODRIGUES *et al.*, 2017).

Cirúrgicos: As manobras de tratamento são de fácil aplicação e escassos efeitos colaterais (KINGMA & VAN DE BERG, 2016). Por isso, apesar das recorrências após manobras bem-sucedidas serem comuns, os tratamentos cirúrgicos são recomendados apenas em casos mais extremos, com número grande de recorrências fortes.

Em casos refratários de VPPB, pode-se indicar o procedimento de neurectomia do nervo singular, que consiste na realização de um acesso através do meato acústico ou pela região auricular posterior, para localização e secção do Nervo Singular (VOLKENSTEIN & DAZERT., 2017). Dessa forma, apresenta-se como uma cirurgia tecnicamente difícil com risco significativo de perda auditiva, no entanto com taxa de sucesso na eliminação completa dos sintomas em 75 a 90% dos casos (VOLKENSTEIN & DAZERT., 2017).

A Oclusão do canal semicircular posterior consiste na oclusão trans mastoide do canal semicircular posterior afetado, uma técnica considerada facilmente reproduzível e com bons resultados (VOLKENSTEIN & DAZERT., 2017). Apesar disso, existe risco de perda permanente de audição e desequilíbrio (ARGAET *et al.*, 2019). Por isso, alguns autores recomendam que seja feita em casos graves e intratáveis de VPPB após 12 meses de tratamento com manobras de reposicionamento (VOLKENSTEIN & DAZERT., 2017).

Doença/Síndrome de Meniere: Caracterizada por ataques espontâneos que podem in-

cluir vertigem, perda de audição neurosensorial, plenitude auricular e zumbido (KINGMA & VAN DE BERG, 2016).

1. Fisiopatologia

A hipótese mais aceita para a origem da Doença de Menière é a ocorrência de hidropsia endolinfática. No entanto, alguns estudos demonstram a ocorrência desse achado histopatológico na região sacular em 10% dos pacientes saudáveis e 40% dos pacientes com perda auditiva neurosensorial > 45dB, mas sem sintomas vestibulares, o que torna a hipótese ainda um pouco controversa para alguns autores (MAGNAN *et al.*, 2018; STRUPP *et al.*, 2020). A hidropsia, que se trata do aumento no volume de endolinfa do Sistema Vestibular, que pode ser ocasionada por diversas etiologias (e.g. idiopática, em decorrência de processos inflamatórios como infecção viral ou auto inflamatório, fatores genéticos e fatores autoimunes) (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022).

2. Diagnóstico

A doença de Meniere é caracterizada por ao menos dois episódios de perda auditiva flutuante em baixas e médias frequências acompanhada de plenitude auricular e zumbidos (MAGNAN *et al.*, 2018). Os sintomas costumam ter duração de 20 minutos.

3. Tratamento

O tratamento da doença de Meniere envolve diversos tipos de abordagem, como mudanças de estilo de vida, tratamento de doenças crônicas, tratamento farmacológico e cirurgia. É recomendada uma abordagem individualizada, buscando compreender melhor cada caso e selecionar a melhor abordagem para cada paciente (MOHSENI-DARGAH *et al.*, 2023; KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022).

Não cirúrgico: O tratamento preventivo de primeira linha para a doença de Meniere con-

siste no manejo de condições crônicas adjacentes além de mudanças de estilo de vida, principalmente na dieta, com diminuição da ingestão de cafeína, dieta hipossódica e aumento da ingestão de água (MAGNAN *et al.*, 2018). No tratamento farmacológico, a betaistina se mostrou como uma boa opção para a prevenção de crises da doença se utilizada por 3 a 6 meses em doses de 48 mg duas vezes ao dia ou em doses de 144 mg (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022; MAGNAN *et al.*, 2018; STRUPP *et al.*, 2020). Diuréticos como clortalidona, acetazolamida e hidroclorotiazida também podem ser considerados na terapêutica para prevenção das crises e são comumente empregados, porém, alguns estudos demonstraram níveis baixos de evidência para esse grupo de fármacos (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022; MAGNAN *et al.*, 2018).

Procedimentos: Uma vez que existe a hipótese de reação autoimune no sistema vestibular, uma alternativa é a injeção de dexametasona diretamente no saco endolinfático (MAGNAN *et al.*, 2018). Outro composto utilizado é a gentamicina (MAGNAN *et al.*, 2018; STRUPP *et al.*, 2020). Esse antibiótico possui efeito vestibulo tóxico e causa apoptose de células vestibulares do tipo 1 e neuroepitélio (MAGNAN *et al.*, 2018). Apesar de oferecer risco de perda auditiva em cerca de 20% dos casos (STRUPP *et al.*, 2020), esse tratamento tem alta eficácia no controle da vertigem. A utilização de gentamicina também é limitada nos pacientes com sintomas bilaterais, o que ocorre em cerca de 45% (STRUPP *et al.*, 2020).

Cirurgias: O tratamento cirúrgico é feito em casos refratários e apresentam bons resultados (MAGNAN *et al.*, 2018).

A Labirintectomia é a técnica mais antiga e hoje indicada para pacientes idosos quando existe perda bilateral auditiva (MAGNAN *et al.*, 2018). Esse método cirúrgico pode ser associado com implante coclear, melhorando os

episódios de vertigem e audição (MAGNAN *et al.*, 2018; STRUPP *et al.*, 2020). A neurectomia vestibular, poupando o nervo coclear, é a técnica mais eficiente nos casos de Doença de Meniere incapacitante (MAGNAN *et al.*, 2018).

A cirurgia de saco endolinfático foi proposta em 1927, mas carece de evidências em estudos randomizados (MAGNAN *et al.*, 2018).

Neurite Vestibular: Caracterizada por sintomas que incluem vertigem, náusea e desequilíbrio, a neurite vestibular consiste em um quadro inflamatório que usualmente acomete porções do VIII nervo craniano, estando associada, em boa parte dos casos com uma infecção viral em curso ou previa (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022).

1. Fisiopatologia

A fisiopatologia da Neurite Vestibular ainda não possui causa totalmente esclarecida (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022). As principais hipóteses sugerem uma infecção seletiva da porção vestibular do Nervo Vestibulococlear (VIII) (por vírus como herpes simplex, adenovírus, vírus influenza, citomegalovírus, dentre outros) e lesões microvasculares de razões autoimunes com isquemia, com algumas pesquisas sugerindo também processos imunomediados como possível etiologia (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022). Como resultado desses processos inflamatórios, a informação em relação a orientação e posicionamento da cabeça é transmitida de maneira inadequada ao cérebro, gerando os sintomas de tontura e vertigem (SUN *et al.*, 2022).

2. Diagnóstico

A Neurite Vestibular é caracterizada por vertigem giratória de início abrupto com duração de ao menos 24 horas (STRUPP *et al.*, 2020). O pico costuma acontecer em até 48 horas e pode durar vários dias (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022).

Outros sintomas incluem prejuízo em equilíbrio e marcha, náuseas e vômitos (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022; STRUPP *et al.*, 2020). Ocorre piora com a movimentação da cabeça (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022). O nistagmo observado é espontâneo, torcional e com fase rápida em direção ao lado não afetado e pode ser suprimido com a fixação do olhar (STRUPP *et al.*, 2020). O teste de impulso cefálico apresenta disfunção unilateral (STRUPP *et al.*, 2020).

A preocupação inicial é afastar vertigem de origem central (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022; STRUPP *et al.*, 2020). Nesse caso, o teste de impulso cefálico é normal (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022). Pode ser observado nistagmo com mudança direcional e desvio de inclinação no exame ocular (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022). O principal diagnóstico diferencial é o infarto de cerebelo ou tronco cerebral (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022; STRUPP *et al.*, 2020).

3. Tratamento

Em caso de diagnóstico positivo, utilizam-se fármacos para tratar os sintomas durante a fase aguda (como escopolamina e dimenidrinato) (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022). A monoterapia com esteroides também se mostrou uma possibilidade, com relatos demonstrando melhora dos sintomas com uso de Prednisona, mas sem mudança no prognóstico a longo prazo (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022). Após o abrandamento da inflamação nos nervos afetados, a função vestibular é restabe-

lecida (SUN *et al.*, 2022). A reabilitação vestibular é recomendada e se demonstrou efetiva no desenvolvimento de compensação central para distúrbios de equilíbrio e reflexos visuais (KOUKOULITHRAS *et al.*, 2022). Alguns estudos demonstram efetividade na associação de Mecobalamina à reabilitação vestibular, no entanto ainda são necessários novos estudos para melhor estabelecimento das evidências desse tratamento (SUN *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Percebe-se, pois, que os diversos quadros clínicos das doenças periféricas do sistema vestibular podem se confundir e assemelhar, tanto na descrição dos sintomas por parte do paciente quanto nos sinais observados pelo examinador.

Manobras como as de Pagnini-McClure e Dix-Hallpike, demonstradas neste trabalho, possibilitam ao profissional da saúde uma melhor avaliação clínica e raciocínio diferencial no momento do atendimento. Dessa forma é possível melhor caracterização e identificação da doença específica bem como estipulação da conduta mais adequada, que pode, a exemplo das manobras de Epley e Gufoni, ser empregada ainda no contexto ambulatorial, com alívio imediato dos sintomas (STRUPP *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a atualização do conhecimento acerca da fisiopatologia, métodos diagnósticos e tratamento das principais síndromes apresentadas neste trabalho é de suma importância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARGAET E.C, *et al.* Benign positional vertigo, its diagnosis, treatment and mimics. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2019 Apr 6; 4:97-111. doi: 10.1016/j.cnp.2019.03.001.
- COLE S.R., Honaker J.A. Benign paroxysmal positional vertigo: Effective diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2022 Nov 1;89(11):653-662. doi: 10.3949/ccjm.89a.21057.
- KINGMA H., van de Berg R. Anatomy, physiology, and physics of the peripheral vestibular system. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016; 137:1-16. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00001-7.
- KOUKOULITHRAS I, *et al.* A Holistic Approach to a Dizzy Patient: A Practical Update. *Cureus Journal of Medical Science*. 2022 Aug 4;14(8):e27681. doi: 10.7759/cureus.27681.
- MAGNAN J, *et al.* European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2018 Aug;14(2):317-321. doi: 10.5152/iao.2018.140818.
- MOHSENI-DARGAH M, *et al.* Meniere's disease: Pathogenesis, treatments, and emerging approaches for an idiopathic bioenvironmental disorder. *Environmental Research*. 2023 Dec 1;238(Pt 1):116972. doi: 10.1016/j.envres.2023.116972. Epub 2023 Aug 28.
- RODRIGUES D.L, *et al.* Physical Therapy for Posterior and Horizontal Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo: Long-term Effect and Recurrence: A Systematic Review. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2018 Oct;22(4):455-459. doi: 10.1055/s-0037-1604345. Epub 2017 Aug 28.
- STRUP M, *et al.* Vestibular Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020 Apr 24;117(17):300-310. doi: 10.3238/arztebl.2020.0300.
- SUN X, *et al.* Efficacy and safety of mecobalamin combined with vestibular rehabilitation training for acute vestibular neuritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2022 Feb;11(2):480-489. doi: 10.21037/apm-21-3171.
- VOLKENSTEIN S., Dazert S. Recent surgical options for vestibular vertigo. *German Medical Science Current Topics in Otorhinolaryngology*. 2017 Dec 18;16: Doc01. doi: 10.3205/cto000140.
- YOU P, *et al.* Benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018 Dec 14;4(1):116-123. doi: 10.1002/lio2.230.
- ZUMA E., Maia F, *et al.* Management of Lateral Semicircular Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Frontiers in Neurology*. 2020 Sep 15; 11:1040. doi: 10.3389/fneur.2020.01040.

Capítulo 8

NEUROCIRURGIA FUNCIONAL

Aline Rabelo Rodrigues¹
Andressa Gomes Pereira²
Lia Mayra Miranda Santos³
Ingrid Louregian Martins⁴
Pedro Lucas Bessa Dos Reis⁵
Laura Felix Meyer⁶
Larissa Crystine Fernandes Silva Buzzatto⁶
Zainnab Jaafar³
Tayná Martins Paris¹
Sillas Bezerra Da Silva⁷
Vitor Porfirio Correia⁵
José Mario De Souza Lessa⁸
Malu Gomes De Barros Thorp⁸
Ricardo Santos De Oliveira⁹
Mátheus Fernando Manzolli Ballesterio¹⁰

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade Federal de Jataí
2. Discente – Curso de Medicina da Universidade de Itaúna
3. Discente – Curso de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi
4. Discente – Curso de Medicina da Universidade de Rio Verde - campus Goiânia
5. Discente – Curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
6. Discente – Curso de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia
7. Discente – Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho
8. Discente – Curso de Medicina do Centro Universitário de Maceió
9. Docente-Curso de medicina da Universidade de São Paulo
10. Docente-Curso de medicina da Universidade Federal de São Carlos.

Palavras-Chave: Rizotomia; Cordotomia, Medula.

INTRODUÇÃO

A neurocirurgia funcional representa um campo em constante evolução na Medicina contemporânea, que visa intervir nos mecanismos neurofisiológicos subjacentes a uma variedade de condições neurológicas incapacitantes, e foca na modulação direta de circuitos neurais específicos, utilizando uma variedade de técnicas cirúrgicas e procedimentos minimamente invasivos (CALAZANS *et al.*, 2004; JÚNIOR *et al.*, 2004). Dentro deste espectro, as cordotomias cervicais, mielotomias e rizotomias emergem como intervenções na abordagem da dor crônica intratável, as quais visam interromper seletivamente as vias de transmissão da dor na medula espinhal ou nas raízes nervosas, oferecendo alívio significativo e melhora da qualidade de vida para pacientes que enfrentam um sofrimento constante e incapacitante (FERREIRA *et al.*, 2014).

A cordotomia cervical é um procedimento neurocirúrgico delicado e altamente especializado, o qual visa aliviar a dor intratável e debilitante de origem cervical ou torácica, frequentemente associada a condições neurológicas graves, como câncer avançado, neuropatias crônicas e lesões medulares traumáticas. Esta abordagem cirúrgica envolve a interrupção seletiva das vias de transmissão da dor na medula espinhal, buscando mitigar ou abolir a percepção dolorosa em áreas específicas, sendo uma opção terapêutica valiosa para aqueles que não respondem a tratamentos conservadores (TEIXEIRA *et al.*, 2016).

Por outro lado, a mielotomia envolve a realização de incisões na medula espinhal em níveis específicos, com o objetivo de interromper a transmissão de sinais de dor. Esta intervenção é frequentemente empregada no tratamento da dor lombar ou sacral associada a condições

como síndrome pós-laminectomia, radiculopatia e neuropatias periféricas, assim como para dor oncológica de origem visceral (TEIXEIRA *et al.*, 2016; FRANCISCO *et al.*, 2006). Além disso, há uma modalidade percutânea, a rizotomia, a qual se concentra na interrupção de raízes nervosas que transmitem sinais de dor para a medula espinhal e proporciona alívio focal da dor, preservando a função neurológica essencial. Este procedimento é frequentemente considerado para pacientes com dor neuropática refratária a outras formas de tratamento, oferecendo uma opção terapêutica minimamente invasiva e altamente direcionada (TODA *et al.*, 2008).

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é uma abordagem descritiva de cada uma das neurocirurgias funcionais, expondo criteriosamente como, em quais condições e por que realizá-las em cada paciente. Também, é posto as vantagens e os riscos dessa terapêutica no manejo da dor crônica e/ou refratária.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura no tema de neurocirurgia funcional priorizando os estudos de Francisco *et al.* (2006), Bellini & Barbieri (2016), e Berger *et al.*, (2021). A coleta de dados incluirá informações sobre técnicas cirúrgicas, critérios de inclusão/exclusão e desfechos clínicos. Serão abordados mais aprofundadamente os temas de Cordotomia cervical, Mielotomia, Rizotomia.

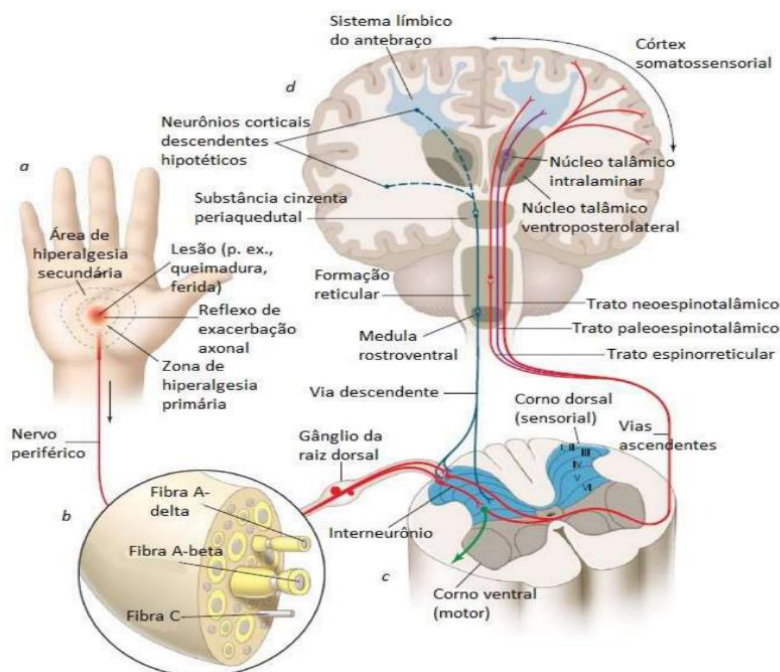
Cordotomia cervical

A cordotomia realizada no trato espinotalâmico lateral afeta as fibras responsáveis pela percepção da dor e da temperatura, uma vez que essas vias compartilham trajetos, ao contrário das sensações táteis que seguem caminhos distintos. As poucas fibras espinotalâmicas que

alcançam o tálamo se dirige ao núcleo ventral posterolateral de forma ipsilateral e bilateral, além dos núcleos intralaminares. Esses núcleos desempenham um papel crucial na discriminação da dor e na experiência emocional associada ao sofrimento causado pela dor (SIQUEIRA *et al.*, 2016; RAJA *et al.*, 2020).

Para técnica operatória, é crucial recordar a anatomia macroscópica da medula, cuja secção transversal pode apresentar uma forma ovalada ou circular, dependendo da região. Entre C1 e C2, o diâmetro anteroposterior pode variar de 7 a 14 mm, enquanto o diâmetro transversal varia de 9 a 14 mm (SIQUEIRA *et al.*, 2016 ; RAJA *et al.*, 2020). **Imagem 8.1.**

Imagem 8.1 Anatomia macroscópica da medula



Fonte: Fonte: Adaptado de Raja SN *et al.*, Pain, 2020, 161(9), 1976-1982.

A cordotomia cervical percutânea orientada com radioscopia

Requer uma orientação prévia do paciente sobre o procedimento e sua cooperação ao relatar sensações evocadas e realizar movimentos motores durante a intervenção. Isso é essencial para evitar complicações e garantir a eficácia do método. O procedimento é realizado com anestesia regional, com o paciente desperto e monitorizado, posicionado em decúbito dorsal horizontal, e a cabeça imobilizada para fixar a medula espinhal contra a face anterior do canal raquidiano.

Uma agulha é inserida caudalmente ao processo mastóide, e um eletrodo é introduzido no quadrante anterolateral, onde são avaliadas a impedância, resistência e a resposta à dor do paciente. A estimulação elétrica é utilizada tanto para localizar o trato espinotalâmico, evocando contrações musculares cervicais ipsilaterais, quanto provocar a lesão em si. Como consequência, pode ocorrer redução da movimentação ou expansão temporária do hemitórax ipsilateral e paresia do membro inferior ipsilateral (SIQUEIRA *et al.*, 2016).

Cordotomia cervical anterolateral percutânea transdiscal.

Essa modalidade é realizada com o paciente em decúbito dorsal horizontal, apresentando o pescoço ligeiramente estendido para repousar a medula contra a face posterior do canal raquidiano. Durante o procedimento, uma agulha é inserida, sob anestesia local, entre a artéria carótida e a traqueia, deslocando-se até ser bloqueada pelo anel fibroso posterior e pelo ligamento longitudinal posterior. Um eletrodo é então introduzido até tocar a pia-máter e penetrar na superfície hemimedular oposta à região da dor, para provocar a lesão (SIQUEIRA *et al.*, 2016).

Mielotomias

Alguns autores consideram cordotomia como sinônimo de mielotomia, no entanto, a maioria reserva este termo para lesões em fibras ascendentes na coluna posterior ou da própria medula.

O trato espinotalâmico, responsável por levar informações de dor e temperatura, ascende e cruza no sentido ântero-lateral, enquanto o fascículo grácil e cuneiforme, vias responsáveis pela sensibilidade tátil, seguem na porção pos-

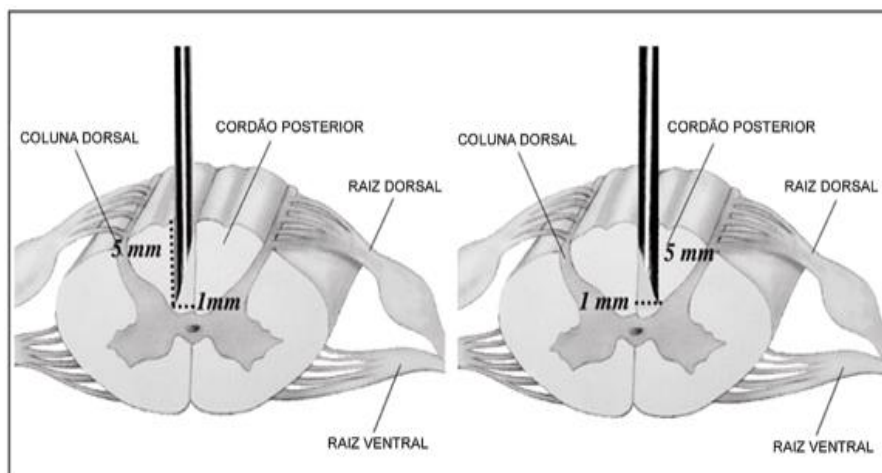
terior (NAUTA *et al.*, 1997). Entretanto, estudos recentes localizaram na linha média da coluna dorsal a presença de uma nova via de dor visceral, tornando-se alvo da mielotomia, um procedimento ablativo realizado para interromper vias dolorosas (FRANCISCO *et al.*, 2006).

O propósito da mielotomia da linha média tem sido majoritariamente eliminar as fibras cruzadas do trato espinotalâmico na comissura anterior da substância branca, porém, a diminuição bem-sucedida da dor a curto e médio prazo com a mielotomia puntiforme da linha média em diversos relatos de caso apoia a ideia de que existe uma via de dor visceral na coluna em humanos, o que, por sua vez, sugere que sua interrupção pode fornecer uma maneira eficaz de aliviar a dor (NAUTA *et al.*, 1997).

Técnica de Mielotomia

Procedimento usado para dor neuropática, e em refratariedade medicamentosa, usa-se a interrupção da via nociceptiva em qualquer nível do sistema nervoso periférico, sendo por meio percutâneo ou a céu aberto. A mielotomia extralemniscal é indicada para dor oncológica e mielopatias (JÚNIOR *et al.*, 2016).

Imagem 8.2 Esquema ilustrativo do procedimento cirúrgico mostrando o local e profundidade da introdução da agulha na medula e sua relação com a linha média



Fonte: Fonte: Adaptado de JÚNIOR *et al.*, 2016.

Quando é feita a mielotomia

A mielotomia é geralmente indicada em última instância ou em casos extremos. No tratamento da dor abdominal ou pélvica de origem neoplásica a mielotomia é recomendada se o tratamento com opióides for refratário ou se houver contraindicação dos mesmos, nesses casos, a intervenção é feita após esgotarem todas as opções não invasivas (FRANCISCO *et al.* 2006).

Para o tratamento da dor pélvica persistente, dor lancinante, dor aguda sem localização específica e/ou câibras durante a evacuação o tratamento inicial é com uso de morfina. No entanto, nos casos em que a dor abdominal permanecer intensa e é classificada como 10 na Escala Visual Analógica (VAS), mesmo após o uso de opioides, é aconselhável considerar a mielotomia alta como uma opção potencial de tratamento (BECKER *et al.*, 1999). Notavelmente, a mielotomia mostrou-se promissora na resolução da dor intrapélvica residual associada ao câncer do colo uterino (NAUTA *et al.*, 1997). A mielotomia comensal da linha média, procedimento cirúrgico realizado nos casos em que os pacientes sentem dor que se estende às regiões meso e epigástrica, bem como desconforto hipogástrico, visa interromper a interseção das fibras nervosas originárias do trato espinotalâmico localizado na seção anterior da comissura branca. Consequentemente, essa intervenção efetivamente erradica a percepção da dor (BECKER *et al.*, 1999). A manifestação clínica comumente observada resultante de danos nos neurônios motores superiores é caracterizada pela presença de espasticidade. Uma das intervenções terapêuticas recomendadas para essa condição específica envolve a execução de um procedimento conhecido como mielotomia longitudinal (TEIXEIRA *et al.*, 2004). Esse procedimento envolve a execução cuidadosa de uma incisão longitudinal na substância cinzenta da

medula espinhal, com o objetivo específico de cortar a conexão entre os cornos anterior e posterior (**Figura 8.2**). Vale ressaltar que essa abordagem pode ser executada utilizando duas técnicas diferentes, a saber, a utilização de radiofrequência ou bisturi. Em uma proporção significativa dos casos, aproximadamente 60%, essa abordagem demonstrou sua eficácia (TEIXEIRA *et al.*, 2004).

No entanto, é importante ressaltar que essa abordagem terapêutica específica é indicada exclusivamente para indivíduos com paraplegia que também apresentam disfunção completa do esfíncter e dos órgãos sexuais (TEIXEIRA *et al.*, 2004).

Rizotomia

A rizotomia é um procedimento neurocirúrgico que envolve a secção ou ablação de uma raiz nervosa para aliviar a dor crônica. É geralmente realizada em pacientes com dor neuropática refratária, que não respondem a tratamentos conservadores. As principais indicações de rizotomia são:

1. Falha no tratamento adequado da dor por outros meios. Outras opções de tratamento devem ser avaliadas antes de se optar por uma rizotomia, como analgésicos, fisioterapia e bloqueios nervosos, porém, quando há ineficácia desses métodos em suprimir a dor e proporcionar o alívio adequado ao paciente, a rizotomia é indicada.

2. A rizotomia é comumente indicada em casos de neuralgia do trigêmeo, uma condição caracterizada pela inflamação do V par de nervos cranianos que cursa com intensos episódios e dor facial de difícil controle por meios conservadores.

3. A rizotomia lombar é indicada também em casos de dor lombar crônica de grande intensidade ou incapacitante, que causa prejuízo

às atividades cotidianas do paciente e não foi suprimida por outros meios.

4. Na neuralgia pós-herpética, a rizotomia também pode ser realizada. Em alguns pacientes, mesmo após o desaparecimento das lesões herpéticas, a dor de forte intensidade característica da Herpes Zóster continua sendo necessária ação de controle de dor, como a rizotomia.

5. Na síndrome de dor regional complexa, a realização de rizotomia também é benéfica. Devido a pouca elucidação sobre a fisiopatologia dessa doença, seu controle é difícil e conta com poucas medidas farmacológicas e não-farmacológicas eficazes. Com isso, a rizotomia é um dos procedimentos com maior taxa de sucesso na supressão da dor desta síndrome.

A rizotomia pode ser realizada em distintas raízes nervosas pelo sistema nervoso, dessa forma, a depender da origem da raiz a ser abordada, uma técnica distinta é usada. Os tipos mais comuns de rizotomia são: **Rizotomia do trigêmeo**, secção ou ablação de fibras sensoriais do nervo trigêmeo para aliviar a dor facial; **Rizotomia dorsal** da raiz ganglionar, visa interromper as vias de transmissão da dor na medula espinhal, muito utilizada no tratamento de lombalgias complicadas ou dores em membros inferiores e **Rizotomia simpática**, tem por objetivo interromper os sinais de dor transmitidos pelas vias simpáticas.

O procedimento de realização de rizotomia também é variável, de acordo com o objetivo do procedimento e região a ser abordada. As formas mais comuns de se realizar a rizotomia são a abordagem cirúrgica e a abordagem percutânea por radiofrequência, uma técnica minimamente invasiva e atualmente a mais utilizada. Um outro tipo de rizotomia é a química, realizada através da injeção de glicerina/glicerol na raiz do nervo afetado. Cabe ressaltar que a rizo-

tomia não é indicada no tratamento da dor musculoesquelética e sim da dor paroxística ou decorrente de neoplasias em áreas restritas do corpo, especialmente as localizadas na face, crânio, região cervical, torácica e perineal.

Os riscos e efeitos colaterais são raros e baseiam-se no tipo de procedimento e nos nervos que foram seccionados. Na rizotomia por glicerina/glicerol, os principais são: náuseas, vômitos, infecção, sangramento, alterações sensoriais e complicações da anestesia.

A rizotomia por radiofrequência tem maior probabilidade de causar alterações sensitivas, além de também pode causar fraqueza, tontura, calafrios, febre, inchaço, vermelhidão e drenagem no local da injeção. As complicações podem incluir: dormência e parestesias no local de distribuição do nervo, meningite, deformidades da coluna vertebral e dificuldade de mastigação, neste último caso, se o procedimento for realizado no nervo trigêmeo.

CONCLUSÃO

O manejo da dor é um dos pontos-chaves para um planejamento terapêutico eficaz e humanizado. Diante disso, dentre as alternativas disponíveis no leque de opções clínicas, há as intervenções neurocirúrgicas propostas pela neurocirurgia funcional, como as cordotomias cervicais, mielotomias e rizotomias. Inteirar-se sobre a disponibilidade das técnicas, os riscos associados, as condições de realização, bem como o perfil dos pacientes que podem ser beneficiados por elas se torna de vital importância para que o processo de decisão médica seja feito da forma mais adequada e esclarecida possível. Assim, os pacientes podem colher os benefícios de uma indicação interventiva neurocirúrgica de forma acertada e baseada nas melhores informações disponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BECKER R, Sure U, Bertalanffy H. Punctate midline myelotomy. A new approach in the management of visceral pain. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(8):881-3. doi: 10.1007/s007010050390.

CALAZANS MEB. *Normas internacionais aplicáveis à neurocirurgia funcional no Brasil*. Revista da Faculdade de Direito, Universidade de São Paulo. 2004;99:539-552.

FRANCISCO A.N., et al. Mielotomia punctiforme no tratamento da dor oncológica visceral: análise de três casos. *Arquivos de neuropsiquiatria*. 2006;64(2B):446-450. doi: 10.1590/s0004-282x2006000300018.

JÚNIOR R.M. *Neurocirurgia funcional*. Revista de Medicina. 2004;83(3-4):62-68.

FERREIRA, A.G. Estimulação cerebral profunda: nova fronteira no tratamento das doenças do sistema nervoso central. *Acta Médica Portuguesa*. 2014;27(5):641-648.

NAUTA H.J. et al. Surgical interruption of a midline dorsal column visceral pain pathway. Case report and review of the literature. *Journal of Neurosurgery*. 1997;86(3):538-542. doi: 10.3171/jns.1997.86.3.0538.

TEIXEIRA M.J. & DUARTE, K.P. Cordotomias e mielotomias no tratamento da dor. In *Tratado de neurocirurgia*. Manole; 2016.

TEIXEIRA M.J.; Fonoff E.T. Tratamento cirúrgico da espasticidade. *Revista de Medicina*. 2004;83(1-2):17-27. doi: 10.11606/issn.1679-9836.v83i1-2p17-27. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/62649>. Acesso em: 24 fev. 2024.

TODA K. Tratamento operatório da neuralgia do trigêmeo: revisão das técnicas atuais. *Cirurgia Oral, Medicina Oral, Patologia Oral, Radiologia Oral e Endodontologia*. 2008;106(6):788-805.

RAJA SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.

Capítulo 9

TRATAMENTO ENDOVASCULAR DE ANEURISMAS INTRACRANIANOS: FUNDAMENTOS E TÉCNICAS

Bianca Lorayne De Almeida Viana¹

Fausto Motta Ferraz³

Fernanda Sakata Matuda²

Maria Eduarda Santos Fernandino¹

Rafaela Máximo De Sousa¹

1. Discente – Medicina na Universidade Santo Amaro.

2. Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

3. Docente – Médico Neurorradiologista Intervencionista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Palavras-Chave :Técnica endovascular; Aneurismas Intracranianos; Indicações Terapêuticas.

INTRODUÇÃO

Os aneurismas cerebrais são lesões adquiridas, com acometimento de 2 a 4% da população geral, relacionadas a regiões de fragilidade na parede do vaso e caracterizam-se por um alargamento anormal do lúmen vascular (ALGRA *et al.*, 2019; MENDES PEREIRA *et al.*, 2024; e ŁAJCZAK *et al.*, 2024). O principal fator envolvido no risco de vida dos pacientes é a ruptura aneurismática, e apresentam uma taxa de mortalidade estimada em cerca de 26 a 36%. Desse modo, uma vez detectado um aneurisma não roto, a decisão de intervir deve ponderar entre risco e benefício das intervenções disponíveis e a espera vigilante (MENDES PEREIRA *et al.*, 2024). De acordo com Lim *et al.*, o Estudo Internacional sobre Aneurismas Intracranianos Não Rotos preconiza que aneurismas mais propensos à ruptura são aqueles com tamanho > 7 mm, relacionados à circulação posterior, demonstrando uma taxa de ruptura entre 2,5% e 4%, o que perpetua a importância da avaliação da morfologia e localização aneurismática para o planejamento do tratamento abordado (MENDES PEREIRA *et al.*, 2024; LIM *et al.*, 2023). A grande maioria dos aneurismas intracranianos acometem a circulação anterior, suprida pelo sistema carotídeo, ao passo em que aneurismas da circulação posterior são raros, compreendendo cerca de 10 a 15% de todos os aneurismas cerebrais, e possuem um risco maior de ruptura se não tratados (LIM *et al.*, 2023 e ALWAKEAL *et al.*, 2021). Em relação à morfologia, podem se apresentar como saculares ou fusiformes, envolvendo toda a circunferência arterial (LEAL *et al.*, 2020).

As opções de tratamento para os aneurismas cerebrais envolvem a clipagem microcirúrgica ou terapias endovasculares, integrando técnicas de embolização com molas destacáveis simples, assistidas por stent ou balão e ainda pela implantação de *stents* redirecionadores de fluxo

(MENDES PEREIRA *et al.*, 2024). Os rápidos avanços tecnológicos dessa modalidade de tratamento proporcionaram uma alternativa eficaz e minimamente invasiva para a abordagem dos aneurismas intracranianos selecionados, o que se associa a uma baixa morbidade e mortalidade (ZAIDAT *et al.*, 2020; SHAO *et al.*, 2019). Além disso, as terapias endovasculares têm como principal objetivo a obliteração do saco aneurismático ou redirecionamento do fluxo, através de *stents* na artéria portadora, e a decisão do tipo de técnica abordada envolve planejamentos de acordo com as características aneurismáticas, como o tamanho do aneurisma e do colo, assim como a sua topografia. Nesse contexto, novas técnicas vêm sendo aprimoradas e implementadas, o que permite o tratamento de aneurismas que teriam resultados desfavoráveis ou não seriam possíveis de serem embolizados por suas características complexas morfológicas (ZAIDAT *et al.*, 2020).

No entanto, é crucial levar em consideração os possíveis riscos associados ao procedimento, tais como infecções, lesões no local da punção e formação de coágulos sanguíneos, além das possíveis complicações perioperatórias e tardias relacionadas a eventos tromboembólicos e hemorrágicos, bem como a associação à exposição à radiação (RIZVI *et al.*, 2020; ETTER *et al.*, 2023).

Ainda assim, os significativos progressos tecnológicos nos procedimentos endovasculares têm revolucionado as abordagens terapêuticas dos aneurismas intracranianos ao longo dos últimos anos, e a elevada eficácia do tratamento, associada às altas taxas de oclusão aneurismática e baixas taxas de retratamento, perpetuam a inovação e ascensão dessa modalidade de tratamento (LI *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi descrever as técnicas endovasculares para tratamento de aneurismas intracranianos, e abordar sobre as suas

aplicações, de modo a elucidar os principais métodos, dispositivos e técnicas implementadas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril de 2024 a maio de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Para este capítulo, selecionou-se na base de dados revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos publicados em inglês entre 2019 e 2024. “Endovascular Technique” AND “Vascular Surgical Procedures” AND “Intracranial Aneurysm” AND “*Embolization Therapeutic*” foram as palavras utilizadas para a pesquisa. Publicações anteriores a 2019, que não estavam de acordo com o objetivo deste capítulo e que não possuíam texto completo gratuito foram alguns dos critérios de exclusão utilizados.

Os artigos incorporados na amostra de análise foram examinados quanto aos riscos e benefícios dos procedimentos endovasculares de aneurismas intracranianos, avaliação da morfologia aneurismática, cuidados perioperatórios, materiais e dispositivos utilizados, descrição das técnicas, novas técnicas e dispositivos em estudo e eficácia e segurança.

O estudo foi conduzido por dois revisores que analisaram separadamente a amostra inicial, aplicando os mesmos filtros e critérios de inclusão e exclusão, e ambos chegaram à mesma amostra final. Para a análise, os artigos que continham os descritores selecionados e foram publicados nos últimos 5 anos foram submetidos à leitura detalhada. Toda a seleção foi feita manualmente pelos revisores, sem o uso de ferramentas adicionais. A partir da amostra final de 36 artigos, foram extraídos o autor, título, ano de publicação e dados sobre as variáveis em questão de cada um deles.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Riscos e benefícios do método

Os benefícios da conduta endovascular para aneurismas intracranianos consistem nas vantagens de procedimentos minimamente invasivos em detrimento das cirurgias convencionais. Entre eles, incluem-se a possibilidade de prolongar a vida e melhorar a qualidade de vida do paciente, um menor tempo de recuperação e a ausência de grandes incisões cirúrgicas, cuja propensão a complicações prolonga a internação e sobrecarrega os mecanismos imunológicos do indivíduo a partir do processo de cicatrização (Zaidat *et al.*, 2020).

No entanto, os riscos devem ser considerados. Nos procedimentos endovasculares pode haver oclusão ou ruptura dos ramos cateterizados e hematomas ou sangramento no local da punção. As complicações podem ser intraoperatórias, perioperatórias e tardias e se relacionam a eventos tromboembólicos e hemorrágicos. A possibilidade de rompimento do aneurisma pós-procedimento depende do tipo de técnica utilizada, mas a literatura sustenta a rara ocorrência deste evento. Além disso, a chance de infecção não é descartada, ainda que a possibilidade de infecção que necessite de tratamento antibiótico seja menor que 1:1000 casos (Rizvi *et al.*, 2020).

Nesse sentido também existe risco de morte, mas é válido ressaltar que procedimentos eletivos possuem menor mortalidade quando comparados aos procedimentos de emergência (Leal *et al.*, 2020).

Avaliação da morfologia aneurismática

Os aneurismas intracranianos podem ser classificados de acordo com a sua localização, em aneurismas de circulação anterior, situados na artéria carótida interna ou em seus ramos, e aneurismas da circulação posterior, originados no sistema vertebro-basilar. A localização mais

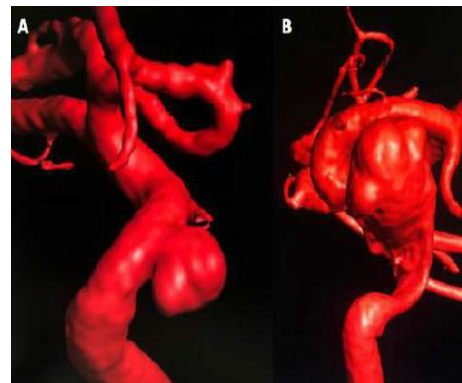
comumente acometida é a região do polígono de Willis, sendo a artéria carótida interna e comunicante anterior, os vasos mais frequentes (LEAL *et al.*, 2020).

Em relação a morfologia aneurismática, podem ser saculares ou fusiformes e podem variar em relação ao tamanho, a se observar a relação do colo e domo, e a altura aneurismática. Os aneurismas saculares são dilatações esféricas adjacentes à artéria, ao passo em que os fusiformes apresentam uma forma alongada ao longo do eixo principal do vaso (**Imagem 9.1**). Podem ser classificados como aneurismas pequenos (< 5 mm), médios (entre 5 e 15 mm), grandes (entre 15 e 25 mm), gigantes (> 25 mm) ou microaneurismas (< 3mm), e no que se refere ao colo aneurismático, podem ser considerados pequenos, quando possui menos de 4 mm ou a razão domo/colo > 2, e grandes quando as medidas são maiores inversas a esses parâmetros (LEAL *et al.*, 2020). Essas dimensões são visualizadas na (**Imagem 9.2**). Além disso, existem alguns casos em que os aneurismas são de bifurcação e apresentam colo amplo, envolvendo os ramos arteriais emergentes e necessitando de técnicas endovascular complexas (ZHAO *et al.*, 2012).

Para diagnóstico localizatório e morfológico dos aneurismas, alguns exames de imagem são recrutados, tais como angiografia de subtração digital (ASD), angioTC e angioRM. A ASD é o método de escolha considerado padrão ouro para investigação dos aneurismas e identificação das características anatômicas, permitindo a reconstrução computadorizada dos vasos intracranianos com subtração dos artefatos ósseos, sendo um método com elevada especifici-

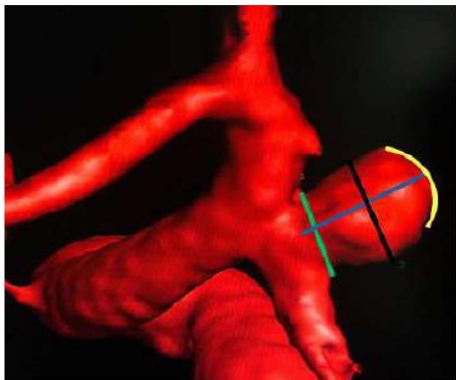
dade e sensibilidade. O exame é realizado através de punção arterial, tradicionalmente em artéria femoral direita, com cateterização subsequente dos vasos intracranianos e injeção de contraste iodado não-ionizante, capturando-se as imagens por técnica de Raio X. A angioTC é um exame rápido e seguro, mais difundido para avaliação inicial, tendo como benefício a capacidade de identificar calcificações associadas ao colo do aneurisma, além das estruturas subjacentes, tendo grande valor no planejamento pré-operatório. A angioRM também é muito utilizada para planejamento pré-operatório, porém trata-se de exame de custo mais elevado. Por outro lado, há o benefício de não utilizar radiação e a possibilidade de estudo da parede dos aneurismas com a técnica de Wessel Wall (LEAL *et al.*, 2020; Pacheco *et al.*, 2020). Tanto a angioTC quanto a angioRM são técnicas de baixa sensibilidade para aneurismas < 3 mm.

Imagem 9.1 Classificação morfológica dos aneurismas



Legenda: Morfologia de aneurismas, vistos em ASD, com reconstrução 3D. Aneurisma sacular de artéria carótida interna direita (A) e aneurisma fusiforme de artéria carótida interna direita (B). **Fonte:** Leal & De Aguiar & Ramina, 2020.

Imagem 9.2. Dimensões dos aneurismas intracranianos



Legenda: Dimensões relevantes dos aneurismas intracranianos, avaliado em imagem de ASD, com reconstrução 3D: amarelo - domo; verde - colo; azul - relação colo/domo ou altura; preto largura. **Fonte:** Leal & De Aguiar & Ramina, 2020.

Cuidados perioperatórios

Para a realização do tratamento endovascular dos aneurismas, a terapia antiplaquetária profilática deve ser abordada, de forma a prevenir complicações tromboembólicas, principalmente quando são utilizadas técnicas assistidas por stents, visto que são dispositivos com alto potencial trombogênico (CAGNAZZO *et al.*, 2019; BILGIN *et al.*, 2022). Os medicamentos são administrados pré e pós procedimento, geralmente iniciados cerca de 5 dias antes e os principais antiagregantes utilizados, em terapia dupla oral, são os inibidores da COX (AAS) associado a inibidores de P2Y12, mais comumente Clopidogrel e Prasugrel (FRY *et al.*, 2023; ZAIDAT *et al.*, 2020; e BILGIN *et al.*, 2022). O inibidor de P2Y12 frequentemente é interrompido de 3 a 6 meses pós procedimento e o AAS geralmente é mantido até 12 meses. (FRY *et al.*, 2023; BILGIN *et al.*, 2022).

As técnicas endovasculares são realizadas com o paciente sob anestesia geral, pois permite maior controle dos parâmetros vitais e imobilidade completa da cabeça, de forma a garantir segurança e manipulação dos dispositivos, e durante a intervenção deve ser realizada a heparinização perioperatória, com a administração de

heparina sódica endovenosa, também como terapia profilática para as complicações tromboembólicas (ZAIDAT *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021). A abordagem do procedimento se dá de forma percutânea transfemoral com cateter-guia, selecionado pelo neurointervencionista, para obtenção do acesso ao aneurisma alvo, e as imagens para orientação e monitoramento, são capturadas através da realização simultânea da ASD (ZAIDAT *et al.*, 2020; YOU *et al.*, 2021).

Após o procedimento, é indicado o acompanhamento pós cirúrgico do paciente, realizado durante a internação até o dia da alta, e nos meses subsequentes, acompanhando-se cerca de 2, 6 e 12 meses após (BOISSEAU *et al.*, 2023; ZAIDAT *et al.*, 2020). As avaliações incluem exames clínicos neurológicos, exames de imagem e avaliação funcional para identificação de déficits no sistema nervoso, aplicando-se as escalas Institute of Health Stroke Scale - NIHSS, Rankin modificada (mRS) e escala de Hunt e Hess. O acompanhamento por imagem é realizado por técnicas não invasivas como AngioTC e AngioR. A ASD é utilizada para avaliação da taxa de oclusão completa do aneurisma, sendo o exame considerado padrão de prática após a terapia endovascular (ZAIDAT *et al.*, 2020). Os exames são realizados entre 3, 6 e 12 meses a depender da técnica de embolização utilizada e o resultado do primeiro exame de controle.

Dispositivos e técnicas endovasculares

O objetivo imediato da terapia endovascular é a completa obliteração do saco aneurismático, preservando a artéria principal e suas ramificações, e isso pode ser abordado através de embolização direta com micromolas ou embolização com micromolas assistida por stent ou balão de remodelamento (ZAIDAT *et al.*, 2020; LEAL *et al.*, 2020). Em alguns casos de aneu-

rismas complexos com ruptura aguda, é realizado somente o preenchimento parcial para proteção do fundo aneurismático, de modo a evitar o ressangramento precoce e o paciente pode ser submetido a uma nova técnica endovascular algumas semanas depois, para otimização da oclusão do aneurisma (PIOTIN & BLANC, 2014).

Embolização direta com micromolas:

Considerada a técnica padrão, é um procedimento realizado através da utilização de micromolas destacáveis, implantadas no saco aneurismático por meio de microcateteres, de modo a impedir a entrada de fluxo na lesão aneurismática. Esse tipo de procedimento requer compactação densa das molas, sendo difícil o tratamento de aneurismas intracranianos com morfologia complexa, especialmente fusiformes e de colo largo (PIOTIN & BLANC, 2014). O principal dispositivo utilizado para a embolização é a micromola de platina (espiras) (YOU *et al.*, 2021).

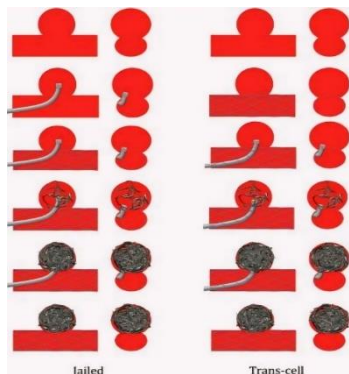
Embolização assistida por stent: É uma abordagem de tratamento para aneurismas de colo largo. (ZAIDAT *et al.*, 2020) O stent é implantado na artéria parenteral do aneurisma, de forma a prevenir mecanicamente a protrusão da mola para a artéria principal durante o procedimento, no qual as molas vão ser acomodadas no interior da lesão e conseqüentemente se aglutinar e impedir o fluxo sanguíneo intra aneurismático (BOISSEAU *et al.*, 2023). O implante do stent pode ser realizado de 3 maneiras: **1).Técnica do cateter preso:** Inserção do microcateter de entrega das espiras dentro do lúmen do aneurisma, sendo alocado logo em seguida através do colo aneurismático (**Imagem 9.3**); **2).Técnica transcelular:** stent posicionado no colo do aneurisma e o microcateter é

colocado intrassacular através da malha do stent (**Imagem 9.3**) e **3).Técnica do Stent-Jack:** posiciona-se o microcateter de entrega no saco aneurismático e em seguida aloca-se um stent autoexpansível no vaso parenteral, sem inserir o stent antes que a primeira espira seja depositada (PIOTIN & BLANC, 2014).

Além das técnicas convencionais, existem algumas técnicas especiais, como a do implante de stents duplos em Y, aplicadas em aneurismas de bifurcação. A técnica de stent em Y inclui sistemas de cruzamento-Y e “*kissing-Y*”. O método de cruzamento baseia-se na estratégia de que um segundo stent é avançado através do interstício do primeiro stent e no ramo contralateral (**Imagem 9.4**), ao passo em que na técnica do “*kissing-Y*”, dois stents são implantados de forma paralela em ramos arteriais da artéria parenteral, até o tronco arterial principal (ZHAO *et al.*, 2012). No entanto, essas técnicas envolvem várias etapas e requer habilidade técnica para serem executadas, sendo que cada etapa do procedimento é uma possível fonte de complicações, além da abundância dos elementos metálicos e manipulação contínua dos vasos sanguíneos serem fatores de promoção do tromboembolismo, que é a principal complicação envolvida na embolização assistida por mais de um stent.

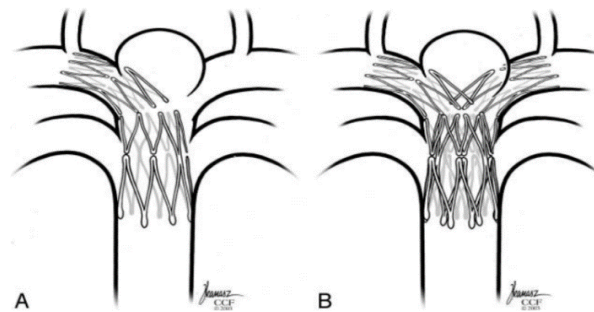
A necessidade de terapia antiplaquetária para a técnica de embolização assistida por stent, faz com que esse método seja evitado nos casos de aneurismas com ruptura aguda, sendo reservado como procedimento de resgate para evitar o fechamento do vaso principal quando houver ameaça de protrusão inadvertida da espira (PIOTIN & BLANC, 2014). O **Quadro 9.1** preconiza os principais dispositivos utilizados nessa técnica.

Imagem 9.3. Técnicas de implante do Stent



Legenda: Técnica de cateter preso (imagem à esquerda) e técnica transcelular (imagem à direita). **Fonte:** Piotin & Blanc, 2014.

Imagem 9.4. Técnica de cruzamento em Y



Legenda: Configuração dos stents implantados na técnica cruzamento em Y de artérias cerebrais posteriores. Primeiro Stent implantado (A) e segundo Stent implantado através do interstício do primeiro (B). **Fonte:** Chow *et al.*, 2002.

Quadro 9.1. Principais dispositivos utilizados na técnica de embolização assistida por Stent (Zaidat *et al.*, 2020; Fiorella *et al.*, 2019; Piotin & Blanc, 2014)

PRINCIPAIS DISPOSITIVOS	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS
Stent Neuroform	Nitinol	0,027 polegadas; Desenho de células abertas cortados a laser; Se adapta melhor às tortuosidades vasculares.
Stent Enterprise	Nitinol	0,027 polegadas; Desenho de células fechadas, cortados a laser - permite ao operador otimizar a posição do stent em relação ao colo do aneurisma.
LVIS e LEO (Imagem 9.5)	Nitinol	Stents autoexpansíveis; Cobertura de área de superfície metálica substancialmente maior do que os microstents de nitinol cortados a laser.

Imagem 9.5 Dispositivo LVIS



Legenda: Detalhes da estrutura e disposição do dispositivo LVIS. **Fonte:** Fiorella *et al.*, 2019.

Embolização assistida por balão: outro método utilizado para o tratamento de aneurismas de colo largo (PIOTIN & BLANC, 2014). O procedimento consiste na insuflação temporária de um balão não destacável através do colo do aneurisma durante a inserção da espira, de modo que, assim como o stent, impeça a protrusão inadvertida da espira na artéria parenteral do aneurisma. Ao final do procedimento, o balão é removido e em determinados casos, alguns cateteres balão permitem a colocação de um stent ao final do procedimento, através da inserção do dispositivo no lúmen do microcateter

após a retirada do fio. O balão pode ser classificado de acordo com a sua complacência, podendo ser de baixa complacência, geralmente limitado a aneurismas de parede lateral, e balões mais complacentes, capazes de alterar seu formato cilíndrico, de acordo com o vaso em que está insuflado, permitindo o tratamento de aneurismas de bifurcação complexas e de colo largo (PIOTIN & BLANC, 2014). O **Quadro 9.2** preconiza os principais dispositivos utilizados nessa técnica.

Quadro 9.2 Principais dispositivos utilizados na técnica de embolização assistida por balão (Piotin & Blanc, 2014)

PRINCIPAIS DISPOSITIVOS	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS
HyperGlide	Polímero	Menor complacência; Diâmetro único de 4mm; Comprimentos de 10,15,20 e 30mm; Indicado para oclusão de segmentos arteriais lineares.
Transform	Polímero	Balão complacente; Diâmetros de 3, 4, 5 e 7mm; Comprimentos de 5, 7, 10, 15 e 20mm.
Septer	Polímero	Balão complacente com dois lúmens independentes - possibilita ao operador a oportunidade de navegar por bobinas ou alguns microstents enquanto o balão está insuflado.
HyperForm	Polímero	Alta complacência; Diâmetro 4 ou 7mm; Comprimento de 7mm; É destinado para oclusão de bifurcações arteriais.

Dispositivos e técnicas recentes

Em relação às novas técnicas implementadas mais recentemente, tem-se destaque, principalmente, para a técnica dos stents desviadores de fluxo, além dos dispositivos *Woven Endo-Bridge* (WEB) e *Pulse Rider*.

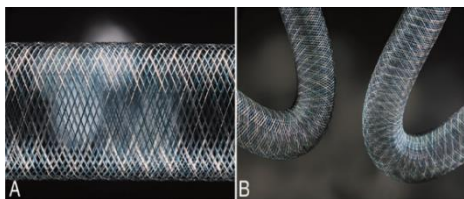
Stents desviadores de fluxo: Foram desenvolvidos para uma abordagem alternativa no tratamento de aneurismas intracranianos complexos, principalmente fusiformes e dissecantes, de colo largo, grandes e gigantes. Ao longo do uso notou-se sua segurança e eficácia para aneurismas pequenos, sendo atualmente a primeira escolha para aneurismas envolvendo o segmento supraclinoideo da carótida interna (TRIVELATO *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2021; FERRAZ, 2022). O uso desse dispositivo para tratamento de aneurismas da circulação posterior é abordado em casos selecionados, visto

que a segurança do tratamento para esse tipo de aneurisma correlaciona-se com a presença de perfurantes deste território (ABDEL-TAWAB *et al.*, 2021). Em relação à técnica, os dispositivos desviadores de fluxo são inseridos na artéria portadora sobre o colo do aneurisma, de modo a promover lentificação do fluxo no interior da lesão e induzir a sua trombose aneurismática (WANG *et al.*, 2021 & ABDEL-TAWAB *et al.*, 2021). Associa-se ao processo de cura, o fenômeno de endotelização do stent, conferindo cobertura endotelial ao colo do aneurisma e sua permanente exclusão circulatória. O **Quadro 9.3** preconiza os principais dispositivos utilizados nessa técnica e a **Imagem 9.8** mostra as principais diferenças entre um Stent convencional e um Stent desviador de fluxo.

Quadro 9.3 Principais dispositivos utilizados na técnica dos stents desviadores de fluxo (Waqas *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2021)

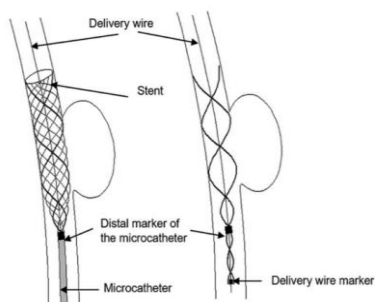
DISPOSITIVOS	CARACTERÍSTICAS E MATERIAL
Pipeline (PED) (Imagem 9.6)	Malha trançada de 48 microfilamentos platina-tungstênio e liga de cobalto, cromo e níquel.
Stent Silk (Imagem 9.7)	Stent de malha flexível - 48 fios de nitinol trançados e 4 microfilamentos de platina que possuem duas extremidades alargadas, com função de atuar como marcadores radiopacos.
Dispositivo endoluminal redirecionador de fluxo (FRED)	Stent autoexpansível de níquel e titânio emparelhados e cobertura integrada de camada dupla - malha interna de baixa porosidade (48 fios de nitinol) e stent externo com alta porosidade (16 fios de nitinol com 4 fios marcadores entrelaçados); Apresenta marcadores radiopacos proximais e distais.
Surpass	Stent autoexpansível de malhas trançadas de cromo-cobalto e platina-tungstênio.
Dispositivo de modulação de fluxo p64	Stent autoexpansível composto de nitinol, mecanicamente destacado; Possibilita uma implantação completa e recuperação total, proporcionando maior segurança e proteção.
Dispositivo de embolização derivo (DED)	24 fios de nitinol com núcleo de platina radiopaca em extremidade; Possui acabamento superficial com óxido de titânio e oxinitreto de titânio - responsáveis pela redução do atrito durante a expansão, reduzindo a trombogenicidade do dispositivo.

Imagem 9.6. Dispositivo Pipeline (PED)



Fonte: Dmytriw *et al.*, 2019.

Imagem 9.7. Mecanismo de implantação do Stent Silk



Fonte: Dmytriw *et al.*, 2019.

Imagem 9.8 Stent convencional x Stent desviador de fluxo



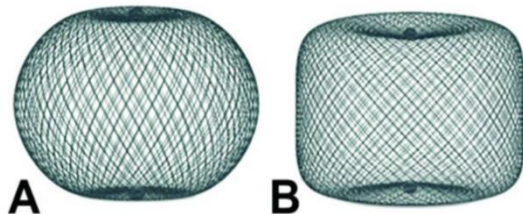
Fonte: Deshmukh *et al.*, 2024.

Quadro 9.4 Variações dos dispositivos WEB em relação a composição (Pierot *et al.*, 2020)

DISPOSITIVOS TRANÇADOS DE NITINOL	DISPOSITIVOS TRANÇADOS DE NITINOL E PLATINA
WEB camada única (formato de barril: WEB SL e formato esférico: WEB SLS)	WEB camada única formato de barril (WEB SL EV)
WEB camada dupla (WEB DL)	WEB camada única formato esférico (WEB SLS EV)

Woven EndoBridge (WEB): Trata-se de um dispositivo disruptor de fluxo intrassacular, desenvolvido para o tratamento de aneurismas de bifurcação de colo largo, e que possui como principal vantagem a ausência da necessidade de tratamento antiplaquetário no período pós-procedimento, demonstrando elevada eficácia e viabilidade no tratamento de aneurismas cerebrais rotos (ESSIBAYI *et al.*, 2021). O mecanismo de atuação do WEB se dá através da interrupção do fluxo sanguíneo intra-aneurismático, através da sua tela autoexpansível, a qual é alocada no saco do aneurisma, de modo a promover a trombose intrassacular **Imagem 9.9** (AQUARIUS *et al.*, 2023). O principal objetivo é excluir o aneurisma da circulação, sem impedir o fluxo através da origem dos ramos arteriais, evitando a hemorragia subaracnóidea nos casos não rotos e hemorragia recorrente em casos que apresentam a ruptura (AQUARIUS *et al.*, 2023; ARTHUR *et al.*, 2019). A **Tabela 9.4** evidencia as características e variações dos dispositivos WEB.

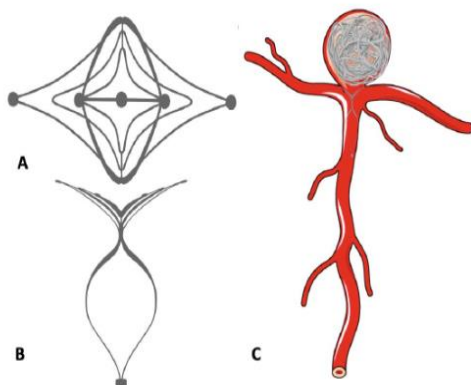
Imagem 9.9 Dispositivo WEB camada única em formato esférico (A) e em formato de barril (B). Os dispositivos são compostos



Fonte: Arthur *et al.*, 2019.

Stent Pulse Rider: O dispositivo Pulse Rider (**Imagem 9.10**) é um stent autoexpansível, composto de nitinol, indicado para o tratamento de aneurismas de colo largo e bifurcação. Possui formato em Y ou T, de modo a fornecer suporte para a colocação das espiras no interior do saco aneurismático. Em relação à técnica convencional de stent em Y, o Pulse Rider é um dispositivo mais fácil de ser implantado, bem como requer menos etapas e possui menor relação entre o material metálico e a artéria, evitando elevadas complicações tromboembólicas dos ramos arteriais (PRANATA *et al.*, 2021; DESHMUKH *et al.*, 2024).

Imagem 9.10 Dispositivo Pulse Rider em aneurisma de bifurcação. Dispositivo Pulse Rider (A e B) e aneurisma de bifurcação tratado com Pulse Rider e bobinas destacáveis (C).



Fonte: Deshmukh *et al.*, 2024.

Eficácia do método

A eficácia do tratamento endovascular de aneurismas intracranianos pode depender de vários fatores, incluindo o tipo, anatomia e localização aneurismática, bem como as características específicas do paciente, além das suas condições clínicas.

A técnica de embolização assistida por stent, frequentemente utilizada em aneurismas de colo largo ou em locais de bifurcação, apresenta uma elevada eficácia, a se analisar a literatura, evidenciando uma taxa de oclusão completa a longo prazo de 77-96%, além de baixas taxas de complicações perioperatórias e mortalidade que se apresenta em torno de 5% (SCERRATI, *et al.*, 2021; Ferraz, 2022).

A embolização assistida por balão é uma opção eficaz em casos de aneurismas rotos, como método de proteção para ruptura intraoperatória, para aneurismas menores, aneurismas com colo largo, ou ainda quando o acesso ao aneurisma alvo é desafiador. No entanto, em comparação com o método de embolização assistida por stent, o tratamento assistido por balão pode produzir taxas mais altas de retratamento e taxas mais baixas de obliteração aneurismática completa (ZAIDAT *et al.*, 2020; PRANATA *et al.*, 2021).

A respeito da embolização direta com micromolas, estudos demonstram uma taxa de retratamento em cerca de 10% e taxa de recorrência em 20% (LI *et al.*, 2022). Atualmente essa técnica é destinada a aneurismas em fase aguda de hemorragia subaracnoideia, como método de proteção para ressangramento, seguida de complementação por outras técnicas quando necessário, em curto a médio prazo (3 a meses). Ainda assim possui uma elevada segurança do tratamento, sem morbidade adicional entre 1 e 2 anos, além de revelar uma elevada eficácia, ao se observar o acompanhamento de longo prazo,

com resultados anatômicos semelhantes aos de 1 ano (PIOTIN & BLANC, 2014).

Em relação aos novos dispositivos implementados recentemente, o Pulse Rider se mostrou com uma taxa de oclusão adequada, representada por 90% na angiografia imediata e 91% no acompanhamento de 6 meses, sendo que essa taxa diminui a se analisar pacientes com aneurismas >10 mm. Ainda sobre o dispositivo, complicações estão associadas em cerca de 5% dos casos (Prenata *et al.*, 2021). O dispositivo WEB apresenta uma taxa de oclusão inicial adequada de 77% e 89% no acompanhamento em curto prazo, e baixas taxas de complicações perioperatórias, porém cursa com uma taxa de mortalidade de 7%, ainda que se deva levar em consideração o tratamento de aneurismas rotos, os quais evoluem naturalmente com maior taxa de mortalidade (RODRIGUEZ-CALIENES *et al.*, 2023). Os stents desviadores de fluxo são indicados principalmente para o tratamento de aneurismas complexos, grandes ou gigantes, mas dados mais recentes tem mostrado segurança e eficácia elevados para aneurismas pequenos. Revelam uma taxa de oclusão que varia de 60% a 100%, aumentando no acompanhamento final (SCERRATI *et al.*, 2021).

Nesse sentido, é importante destacar que a escolha entre as diferentes técnicas de tratamento deve ser feita considerando-se cuidadosamente os fatores de risco, bem como os aspectos anatômicos e patológicos individuais do

paciente. Dessa forma, será possível selecionar o método que melhor se adapta a situação clínica específica e proporcione os melhores resultados possíveis.

CONCLUSÃO

O tratamento endovascular abrange diversas técnicas aplicáveis a diferentes tipos de aneurismas. Dentre as técnicas convencionais utilizadas, destacam-se a embolização direta com micromolas como tratamento padrão para aneurismas rotos em fase aguda, além da embolização assistida por stent ou assistida por balão de remodelamento. Os avanços tecnológicos implementados nos procedimentos de intervenção endovascular propiciaram a possibilidade de tratamento de aneurismas de morfologia complexa, e o crescente desenvolvimento de novas técnicas e novos dispositivos revelam o avanço dessa terapêutica no cenário atual. No entanto, a eficácia e segurança do tratamento deve sempre levar em consideração a singularidade de cada paciente e de cada caso, a se analisar, principalmente, a localização aneurismática, tamanho, morfologia e fatores clínicos que abordam todo o histórico de aneurismas (principalmente rotos), história familiar e comorbidades pessoais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-Tawab M, *et al.* Efficacy and safety of flow diverters in posterior circulation aneurysms and comparison with their efficacy in anterior circulation aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Interventional neuroradiology*. 2021 Oct;27(5):609–621. doi:10.1177/15910199211003017.
- ALGRA A. M, *et al.* Procedural clinical complications, case-fatality risks, and risk factors in endovascular and neurosurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2019 Mar; 76(3):282.doi:10.1001/jamaneurol.2018.4165.
- ALWAKEAL A, *et al.* Flow diversion of posterior circulation aneurysms: Systematic review of disaggregated individual patient data. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2021 Oct;42(10):1827. doi:10.3174/ajnr. A7220.
- AQUARIUS R, *et al.* A systematic review of the Woven EndoBridge device—do findings in pre-clinical animal models compare to clinical results? *Acta neurochirurgica*. 2023. doi: 10.1007/s00701-023-05638-y.
- ARTHUR A. S, *et al.* The safety and effectiveness of the Woven EndoBridge (WEB) system for the treatment of wide-necked bifurcation aneurysms: final 12-month results of the pivotal WEB Intracapsular Therapy (WEB-IT) Study. *Journal of neurointerventional surgery*. Sep;11(9);924-930 doi:10.1136/neurintsurg-2019-014815.
- BILGIN, C. *et al.* The prophylactic use of glycoprotein 2b/3a inhibitors in the endovascular treatment of intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery*. 2022. Nov;168:e66 doi:10.1016/j.wneu.2022.08.136.
- BOISSEAU W, *et al.* Stent-assisted coiling in the treatment of unruptured intracranial aneurysms: A randomized clinical trial. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2023 Apr;40(4):381-389. doi: 10.3174/ajnr. A7815.
- CAGNAZZO F, *et al.* Comparison of prasugrel and clopidogrel used as antiplatelet medication for endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: A meta-analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2019 Apr;40(4);681. doi:10.3174/ajnr. A6004.
- CHOW M. M, *et al.* A novel endovascular treatment of a wide-necked basilar apex aneurysm by using a Y-configuration, double-Stent technique. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. Mar;25(3):509 PMID: PMC8158556.
- DESHMUKH A. S, *et al.* The management of intracranial aneurysms: Current trends and future directions. *Neurology international*. 2024 Jan;16(1):74-94 doi:10.3390/neurolint16010005.
- DMYTRIY A. A, *et al.* On flow diversion: The changing landscape of intracerebral aneurysm management. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2019Apr;40(4):591. doi: 10.3174/ajnr. A6006.
- ESSIBAYI M. A., Lanzino G., Brinjikji W. Safety and efficacy of the woven EndoBridge device for treatment of ruptured intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2021 Sep;42(9):1627–1632. doi:10.3174/ajnr. A7174.
- ETTER M. M, *et al.* Endovascular treatment and Peri-interventional management of ruptured cerebrovascular lesions during pregnancy: Case series and case-based systematic review. *Clinical neuroradiology*, v. 33, n. 3, p. 833–842, 2023. doi:10.1007/s00062-023-01287-x.
- FERRAZ, F. M, Análise de resultados do tratamento de aneurismas saculares da artéria carótida interna com stent redirecionador de fluxo. [s.l.] Universidade de Sao Paulo, Agência USP de Gestao da Informacao Acadêmica (AGUIA), 2022. doi:10.11606/T.5.2022.tde-04102022-092111.
- FIORELLA, D. *et al.* The safety and effectiveness of the LVIS stent system for the treatment of wide-necked cerebral aneurysms: final results of the pivotal US LVIS trial. *Journal of neurointerventional surgery*, v. 11, n. 4, p. 357–361, 2019. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014309.
- FRY, L. *et al.* Endovascular management of pediatric traumatic intracranial pseudoaneurysms: A systematic review and case series. *World neurosurgery*, v. 176, p. 213–226, 2023. doi: 10.1016/j.wneu.2023.04.028.

- ŁAJCZAK, P. M. *et al.* Bridging the gap: robotic applications in cerebral aneurysms neurointerventions - a systematic review. *Neurosurgical review*, v. 47, n. 1, 2024. doi:10.1007/s10143-024-02400-5.
- LEAL, AG; De Aguiar, PHP; Ramina, R. *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica*. Atena Editora, 2022. p. 248-257.
- LI, S. *et al.* The safety and efficacy of flow diversion versus conventional endovascular treatment for intracranial aneurysms: A meta-analysis of real-world cohort studies from the past 10 years. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 43, n. 7, p. 1004–1011, 2022. doi:10.3174/ajnr. A7539.
- LI, Y.-L. *et al.* Outcome of flow diverters with surface modifications in treatment of cerebral aneurysms: Systematic review and meta-analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 42, n. 2, p. 327–333, 2021. doi:10.3174/ajnr. A6919.
- LIM, J. *et al.* Management of saccular superior cerebellar artery aneurysms: The Buffalo experience case series and systematic review. *Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, v. 29, n. 2, p. 148–156, 2023. doi: 10.1177/15910199221080234.
- MENDES P.V. *et al.* Evaluation of effectiveness and safety of the CorPath GRX robotic system in endovascular embolization procedures of cerebral aneurysms. *Journal of neurointerventional surgery*, v. 16, n. 4, p. 405–411, 2024. doi:10.1136/jnis-2023-020161.
- PACHECO, F. T. *et al.* Current uses of intracranial vessel wall imaging for clinical practice: a high-resolution MR technique recently available. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 78, n. 10, p. 642–650, 2020. doi:10.1590/0004-282X20200044.
- PIEROT, L. *et al.* Aneurysm treatment with Woven EndoBridge in the cumulative population of 3 prospective, multicenter series: 2-year follow-up. *Neurosurgery*, v. 87, n. 2, p. 357–367, 2020. doi: 10.1093/neuros/nyz557.
- PIOTIN, M.; Blanc, R. Balloons and stents in the endovascular treatment of cerebral aneurysms: Vascular anatomy remodeled. *Frontiers in neurology*, v. 5, 2014. doi:10.3389/fneur.2014.00041.
- PRANATA, R. *et al.* Efficacy and safety of PulseRider for treatment of wide-necked intracranial aneurysm - A systematic review and meta-analysis. *Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, v. 27, n. 1, p. 60-67, 2021. doi: 10.1177/1591019920940521.
- RIZVI, A. *et al.* Long-term rupture risk in patients with unruptured intracranial aneurysms treated with endovascular therapy: A systematic review and meta-analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 41, n. 6, p. 1043-1048, 2020. doi:10.3174/ajnr. A6568.
- RODRIGUEZ-CALIENES, A. *et al.* Use of the woven EndoBridge device for sidewall aneurysms: Systematic review and meta-analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 44, n. 2, p. 165-170, 2023. doi:10.3174/ajnr. A7766.
- SCERRATI, A. *et al.* Endovascular treatment of ruptured intracranial blister aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 42, n. 3, p. 538-545, 2021. doi: 10.3174/ajnr. A6924.
- SHAO, B. *et al.* Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World neurosurgery*, v. 127, p. e353-e365, 2019. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.123.
- TRIVELATO, F. P. *et al.* Derivo Embolization Device for the treatment of intracranial aneurysms: A multicenter study of 183 aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, v. 50, n. 9, p. 2351-2358, 2019. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025407.
- WANG, Y. *et al.* Whether intracranial aneurysm could be well treated by flow diversion: A comprehensive meta-analysis of large-sample studies including anterior and posterior circulation. *BioMed research international*, v. 2021, p. 1-8, 2021. doi:10.1155/2021/6637780.
- WAQAS, M. *et al.* Flow redirection endoluminal device (FRED) for treatment of intracranial aneurysms: A systematic review. *Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, v. 28, n. 3, p. 347-357, 2022. doi: 10.1177/15910199211027991.

YOU, L. *et al.* Multiple overlapping stent-assisted coiling improves efficacy and safety of treatment for complex intracranial aneurysms: a randomized trial. *Biomedical engineering online*, v. 20, n. 1, 2021. doi:10.1186/s12938-021-00936-x.

ZAIDAT, O. O. *et al.* Pivotal trial of the Neuroform Atlas Stent for treatment of anterior circulation aneurysms: One-year outcomes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, v. 51, n. 7, p. 2087-2094, 2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028418.

ZHAO, K.-J. *et al.* Y-configuration Stent placement (crossing and kissing) for endovascular treatment of wide-neck cerebral aneurysms located at 4 different bifurcation sites. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 33, n. 7, p. 1310-1316, 2012. doi:10.3174/ajnr. A2961.

Capítulo 10

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Gélio Luiz Corrêa¹

1. *Discente – Estudante de graduação em Medicina na Universidade do Vale de Itajaí (UNIVALI).*

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Diagnóstico de DA; Métodos de diagnóstico

Doi

10.59290/978-65-6029-133-1.10

INTRODUÇÃO

Desde 1906, quando foi descrita pela primeira vez, a Doença de Alzheimer (DA) representa possivelmente um dos diagnósticos mais temidos pelos pacientes, e mais complexo para os médicos. Com o passar dos anos, e melhora dos estudos que traçam o perfil da fisiopatologia constando os sinais e sintomas mais frequentes, quais fatores estão mais associados com o desenvolvimento e qual o nível da relação hereditária tornaram-se mais claros os métodos para fundamentar o diagnóstico de DA, permitindo iniciar o tratamento e melhorar a propedêutica do paciente.

Diferentemente dos métodos utilizados há 40 anos atrás os quais se fundamentavam (principalmente) na avaliação clínica, sintomas no paciente, antecedentes familiares e testes de função neurológica os meios de diagnóstico atuais incluem novos achados de estudos nos exames de imagens e em biomarcadores. A exemplo, observou-se a utilidade da medição do concentrado de proteínas amiloide- β e tau total para determinação de diagnósticos diferenciais em casos de suspeita de DA uma vez que as concentrações delas variam não só em relação ao que se encontra em indivíduos saudáveis, mas também naqueles portadores de outras formas de demências. (ROWLAND & PEDLEY, 2011)

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão da literatura de modo a trazer o que há de mais recente nos estudos de métodos de diagnóstico para DA, abordando de modo comparativo com os antigos métodos, a fim de correlacionar com os prognósticos que as novas descobertas possibilitam na prática clínica na abordagem da DA.

MÉTODO

O capítulo compõe-se por uma revisão literária referente aos métodos diagnósticos para a

Doença de Alzheimer, realizada no período de abril a maio de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados Publish Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed) utilizando os descritores: “alzheimer's diagnosis methods”, “alzheimer's disease” e “alzheimer's diagnostic criteria”. A partir dessa busca, foram encontrados 283 artigos, submetidos aos seguintes critérios:

Crítérios de inclusão: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2014 a 2024, estudos do tipo revisão sistemática e meta-análise que abordam a temática proposta desta pesquisa, disponibilizados na íntegra gratuitamente.

Crítérios de exclusão: artigos que não se direcionavam explicitamente à proposta em análise e que não satisfaziam os outros requisitos de inclusão.

Após os critérios, selecionaram-se 7 artigos que foram submetidos à leitura detalhada para coleta de dados. O artigo "The Future of Precision Medicine in the Cure of Alzheimer's Disease" (2023), e os livros-texto “Merriott Tratado de Neurologia” (2011) e “Neurologia e Neurocirurgia: a prática clínica e cirúrgica por meio de casos” (2011) foram utilizados como fonte adicional na pesquisa. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando Métodos e critérios para diagnóstico da Doença de Alzheimer, estudos sobre biomarcadores em líquido cefalorraquidiano (LCR), e estudos sobre abordagens de exames de imagem.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Métodos e critérios de diagnóstico da Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é hoje a principal forma de síndromes demenciais presente no campo de estudo e pesquisas, de grande preva-

lência na população idosa das causas de demência, a DA é responsável por aproximadamente 50 a 70% dos casos (estando em associação ou isolada) (RITCHIE C, *et al.*, 2014). Possui notável variação nas manifestações e velocidade de desenvolvimento dos quadros clínicos em cada paciente, além de ter o fator da hereditariedade associado. De quadro progressivo, os principais sintomas apresentados por pacientes com DA estão associados ao comprometimento cognitivo, o que reflete em alterações nas funções de memória (inicialmente, aquelas adquiridas recentemente), raciocínio abstrato, e, com o agravamento do quadro, atingindo funções associadas a linguagem e função executiva (ZUKERMAN & BRANDT, 2011; RITCHIE C, *et al.*, 2014). Como reflexo, muitos pacientes evoluem com alterações comportamentais, além da possibilidade de desenvolverem distúrbios de ritmo diurno, de alucinações e depressão. O acompanhamento e evolução do quadro são partes da prática clínica, que, a partir dela, forma-se o direcionamento para as abordagens terapêuticas (RITCHIE C, *et al.*, 2014).

Com efeito, percebe-se que a detecção precoce da DA influi sob o prognóstico, uma vez que permite a avaliação do quadro e seu estadiamento, podendo adequar-se mais especificamente às necessidades do paciente conforme o grau de desenvolvimento da doença. Para fins de diagnóstico, os critérios mais utilizados são, sobretudo, aqueles instituídos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* na prática clínica também se utiliza a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (ZUKERMAN & BRANDT, 2011).

Esses critérios configuram uma fina associação entre sinais e sintomas (avaliados na análise clínica) juntamente com exames comple-

mentares sendo os exames de possíveis biomarcadores e de imagens hoje muito explorados dentro dos campos de pesquisas, sobretudo na intenção de promover métodos para diagnóstico precoce da DA. (ROWLAND & PEDLEY, 2011; ARAFAH, *et al.*, 2023).

Biomarcadores e o LCR

Biomarcadores são descritos como indicadores mensuráveis de um processo biológico ou patológico, possivelmente empregados na avaliação do risco e análise prognóstica do quadro, tendo ainda a chance de auxiliarem no diagnóstico clínico ou acompanhamento do progresso terapêutico iniciado. (CHÁVEZ-FUMAGALLI, *et al.*, 2021).

Na fisiopatologia da doença de Alzheimer, ocorre alteração na disposição de alguns mediadores moleculares os principais, proteínas amiloide- β e tau (total e fosforilada). Durante o desenvolvimento da DA, o paciente tem maiores concentrações de proteína tau submetidas a um processo de fosforilação aumentado, permitindo que os componentes desse metabolismo proteico estejam igualmente aumentados no Líquido cefalorraquidiano (LCR). Diferentemente, as proteínas amiloide- β apresentam-se em baixas concentrações no LCR, e se agregarem em formação das placas senis (ROWLAND & PEDLEY, 2011).

A proteína Tau possui papel fundamental na fisiologia neuronal não só por organizar, mas também estabilizar os microtúbulos. Quando ela sofre hiperfosforilação, ocorre ruptura desses microtúbulos, aumentando então a concentração dessa proteína no LCR e posterior formação de emaranhados neurofibrilares, que estão associados com o desenvolvimento da DA (RITCHIE C, *et al.*, 2017). Como resultado, o aumento da concentração de proteínas Tau (t-tau, p-tau) torna possível a avaliação e correlação com o desenvolvimento da DA, sendo um promissor biomarcador para diagnóstico.

A beta amiloide (A β) é uma proteína sintetizada, sobretudo, pelos próprios neurônios, secretada no LCR (através do qual é eliminada pela barreira hematoencefálica). A DA tem como uma de suas principais características patológicas o acúmulo extracelular de A β , que, não obstante, está associado a diminuição da concentração da proteína circulante no LCR, se comparado a indivíduos sadios e, até mesmo, em pacientes com outras formas de demências (ROWLAND & PEDLEY, 2011). Essa proteína possui duas formas principais relacionadas à fisiopatologia da DA, a A β 40 e a A β 42. Para análise de atividade celular, a isoforma A β 42 tem papel mais expressivo, tendo em vista sua atividade neurotóxica mais proeminente atuando na formação de oligômeros e fibrilas (constituintes das placas amilóides) (RITCHIE C, *et al.*, 2014). Ainda que se tenha maior produção de A β 42 no curso patológico, na DA observa-se redução da concentração destas isoformas no LCR, sendo possível seu monitoramento para avaliação.

Seu valor para fins de diagnóstico, portanto, focaliza-se na alteração de sua disposição que, por sinal, tem apresentado associação com processos imunoinflamatórios evidenciados no cérebro, introduzindo outro campo de estudo para DA, tendo em vista sua associação ao aumento de marcadores inflamatórios no cérebro de portadores de Alzheimer (ARAFAH, *et al.*, 2023).

Muitos estudos já demonstraram certa especificidade e sensibilidade diagnóstica de índices de peptídeo A β , p-tau e t-tau em LCR. Os notáveis progressos na identificação da patologia do Alzheimer, graças tanto à maior precisão dos biomarcadores do LCR, quanto à interpretação abrangente de testes para proteínas amiloides e tau, aumentam as chances de serem adotadas na prática clínica internacional (SHAW LM, *et al.*, 2018; MO J, *et al.*, 2015).

Contudo, apesar da promissora perspectiva que a atividade dos biomarcadores (A β , tau total e tau fosforilada) possui, seu uso na prática clínica para fins de diagnóstico para a Doença de Alzheimer ainda não está amplamente estabelecido (RITCHIE C, *et al.*, 2017). Embora haja alterações mensuráveis no LCR, a capacidade preditiva da medição desses biomarcadores ainda é muito baixa para permitir tanto o diagnóstico pré-sintomático quanto sintomático da DA, sendo, desse modo, insuficientes para o estabelecimento confiável de um diagnóstico (MO J, *et al.*, 2015). Além, é claro, da possível interação (ainda não totalmente elucidada) das alterações desses biomarcadores com outras patologias, tornando-os marcadores inespecíficos para a DA (RITCHIE C, *et al.*, 2017).

Por fim, compete mencionar a problemática referente a aplicação desses métodos na prática clínica em virtude de seu caráter invasivo e custo para realização, juntamente com o baixo auxílio ao médico no acompanhamento evolutivo da Doença de Alzheimer. Todos os fatores que, atualmente, inviabilizam a aplicabilidade dos biomarcadores para fins de diagnóstico e acompanhamento da DA (RITCHIE C, *et al.*, 2014).

Exames de imagem na DA

A utilização de exames de imagens é outra via muito explorada a fim de otimizar o processo diagnóstico e de acompanhar a evolução do quadro do paciente, relacionando o nível de agravo nas funções cognitivas com os achados de imagens encontrados. Conforme a literatura descreve, há diferentes formas de avaliar a DA a partir de exames de imagens. Sobretudo, divide-se em três alternativas para exploração: **Imagens estruturais**, aplicadas para exclusão de hipóteses; **Imagens funcionais**, que avaliam o metabolismo cerebral; e **Imagens histológi-**

cas, aplicadas na detecção de características histológicas centrais da DA (ROWLAND & PEDLEY, 2011).

A vigor, técnicas de exames de imagem são aplicadas principalmente para critério diagnóstico “excludente” a partir da avaliação das imagens obtidas por essas técnicas é possível delimitar as hipóteses diagnósticas e, com efeito, direcionar o raciocínio clínico de modo mais eficiente. A exemplo, cita-se a aplicação da ressonância magnética (RM), utilizada critérios para diagnóstico de demências não-Alzheimer (CHÁVEZ-FUMAGALLI, *et al.*, 2021).

No que diz respeito aos achados mais recentes, a utilização de técnica como tomografia por emissão de pósitrons (PET) foram muito exploradas nos últimos anos, aplicadas para avaliação de bioconcentrados de proteínas tau e de placas amilóides (ARAFAH, *et al.*, 2023).

O processo para formação de imagens pela técnica PET amilóide faz uso de certos radiotraçadores (como o Composto B de Pittsburgh, flutemetamol, florbetapir e flobetaben) para identificação das placas A β in vivo. Guardadas as devidas especificidades de cada radiotraçador (como tempo de meia vida, ou mecanismo para indicação das placas), o foco é o fornecimento de uma imagem que detalhe a presença placas amilóides no cérebro, de modo a auxiliar no diagnóstico precoce do Alzheimer. Os resultados dessa técnica forneceram evidências positivas referente à sensibilidade e especificidade na detecção das placas A β em paciente com DA. Isso, em perspectiva, trouxe considerações favoráveis quanto a sua utilização na prática clínica, visto que a sensibilidade de imagens PET apresentou valores promissores em métodos de análise visual e quantitativa, comparando-se a outros meios de exames. (MORRIS E, *et al.*, 2016).

Contudo, tendo em vista a não especificação quanto aos métodos utilizados durante algumas

pesquisas (a partir, por exemplo, da não divulgação das informações detalhadas sobre algoritmos de reconstrução utilizados), além da baixa especificidade da imagem PET amilóide, a perspectiva da aplicação dos métodos PET ainda não se mostra completa, necessitando de mais estudos para total elucidação dos mecanismos e refinamento para padrão diagnóstico. Dessa forma, não se pode atualmente comprovar DA única e exclusivamente através de PET de modo a embasar uma decisão na prática clínica (MORRIS *et al.*, 2016; ARAFAH, *et al.*, 2023).

Uma alternativa estudada para estabelecimento de uma ferramenta diagnóstica da DA é a ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI). Trata-se de um exame de imagem que permite analisar a atividade funcional dentro do cérebro, sendo uma ferramenta para diagnóstico não invasivo de DA, listado como potencial biomarcador de lesão neuronal. Nesse espectro, há três formas de avaliar os dados coletados pela rs-fMRI: Análise baseada em sementes (SBA), Análise de componentes independentes (ICA), e Análise a teoria dos grafos (GTA). Em geral, todos os métodos mostraram-se eficazes na análise da cognição funcional prejudicada, sendo, portanto, aplicáveis à análise de pacientes com DA, além de serem capazes de distinguir casos de comprometimento cognitivo leve (MCI) (IBRAHIM B, *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

O estudo da Doença de Alzheimer é essencial, considerando sua alta prevalência na população idosa e a complexidade multifatorial de sua fisiopatologia. A detecção precoce é crucial para um melhor prognóstico, permitindo a personalização do tratamento conforme a progressão da doença. Os exames de biomarcadores em LCR e nos métodos de imagens constituem uma alternativa explorável para complementação do

diagnóstico, atualmente firmado principalmente pelos critérios clínicos. No entanto, ainda vigoram entraves que impossibilitam suas aplicações na prática clínica.

Biomarcadores no LCR, como as proteínas tau e beta-amiloide, têm mostrado potencial para diagnóstico precoce, mas sua aplicabilidade clínica é restringida por fatores como invasividade e custo, somados também à variabilidade dos resultados (que não firmam uma uniformidade para todos os casos de DA nos pacientes avaliados). Similarmente, técnicas de imagem, como a PET e a ressonância magnética

funcional, oferecem promissoras perspectivas diagnósticas, porém, requerem mais estudos para padronização e confirmação de sua eficácia.

Portanto, é imperativo continuar as pesquisas para desenvolver métodos diagnósticos mais precisos. Além disso, há uma necessidade urgente de criar sistemas de pontuação e protocolos que aumentem a acurácia dos diagnósticos e otimizem o acompanhamento da progressão da Doença de Alzheimer, assegurando uma abordagem terapêutica mais eficaz e personalizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAFAH, A. *et al.* The Future of Precision Medicine in the Cure of Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2023 Jan 25;11(2):335. doi: 10.3390/biomedicines11020335.

Chávez-Fumagalli, M.A. *et al.* Diagnosis of Alzheimer's Disease in Developed and Developing Countries: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Alzheimers Dis Rep*. 2021 Jan 11;5(1):15-30. doi: 10.3233/ADR-200263.

IBRAHIM, B. *et al.* Diagnostic power of resting-state fMRI for detection of network connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review. *Hum Brain Mapp*. 2021 Jun 15;42(9):2941-2968. doi: 10.1002/hbm.25369.

MO, J.A. *et al.* Cerebrospinal fluid β -amyloid1-42 levels in the differential diagnosis of Alzheimer's disease-systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 24;10(2):e0116802. doi: 10.1371/journal.pone.0116802.

MORRIS, E. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Feb;43(2):374-385. doi: 10.1007/s00259-015-3228-x.

RITCHIE, C. *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 10;2014(6):CD008782. doi: 10.1002/14651858.CD008782.

RITCHIE C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 22;3(3):CD010803. doi: 10.1002/14651858.CD010803.

SHAW LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, Schindler S, Carrillo MC, Hendrix JA, Ross A, Illes J, Ramus C, Fifer S. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Nov;14(11):1505-1521. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.220.

SMALL S, Mayeux R. Doença de Alzheimer. Rowland LP, Pedley TA *MERRITT Tratado de Neurologia*, 12ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

ZUKERMAN E, Brandt RA. Neurologia e Neurocirurgia: a prática clínica e cirúrgica por meio de casos. 1ª edição. Barueri, SP: Manole, 2011. p.177-188.

NEUROLOGIA

Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição III

EP EDITORA
PASTEUR

Capítulo 11

EXAMES DE IMAGEM APLICADOS A NEUROLOGIA

Amanda Isasmendi Stein¹
Ana Caroline De Souza Keppel¹
Andre Both Martins¹
Carlos Eduardo Gasparetto¹
Emilly Caroline Lopes¹
Isabella Pinheiro Barboza¹
Isadora Martinewski Fonseca¹
Jessica Kirjner¹
Lais Meyer Golendziner¹
Laura Delai¹
Leonardo Bacchin Carbonell Schotkis¹
Luiza Costa Gomes¹
Manuela Paczko Bozko Cecchini¹
Marina Frosi Amaral¹
Sofia Lisboa Lazzarotti¹

1. Discente - Medicina – Universidade Luterana do Brasil

Palavras-Chave: Neurologia; Tomografia computadorizada; Ressonância magnética.

Doi

10.59290/978-65-6029-133-1.11

INTRODUÇÃO

O rápido avanço dos exames de imagem nas últimas duas décadas aumentou significativamente o papel da imagiologia na medicina. A imagiologia desempenha um papel integral na avaliação dos transtornos neurológicos. Ela é realizada para fins de diagnóstico, avaliação da eficácia do tratamento, acompanhamento e como guia anatômico para procedimentos. (OSBORN; DIGRE. *Neurologia em Imagem*, 2018).

Doenças neurológicas benignas e neoplasias que ameaçam a vida podem apresentar sintomas semelhantes, sobrepostos, relativamente inespecíficos. A história clínica combinada a um bom exame neurológico é, muitas vezes, acompanhada de investigações laboratoriais, eletroencefalografia, punção lombar e outros exames. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) compõem a espinha dorsal da investigação por imagem desses pacientes. As doenças neurológicas geralmente são complexas, e alcançar um diagnóstico envolve conhecimento sobre neuroanatomia, patologia, fisiologia e também a respeito de ferramentas diagnósticas, tais como neuroimagem. Objetivo deste trabalho é destacar a evolução dos exames de imagem na neurologia. (OSBORN; DIGRE. *Neurologia em Imagem*, 2018).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão (integrativa, sistemática ou narrativa) realizada no período de 2024 por meio de pesquisas nas bases de dados: ex. *PubMed* e *Medline*. Foram utilizados os descritores: neurologia, ressonância magnética, tomografia computadorizada. Desta busca foram encontrados 20 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português; publicados no período de 2001 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, de forma a refletir a relação dos exames de imagem com a neurologia moderna e seus aspectos fundamentais para o diagnóstico de enfermidades neurológicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tomografia Computadorizada (TU): A Tomografia Computadorizada (TC) começou a ser desenvolvida nos anos 60 pelo neurologista William Oldendorf. Entretanto, apenas no início da década de 70 foi apresentado o primeiro esboço de como seria uma TC, sendo de grande utilidade na análise do encéfalo. Essa tecnologia, baseada em raio-X, permitiu uma melhor visualização do sistema ventricular e de partes ósseas do crânio. O aparelho de TC é composto por radiação x, na qual é emitida em forma de leque e captada e transformada em sinal elétrico para ser convertida em uma imagem digital. A análise é feita pela comparação de densidade de absorção do raio-X, podendo ser classificado a partir da escala de *Hounsfield* (JÚNIOR & YAMASHITA, 2001).

A absorção diferencial do feixe de raios X por tecidos distintos produz níveis variados de densidade na imagem, que, nas tomografias computadorizadas, são mensurados em unidades *Hounsfield* (HU). O resultado pode ser exibido em formato transversal ou em múltiplos planos. A TC com múltiplas fileiras de detectores (TCMD) aumentou a potencialidade da TC, ao permitir varreduras mais rápidas, maior resolução espacial e reconstruções multiplanares.

A capacidade da TC de fornecer imagens de condições traumáticas do cérebro e da coluna vertebral de maneira rápida fez com que ela adquirisse valor inestimável no manejo do neurotrauma agudo. Lesões comumente vistas na TC incluem fraturas na calota craniana, hemorragias agudas intra e extra-axiais, contusões hemorrágicas, lesão axonal difusa e fraturas vertebrais. Além do mais, a TC desempenha um papel fundamental no manejo do AVC agudo, sendo considerada o método de imagem de primeira escolha. Ela ajuda rapidamente a determinar se os sinais e sintomas identificados podem ser atribuídos a hemorragia intracraniana, AVC isquêmico ou a lesão com efeito de massa. Embora existam métodos mais avançados, a TC continua sendo o padrão-ouro devido ao seu baixo custo, alta disponibilidade, rapidez de execução e precisão (ZHANG & LIANG, 2019).

A maior contribuição da TC sem contraste é a exclusão da hemorragia intracraniana, de modo que pacientes adequadamente selecionados possam ser tratados com a alteplase ativador do plasminogênio tecidual (tPA). Embora a TC seja menos sensível do que a RM para revelar isquemia ou infarto cerebral agudo, é possível detectar anormalidades em cerca de 50 a 60% das tomografias sem contraste (TCSC) realizadas por pacientes com AVC de grandes territórios vasculares (infarto não lacunar). A TC sem contraste é relativamente insensível para detectar doença neoplásica, especialmente quando a carga tumoral é pequena.

Dessa forma, a TC deve ser realizada com contraste sempre que houver a suspeita da presença de uma condição neoplásica (OSBORN, 2018). A evolução da técnica e do aparelho para a realização do exame permite adquirir imagens de uma forma mais rápida através de uma varredura espiral. Ademais, é possível a realização de angiografia por TC (angio-TC).

Angiografia por TC (angio-TC): A angio-TC é o estudo de escolha para todas as condições neurovasculares, emergenciais ou não, incluindo o AVC agudo, malformações arteriovenosas aneurismas. É rápida e menos suscetível a artefatos do que a angiografia por RM (angio-RM). A angio-TC combinada da cabeça e pescoço, do arco aórtico ao vértice craniano, pode ser obtida com apenas 70 mL de contraste endovenoso e em menos de 15 segundos, possibilitando uma análise de ambos os sistemas carotídeos e do sistema vértebro basilar de forma isolada ou em conjunto (CARVALHO *et al.*, 2019). Dada a elevada prevalência de AVCs agudos cardioembólicos, agora é possível estender o campo de cobertura da angio-TC, de forma a incluir igualmente o coração na avaliação. Ainda que seja a melhor opção para avaliação do sistema vascular cerebral, possui suas limitações, destacando-se indivíduos com insuficiência renal, para os quais a angio-TC não é recomendada (AZEVEDO *et al.*, 2019).

Venografia por TC (VTC): A VTC é semelhante à angio-TC, senão por uma latência adicional para que seja gerada uma visualização ideal do sistema venoso. É uma técnica rápida e confiável para excluir a trombose de seios durais em um contexto de emergência.

Perfusão por TC (PTC): A PTC utiliza a dinâmica do bolus de primeira passagem através do parênquima cerebral para derivar mapas de perfusão. TCs repetidas de uma região limitada do cérebro geram uma curva de atenuação/tempo para cada pixel, que demonstra as mudanças no contraste do tecido durante a passagem do bolus de contraste. O *software* da PTC processa essas imagens e gera dados como volume sanguíneo cerebral (CBV), fluxo sanguíneo cerebral (CBF), tempo médio de trânsito (MTT), tempo de pico (TTP) e mapas de permeabilidade (kPS).

O objetivo da PTC é detectar o *mismatch* (ou desproporção) entre o cérebro já infartado

(“núcleo” isquêmico) e aquele em risco de infarto (“penumbra”, parte do cérebro potencialmente recuperável). Os mapas de permeabilidade (kPS) são úteis em imagens de tumores, para estadiar gliomas e discriminar recorrência tumoral de necrose por radiação.

Alguns princípios simples podem ser empregues para assegurar que nenhuma emergência neurocirúrgica passe despercebida durante uma tomografia computadorizada (TC) de emergência, realizada em situações difíceis.

Linha média: A linha média do cérebro do paciente deve estar localizada no meio da cabeça, e os dois lados do cérebro devem ter aspecto semelhante. Embora existam assimetrias funcionais importantes entre os hemisférios cerebrais direito e esquerdo, as diferenças anatômicas são sutis e insignificantes na neuroradiologia clínica. Presume-se que qualquer desvio das estruturas da linha média represente uma lesão expansiva no lado oposto ao desvio da linha mediana. Para fins práticos, não existem lesões cerebrais agudas “sugadoras” que “puxem” a linha mediana em sua direção. Se o septo inter-ventricular e o terceiro ventrículo estiverem localizados na linha média, não existirá herniação subfalcina.

A simetria do cérebro é crucial para a avaliação radiológica. No tocante à assimetria, apenas a experiência ensina os limites da normalidade. De modo geral, o padrão dos sulcos deve ser simétrico. Os sulcos de um lado do cérebro têm as mesmas dimensões dos sulcos correspondentes do outro lado. A fissura inter-hemisférica anterior (fissura longitudinal do cérebro, segundo a Terminologia Anatômica [TA]) deve ser visualizada. O desaparecimento dos sulcos pode ser consequente a compressão por massa ou opacificação do líquido cefalorraquidiano após hemorragia subaracnóide ou, menos frequentemente, por meningite ou propagação de tumor pelo líquido cefalorraquidiano. Os sulcos

se estendem até a tábua interna (lâmina interna) dos ossos do crânio.

Cisternas basais: Sinais mais sutis, embora mais importantes, de lesão expansiva intracraniana incluem distorção dos espaços extra-axiais da fossa posterior e da base do cérebro. As estruturas cruciais são a cisterna quadrigeminal e a cisterna suprasselar (cisterna quiasmática, segundo a TA) (Figuras 2.6, 2.10 e 2.16). Visto que esses espaços extra-axiais são atravessados por estruturas neurais importantes, é decisivo o exame cuidadoso dessas regiões. No plano axial, a cisterna quadrigeminal tem o aspecto de um sorriso simétrico. Qualquer assimetria tem de ser considerada suspeita e uma anormalidade dessa cisterna pode representar rotação do tronco encefálico, resultante de herniação tentorial, apagamento da cisterna por massa no cerebelo ou no tronco encefálico, ou opacificação da cisterna (p. ex., hemorragia subaracnóide).

Ventrículos: A última estrutura que tem de ser avaliada em uma revisão rápida de um exame de imagem do cérebro é o sistema inter-ventricular. É melhor começar pelo quarto ventrículo na fossa posterior porque é o de visualização mais difícil na TC. Assimetria ou desvio do quarto ventrículo pode ser o único sinal de massas intracranianas significativas. Por causa do formato do quarto ventrículo, parte da assimetria pode ser reflexo da posição do paciente no tomógrafo. As dimensões globais do sistema ventricular devem ser avaliadas a seguir. A dilatação dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, na vigência de cefaleia ou sinais de massa intracraniana, pode representar hidrocefalia, uma condição potencialmente fatal, mas de fácil tratamento.

Ressonância magnética: A ressonância magnética (RM) é um método diagnóstico não invasivo que fornece imagens de alta definição anatômica, sendo utilizada amplamente no

campo da neurologia (MALDONADO, *et al.*, 2005).

As imagens geradas pela RM frequentemente se assemelham a amostras de anatomia macroscópica. Uma característica importante da ressonância magnética é sua capacidade de diferenciar distintos tipos de tecidos moles e identificar anormalidades patológicas. Por isso, é indispensável para a prática neurológica moderna, tanto para diagnóstico, confirmação de hipóteses diagnósticas e caracterização de condições neurológicas, quanto para o monitoramento da resposta ao tratamento (ROWLAND, *et al.*, 2018).

Na técnica de imagem por RM, as partículas responsáveis pelo sinal são os núcleos magnéticos dos átomos de hidrogênio, comumente chamados de prótons, pois são constituídos apenas por um próton. O sinal da RM provém principalmente dos prótons das moléculas de água dos tecidos (SILVA, 2022). O alinhamento refere-se à propriedade magnética dos núcleos de alguns átomos, neste caso os átomos de hidrogênio, que tendem a se orientar paralelamente a um campo magnético. Para que esses átomos sejam alinhados em uma direção específica, é necessário um campo magnético intenso. A etapa seguinte é a excitação. Sabe-se que cada núcleo de hidrogênio "vibra" em uma determinada frequência proporcional ao campo magnético em que está localizado. O aparelho emite então uma onda eletromagnética nessa mesma frequência, transferindo energia da onda emitida para os átomos de hidrogênio, fenômeno conhecido como ressonância. A terceira etapa é a detecção de radiofrequência. Quando os núcleos de hidrogênio recebem a energia, tornam-se instáveis. Ao retornar ao estado habitual, eles emitem ondas eletromagnéticas na mesma frequência. O equipamento detecta essas ondas,

determinando a posição no espaço e a intensidade da energia. Essa intensidade é exibida como "brilho" na imagem, sendo utilizada a nomenclatura "intensidade de sinal" (JÚNIOR *et al.*, 2002).

Os parâmetros fundamentais da RM são a densidade de prótons, T1 e T2, que determinam o contraste entre os tecidos na imagem. Tecidos como gordura, melanina e proteína geram alto sinal em sequências ponderadas em T1 e se apresentam em tons "claros" /brancos, ao passo que o líquido cefalorraquidiano (LCR) é escuro. Já em sequências ponderadas em T2 o LCR possui um tempo de relaxamento longo e mostra-se branco. A sequência de inversão-recuperação com atenuação de líquidos (FLAIR) é usada para eliminar o sinal do LCR, que assim se mostra escuro, sendo útil para destacar lesões parenquimatosas próximas aos ventrículos ou sulcos, como placas na esclerose múltipla. (OSBORN & DIGRE. Neurologia em Imagem, 2018).

Angio-RM: A sequência time-of-flight (TOF) é a mais comumente usada para angio-RM. O alto sinal nas artérias intracranianas está relacionado ao fenômeno de fluxo sanguíneo no interior do vaso (efeito do influxo) e, consequentemente, não é necessária a aplicação de gadolínio intravenoso. A angio-RM por método TOF pode ser realizada por técnicas bi ou tridimensionais. A angio-RM com contraste é frequentemente utilizada para avaliar a vasculatura do pescoço. A angio-RM intracraniana com contraste é útil em pacientes com stents e/ou coils.

Venografia por RM (VRM): A VRM pode ser realizada com técnicas TOF em 2D/3D, que não necessitam de administração de gadolínio IV. A VRM com contraste, contudo, é mais robusta e menos suscetível a artefatos, se comparada às técnicas TOF.

Perfusão por RM: O exame de perfusão por RM (com contraste) pode ser realizado com 2 técnicas principais: susceptibilidade dinâmica pelo meio de contraste (DSC ou estudo de perfusão T2*) e realce dinâmico pelo meio de contraste (DCE ou estudo de permeabilidade). A perfusão com DSC dá informação sobre CBV relativo (rCBV), CBF relativo (rCBF), MTT e TTP, úteis em pacientes com AVC. A sequência de perfusão com realce dinâmico pelo contraste (DCE) avalia o extravasamento da região intravascular para o interstício, para gerar mapas de permeabilidade. Tanto a técnica de DSC quanto a de DCE podem ser usadas na avaliação de tumores cerebrais.

A técnica arterial *spin labeling* (ASL) é um método de perfusão por RM para mensurar quantitativamente o CBF, ao se valer da água no sangue arterial como um marcador livremente difusível. O método ASL é completamente não invasivo, pode ser repetido diversas vezes e é realizado sem gadolínio.

Espectroscopia por RM (ERM): A ERM fornece informações metabólicas/bioquímicas sobre tecidos de forma não invasiva in vivo. As alterações metabólicas básicas comuns à patologia cerebral incluem elevação na colina (Cho), lactato e lipídios e diminuição do N-acetilaspártato (NAA) e creatina (Cr). A ERM é

útil no contexto clínico de lesões com realce focal, distúrbios metabólicos, demências, epilepsia e infecções cerebrais.

Ressonância Magnética Funcional (RMf): A RMf é uma técnica utilizada para obter informações funcionais por meio da visualização da atividade cortical. A RMf detecta alterações sutis no fluxo sanguíneo em resposta a estímulos ou ações. É utilizada na prática clínica tipicamente para o mapeamento pré-cirúrgico de áreas eloquentes (p.ex., habilidades vocais e motoras) e em pesquisas que buscam elucidar novas redes neurais.

CONCLUSÃO

A evolução dos métodos de exame de imagem ocorreu de forma rápida, tendo seu início no início dos anos 70 e evoluindo de maneira progressiva até os dias atuais. Este avanço tecnológico e científico garantiu rapidez aos diagnósticos e maior precisão na tomada de condutas. Dessa forma, é notória a importância da imagem na área médica, uma vez que, seu avanço permitiu uma análise mais clara e profunda de lesões, propiciando maior certeza diagnóstica e assegurando o melhor cuidado ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARVALHO A.C.P., História da tomografia computadorizada. *Revista Imagem*, 2007;29(2).

CAVALCANTI, J.L.S. Sistema Nervoso. In: TARANTINO AB, editor. *Vieira Romeiro Semiologia médica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan;1980. p.633-640.

JÚNIOR E.A., Yamashita H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001;23(1).

LOUIS, E.D, MAYER S.A., ROWLAND L.P. *Merritt Tratado de Neurologia*; 13ª 2018.

MALDONADO J.G.A; Pereira M.E; Albuquerque K.R; Pires, J. Ressonância Magnética em Paciente Portadora de Marcapasso. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005.May;84(5) Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/tWs4VyCTwDsvLV48Gnf9Zwh/?format=pdf>.

MAZZOLA A.A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira De Física Médica*. 2015;3(1).

OLIVEIRA, G. E, *et al.* A evolução dos exames de imagem na neurologia. *Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação*. 2023;4(3):111-114.

SILVA, L.T.I. Ressonância Magnética de Encéfalo: Uma revisão bibliográfica. [Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Biomedicina]. Muriaé: Centro Universitário FAMINAS; 2022.

ZHANG X.H., Liang H.M. Systematic review pith network meta-analysis: Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients pith ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016360>.

OSBORN, A.G. Digre, K.B. *Neurologia em Imagem*. 2018. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=9mhaDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=ptBR&source=gbs_ge_summaryr&cad=0#v=onepage&q&f=false.

Capítulo 12

FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO COM CANNABIS MEDICINAL

Fernando Rafael Haddad Machado¹
Gabriel Barbieri da Silva¹
Gabriel Canhoto Lima¹
Helena Lobato Serrano¹
Jeane Pereira Da Silva Juver²
Juliana De Albuquerque Magella Mussnich¹
Leonardo Ferro Radicchi¹
Leonardo Sena de Souza¹
Lívia Santiago Pereira¹
Lucas Longo Ferreira¹
Lucas Vazquez Barreira Ranzeiro De Bragança¹
Maria Eduarda Oliveira Chiappane¹
Omar Hazem Ashmawi¹
Rodrigo Maia Ribeiro¹

1. *Discente –Medicina da Universidade Federal Fluminense.*
2. *Docente –Departamento de Anestesiologia da Universidade Federal Fluminense.*

Palavras- Chave: Dor; Fibromialgia; Cannabis Medicinal.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome crônica e complexa que afeta cerca de 5-7% da população mundial, com uma prevalência na população da América e Europa de 4%, sendo mais comum em mulheres do que em homens, na proporção de 2:1. (ROBINSON *et al.*, 2024; KHURSHID *et al.*, 2021).

Essa condição é caracterizada por dores generalizadas, fadiga, rigidez, alterações do sono e sintomas cognitivos (ROBINSON *et al.*, 2024). A patologia mais aceita é a alteração das vias centrais da dor, que resulta em hiperalgesia (KHURSHID *et al.*, 2021). Contudo, ainda hoje, sua etiologia é desconhecida, mas acredita-se que ela esteja relacionada a uma combinação de fatores genéticos, ambientais e psicológicos (CAMERON *et al.*, 2020).

Atualmente, o diagnóstico da fibromialgia é clínico, já que não é possível confiar em apenas um sintoma, devido a possibilidade da coexistência de outras doenças com características clínicas sobrepostas (KHURSHID *et al.*, 2021). O tratamento da fibromialgia é baseado em medicações, terapias físicas e psicológicas, e mudanças no estilo de vida (DE CLIFFORD-FAUGÈRE *et al.*, 2023). No entanto, muitos pacientes relatam insatisfação com os tratamentos convencionais (ANG *et al.*, 2023). Nesse sentido, o uso de *cannabis* medicinal tem sido cada vez mais estudado como uma opção terapêutica para o tratamento da fibromialgia (GIOSI *et al.*, 2022).

O objetivo do presente capítulo é realizar uma revisão narrativa sobre o uso de *cannabis* medicinal no tratamento da fibromialgia, com foco nas evidências científicas disponíveis sobre a segurança, eficácia e mecanismos de ação da *cannabis* medicinal nesta doença (HABIB *et al.*, 2021; BOEHNKE *et al.*, 2021). Para isso,

serão analisados estudos clínicos, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises publicados em periódicos científicos indexados em bases de dados como PubMed e Scielo.

Os resultados preliminares mostram que o uso de *cannabis* medicinal pode ser eficaz no alívio da dor e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia (BERGER *et al.*, 2020). No entanto, é necessário realizar mais estudos para confirmar esses achados e para entender melhor os mecanismos de ação da *cannabis* medicinal nesta doença (SAG *et al.*, 2019). Além disso, é importante considerar os riscos e benefícios do uso de *cannabis* medicinal, assim como as implicações éticas e legais associadas à sua prescrição e dispensação (HABIB *et al.*, 2021).

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo contribuir para a compreensão do uso de *cannabis* medicinal no tratamento da fibromialgia, fornecendo informações sobre o assunto e identificando as principais evidências científicas disponíveis. Espera-se que os resultados deste trabalho possam contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia e para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas baseadas em *cannabis* medicinal (HABIB *et al.*, 2021).

MÉTODO

Este estudo adotou uma metodologia abrangente para a busca de artigos utilizando como fontes principais as plataformas PubMed, Scielo e Lilacs. O objetivo da pesquisa se caracterizou pela busca de informações pertinentes acerca do uso da *cannabis* medicinal no tratamento da fibromialgia. Nas três bases de busca supracitadas foi utilizada a associação das palavras chaves "*cannabis*", "*fibromyalgia*" e "*chronic pain*" presentes no título ou no resumo, sem aplicação de filtro temporal, a fim

de agrupar o maior número de trabalhos como referência bibliográfica. Esses termos foram escolhidos para direcionar e afunilar a pesquisa, visto que, apesar de serem isoladamente abrangentes, quando usados em associação enfocam principalmente em estudos relevantes ao eixo deste trabalho. Ao total foram encontrados 51 artigos, dos quais 20 foram selecionados. Além disso, também realizamos uma busca adicional para melhor compreensão do sistema endocanabinóide. Para isso foram utilizados 5 artigos das bases de dados Pubmed e Lilacs.

Tal estratégia de triagem dos artigos levou em consideração a ampla gama de estudos disponíveis nas bases de dados selecionadas, a fim de proporcionar uma pesquisa que leve à compreensão aprofundada do uso da *cannabis* medicinal no tratamento da fibromialgia, explorando suas diversas apresentações.

FISIOPATOLOGIA

A etiologia e a fisiopatologia da fibromialgia (FM) ainda são motivo de debate, mas evidências sugerem uma complexa interação entre fatores genéticos, neuroquímicos e ambientais. Essa doença afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes e pode acarretar altos custos terapêuticos, sendo que os tratamentos padrão atuais incluem terapia cognitivo-comportamental (TCC), antidepressivos, medicamentos neuropáticos e atividades físicas, com, no entanto, a eficácia desses tratamentos sendo limitada (STRAND *et al.*, 2023).

Uma teoria frequentemente discutida enquanto mecanismo da FM é a disfunção no processamento central da dor, caracterizada pela sensibilização central e comprometimento na via inibitória descendente da dor, com modulação anormal relacionada à hipersensibilidade a estímulos dolorosos. Além disso, disfunções nos sistemas de neurotransmissores, neuroendócrino e nervoso autônomo têm sido relatadas

em pacientes com FM (KURLYANDCHIK *et al.*, 2022). Entre esses sistemas, o papel da serotonina é particularmente relevante, como indicado por níveis alterados dessa substância no líquido cefalorraquidiano e no soro de indivíduos fibromiálgicos (BOURKE *et al.*, 2022). Para além dos serotoninérgicos, distúrbios catecolaminérgicos e dopaminérgicos também foram identificados. Assim como o vírus Epstein-Barr e da hepatite C, Doença de Lyme e Bruce-lose também estão relacionados ao aparecimento da doença em indivíduos predispostos geneticamente (KURLYANDCHIK *et al.*, 2021).

A investigação genética também revelou insights importantes, tal quais polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes específicos, como o gene do transportador de serotonina (SLC6A4), que foram identificados em pacientes com FM. Esses polimorfismos estão associados não apenas à FM, mas também a distúrbios somáticos comórbidos, como a síndrome do intestino irritável (BOURKE *et al.*, 2022). Além disso, estudos encontraram associações entre variantes genéticas específicas, como um polimorfismo no gene da catecol-O-metiltransferase (COMT), e características clínicas da FM, como ansiedade, depressão e incapacidade (BOURKE *et al.*, 2022).

Além dos fatores genéticos, o estresse tem sido implicado como um possível contribuinte para a fisiopatologia da FM. Muitos pacientes relatam um evento estressante que precede o início da dor crônica, sugerindo uma interação complexa entre fatores psicossociais e biológicos na manifestação da condição (KURLYANDCHIK *et al.*, 2021). A resposta ao estresse também pode estar relacionada a anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com alguns estudos sugerindo níveis mais baixos de cortisol em pacientes com FM (BOURKE *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços na compreensão da FM, questões chave permanecem em aberto. Nesse sentido, enquanto a neuropatia de fibras pequenas foi identificada em uma proporção significativa de pacientes com FM, a relação exata entre essa condição e a FM ainda não está completamente esclarecida (BOURKE *et al.*, 2022). Além disso, embora a teoria da "deficiência clínica de endocanabinóides" tenha sido proposta como uma explicação para os sintomas da FM, sua validade ainda é objeto de debate e requer mais investigação para ser confirmada ou refutada (ANG *et al.*, 2023; BOURKE *et al.*, 2022).

Para o diagnóstico da FM, são cruciais a exclusão de outras etiologias, destacando-se dor neuropática e dor musculoesquelética crônica de origens distintas. A dor neuropática, frequentemente caracterizada por uma sensação de queimação, está associada à perda ou ganho sensorial devido a sensibilização periférica ou central, geralmente causada por lesões nos nervos. Suas principais etiologias incluem neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dor do membro fantasma, dor neuropática pós-cirúrgica e neuropatia associada ao HIV, com uma prevalência estimada entre 7% e 10% na população geral (ANG *et al.*, 2023). Apesar das tentativas de tratamento, a dor neuropática é desafiadora de tratar, com poucas pessoas experimentando benefícios significativos de intervenções farmacológicas isoladas. Por outro lado, a dor musculoesquelética crônica, derivada de estruturas como ossos ou articulações, compreende uma variedade de condições, incluindo osteoartrite, artrite inflamatória e fibromialgia, podendo ser classificada como primária, sem causa aparente, como a dor lombar inespecífica, ou secundária, associada a doenças subjacentes, como a esclerose múltipla (ANG *et al.*, 2023).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Fisiologia do sistema endocanabinóide

O estudo do sistema endocanabinóide (SEC) ocorre após identificação dos primeiros componentes químicos na *Cannabis*. No contexto da fibromialgia, acredita-se que o SEC possa atuar na alteração da percepção da dor, bem como exercer efeitos imunomoduladores.

O SEC é um sistema neuromodulador que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do SNC, na plasticidade sináptica e na resposta frente a estimulações nocivas endógenas e ambientais (CECILIO & OLIVEIRA, 2023). Basicamente, é composto por receptores canabinóides (CB1 e CB2), pelos seus principais ligantes endógenos, ou endocanabinóides (anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG)), e enzimas responsáveis por sua síntese (NAPE-PLD, DAGL), transporte e degradação (FAAH, MAGL). Os receptores CB1 e CB2, receptores de membrana acoplados à proteína G, estão distribuídos amplamente por todo o corpo, mas predominam, respectivamente, no sistema nervoso central e em órgãos periféricos, especialmente em células associadas ao sistema imune (PERTWEE, 2006). Os endocanabinóides, por sua vez, derivam de precursores fosfolipídicos da membrana celular sendo produzidos e liberados na fenda sináptica sob demanda (sem armazenamento em vesículas sinápticas) a partir de um estímulo recebido no neurônio pós-sináptico que resulta no aumento da concentração intracelular do cálcio. Diferentemente da neurotransmissão clássica, o neurotransmissor do SEC parte do neurônio pós-sináptico em direção ao neurônio pré-sináptico, modelo de neurotransmissão chamado sinalização retrógrada. Ao ser liberado na fenda sináptica, o endocanabinóide se liga aos receptores CB1 localizados na membrana neuronal pré-sináptica, deflagrando uma cascata intracelular inibitória pela

inibição da atividade da enzima adenilato ciclase e consequente redução dos níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), levando ao bloqueio de canais de cálcio e ativação de canais de potássio dependentes de voltagem. Assim, é cessada a transmissão anterógrada de uma variedade de neurotransmissores excitatórios e há diminuição do padrão de atividade neural (SAITO *et al.*, 2010). No caso da fibromialgia, estudos recentes mostram prováveis alterações do SEC em pacientes com a doença (KURLYANDCHIK *et al.*, 2022).

Nesse sentido, urge analisar a atuação dos fitocanabinoides, moléculas exógenas presentes na *Cannabis*, no tratamento da doença, visto que o manejo da dor crônica é o principal uso da *Cannabis* medicinal, a qual também se mostra valiosa para a redução do uso de opioides (LUCAS, 2017).

Tratamento

A atuação do sistema canabinóide na modulação da dor, do estresse e da inflamação sugere que seu estímulo pode ter potencial terapêutico na fibromialgia, devido às propriedades analgésicas e anti-inflamatórias dos canabinóides (BADALÀ; NOURI-MAHDAVI; RAOOF, 2010; CAMERON; HEMINGWAY, 2020). A expressão dos receptores e dos ligantes canabinóides no sistema nervoso periférico e central, mas também em outros tecidos, como ossos e sistema imunológico, contribui para a possível atuação da *cannabis* na síndrome fibromiálgica, no mesmo grau de complexidade em que ela se manifesta, com disfunções difusas (CAMERON & HEMINGWAY, 2020).

Os componentes da *cannabis* mais comumente isolados para efeitos terapêuticos são o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (STRAND *et al.*, 2023). A maioria de seus efeitos são mediados pelos receptores acoplados à proteína G canabinóide tipo 1 (CB1), expresso, principalmente, no sistema

nervoso central (SNC), e CB2, presente nas células inflamatórias (STRAND *et al.*, 2023; VAN DE DONK *et al.*, 2019). O THC é um agonista parcial do receptor CB1, que resulta na redução da neurotransmissão e produz uma variedade de efeitos, incluindo analgesia e efeitos psicotrópicos. O CBD é um antagonista do receptor CB2 e, adicionalmente, é agonista do receptor 5-HT e pode estimular o receptor vanilóide tipo 1 (VR1), com eficácia semelhante à capsaicina (BERGER *et al.*, 2020; VAN DE DONK *et al.*, 2019).

Os aspectos afetivo-motivacionais e sensoriais da dor são representados de forma segregada no córtex frontal-límbico e no somatosensorial, respectivamente. A densa distribuição frontal-límbica dos receptores CB1 sugere que o THC possa ter as qualidades afetivas da dor como alvo específico. Lee *et al.*, (2013) demonstra que a ablação ou a inativação das amígdalas, no sistema límbico, mitiga significativamente a analgesia proporcionada pelos agonistas sistêmicos do CB1, indicando a contribuição importante das amígdalas no processo de analgesia canabinóide. A atenuação dos aspectos afetivos da dor se relaciona, portanto, à modulação emocional e à redução do estresse, manifestado na fibromialgia.

Üçeler *et al.*, (2011) revelou que pacientes com fibromialgia apresentam níveis séricos elevados de IL-1RA, IL-6 e IL-8 e níveis plasmáticos elevados de IL-8. Essas citocinas pró-inflamatórias podem ter efeitos algícos, exercendo papel na indução e na manutenção da dor em síndromes dolorosas, como a fibromialgia. Dessa maneira, a dor generalizada sofrida pelos pacientes com síndrome fibromiálgica poderia ser explicada pelo desequilíbrio na produção e na secreção de citocinas. Em consonância com esses achados, um ensaio demonstrou níveis reduzidos das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 em pacientes com fibromialgia, quando

comparados com pessoas saudáveis de um grupo controle. Ainda é desconhecido se as alterações nos níveis de citocinas na fibromialgia são a causa da dor na síndrome ou a sua consequência. Apesar de tal indeterminação, os efeitos algícos das citocinas pró-inflamatórias devem ser considerados no estudo da atuação dos canabinóides no processo inflamatório. A ampla distribuição de CB2 nas células do sistema imune sugere ação imunomoduladora do CBD, mediante indução de apoptose de células inflamatórias, de migração e de diferenciação celular, além da produção de quimiocinas e da modulação de citocinas, como, TNF- α , IL-12, IL-1, IL-6 e IL-10, destacando-se IL-6 e IL-10, cujos valores estavam alterados quando pesquisados em pacientes com fibromialgia (BADALÀ *et al.*, 2010; KATZ-TALMOR *et al.*, 2018; ÜÇEYLER *et al.*, 2011).

Ademais, um estudo aponta o CBD como um agonista completo, embora fraco, do VR1, considerando-se que algumas de suas ações farmacológicas são semelhantes às dos agonistas naturais do receptor, como a capsaicina. A princípio, a estimulação dos receptores VR1 está relacionada à vasodilatação e à inflamação, mas a interação com capsaicina e seus análogos é capaz de gerar repercussões anti-inflamatórias, o que é observado, também, no uso de CBD. Esse fenômeno anti-inflamatório decorre da dessensibilização dos receptores VR1 à ação de estímulos nociceptivos e da consequente depleção dos neuropeptídeos vasoativos sensoriais (BISOGNO *et al.*, 2001).

Análise da eficácia

Pacientes que fazem uso de canabinóides (por conta própria ou com prescrição médica) para tratamento de dor por doenças que não sejam a fibromialgia, e relatam melhora nos sintomas. Em Arizona, Estados Unidos, 77% dos pacientes que receberam *cannabis* medicinal

relataram melhora substancial da dor, com alívio quase total, e com isso, reduziram o uso de outros medicamentos usados no tratamento da mesma (ANAYA *et al.*, 2021). Dados dessa natureza levaram pesquisadores a realizarem testes com os canabinóides no tratamento da fibromialgia.

Cada vez mais, pacientes com diagnóstico de fibromialgia (e aqueles que não têm o diagnóstico), utilizam, pontual ou continuamente, algum canabinóide na tentativa de atenuar os sintomas da doença. O estudo trans-seccional realizado no Canadá realizado por Fitzcharles *et al.*, (2021), constatou 28 de 117 pacientes diagnosticados utilizando a *cannabis* medicinal no tratamento, e destes, 17 de maneira contínua.

A eficácia dos canabinóides no tratamento da fibromialgia mostrou-se discutível, alguns apontam uma melhora nos sintomas da doença, elevando a qualidade de vida, qualidade do sono, aliviando ansiedade e dor, e outros apontam uma ausência de efeito benéfico nesses quesitos.

Em uma revisão sistemática de Strand *et al.*, (2023) evidenciou-se, no geral, uma redução a curto termo na dor em pacientes com fibromialgia tratados com terapêutica envolvendo canabinóides. No entanto, os resultados não foram homogêneos. A revisão incluiu nove estudos, sendo cinco observacionais e apenas quatro ensaios clínicos randomizados, o que diminuiu a qualidade das evidências. Não obstante, foram vistos efeitos positivos na qualidade de vida dos fibromiálgicos, com melhoras na qualidade do sono, humor, libido e apetite. Foram usados nos estudos: THC e CBD, em diversas formas de administração (óleo, inalatória, oral); e nabilona (um análogo sintético de THC). Dois ensaios clínicos envolvendo-a tiveram resultados intrigantes: Strand *et al.*, (2023) concluiu que melhorou disfunções do sono, sem efeito na dor

(em comparação com pacientes tomando placebo, enquanto os pacientes no estudo de Ware *et al.*, (2010), relataram melhora na dor e na ansiedade (em comparação com pacientes tomando amitriptilina). Os dois estudos tiveram durações diferentes, o que pode ser um fator nos efeitos diferentes relatados. Por outro lado, Van De Donk *et al.*, (2019) não encontrou benefícios no alívio da dor em pacientes após ensaio clínico com diversos canabinóides inalatórios comparados com placebo.

O período de uso é outra discussão importante, já que os relatos de efeitos adversos aumentam com o uso de doses maiores e por mais tempo, o que pode ser um problema no uso do tratamento de fibromialgia com canabinóides, os mais comuns sendo sono, tontura e boca seca (STRAND *et al.*, 2023).

Vale ressaltar que os resultados conflitantes nos ensaios clínicos também se refletiram nos estudos observacionais analisados por tal revisão. Possivelmente devido ao fato de o alívio da dor ser apenas medido conforme relato dos pacientes após sofrerem intervenção. Strand *et al.*, (2023) concluiu que adicionar *cannabis* medicinal no tratamento com oxicodona, naloxona e duloxetine melhora significativamente a dor lombar de pacientes que sofrem com fibromialgia, com os próprios relatando tal melhora durante e após 6 meses, tempo de acompanhamento do estudo.

Na revisão sistemática de Anaya *et al.*, (2021), houve conclusões semelhantes, de que não foi possível estabelecer uma eficácia dos canabinóides como analgésico quando usados em fibromiálgicos. Há estudos que sugerem resultados positivos, e outros, nenhuma alteração na dor. Há também estudos que destacam preocupações com efeitos psicoativos, sedação, comprometimento cognitivo e risco de dependência (ANG *et al.*, 2023; GIOSSI *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A divergência entre os estudos ressalta a importância de uma avaliação cuidadosa do perfil de segurança dos canabinóides, especialmente em populações vulneráveis, como pacientes com fibromialgia que frequentemente apresentam comorbidades médicas e psiquiátricas.

Somando-se as questões relacionadas à eficácia e segurança, a divergência na literatura sobre o uso de canabinóides na fibromialgia também levanta considerações éticas e legais. Em muitas jurisdições, o uso de *cannabis* medicinal ainda é objeto de controvérsia devido às preocupações com o abuso, acesso inadequado, regulamentações restritivas e falta de padronização na produção e distribuição de produtos à base de *cannabis*. Essas considerações devem ser cuidadosamente ponderadas ao considerar o uso de canabinóides como parte do plano de tratamento para a fibromialgia.

Em suma, a literatura existente sobre o uso de canabinóides para o tratamento da fibromialgia reflete uma divergência significativa de opiniões e resultados. Enquanto alguns estudos sugerem benefícios potenciais dos canabinóides no alívio da dor e melhora dos sintomas, outros questionam sua eficácia e segurança. Essas divergências destacam a necessidade de mais pesquisas de alta qualidade, incluindo ensaios clínicos randomizados controlados, para elucidar melhor o papel dos canabinóides no manejo da fibromialgia. Além disso, é essencial abordar questões éticas, legais e de segurança para garantir uma abordagem equilibrada e baseada em evidências no uso de canabinóides como parte do tratamento da fibromialgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- ANAYA, H. J. M. *et al.* Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: A literature review. *Colombian Journal of Anesthesiology*, v. 49, n. 4, p. 1-13, 2021. doi: 10.5554/22562087.e980.
- ANG, S. P. *et al.* Cannabinoids as a Potential Alternative to Opioids in the Management of Various Pain Subtypes: Benefits, Limitations, and Risks. *Pain and Therapy*, v. 12, n. 2, p. 355-375, 2023. doi: 10.1007/s40122-022-00465-y.
- BADALÀ, F. *et al.* The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy PÁL. *Pharmacognosy Journal*, v. 144, n. 5, p. 724-732, 2010.
- BERGER, A. A. *et al.* Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, v. 34, n. 3, p. 617-631, 2020. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.010.
- BISOGNO, Tiziana *et al.* Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: Effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, v. 134, n. 4, p. 845-852, 2001. doi: 10.1038/sj.bjp.0704327.
- BOEHNKE, K. F. *et al.* Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey. *The Journal of Pain*, jan. 2021.
- BOURKE, S. L. *et al.* Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 240, p. 108216, 1 dez. 2022.
- CAMERON, E. C.; HEMINGWAY, S. L. Cannabinoids for fibromyalgia pain: A critical review of recent studies (2015-2019). *Journal of Cannabis Research*, v. 2, n. 1, 2020. doi: 10.1186/s42238-020-00024-2.
- CECILIO, S. A. J.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. O. Cannabis versus neuromodulators in chronic pain. *BrJP*, v. 6, n. Suppl 2, p. 146-152, 2023. doi: 10.5935/2595-0118.20230057-en.
- FITZCHARLES, M. A. *et al.* Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in canada after cannabis legalisation: A cross-sectional study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 39, n. 3, p. S115-S119, 2021. doi: 10.55563/clinxprheumatol/qcyet7.
- GIOSSI, R. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis Seem to Indicate that Cannabinoids for Chronic Primary Pain Treatment Have Limited Benefit. *Pain and Therapy*, v. 11, n. 4, p. 1341-1358, 2022. doi: 10.1007/s40122-022-00434-5.
- HABIB, G.; KHAZIN, F.; ARTUL, S. The Effect of Medical Cannabis on Pain Level and Quality of Sleep among Rheumatology Clinic Outpatients. *Pain Research and Management*, v. 2021, p. 1-6, 6 set. 2021.
- KATZ-TALMOR, D. *et al.* Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases - where do we stand? *Nature Reviews Rheumatology*, v. 14, n. 8, p. 488-498, 2018. doi: 10.1038/s41584-018-0025-5.
- KHURSHID, H. *et al.* A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope? *Cureus*, v. 13, n. 8, 20 ago. 2021.
- KURLYANDCHIK, I.; TIRALONGO, E.; SCHLOSS, J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 27, n. 3, p. 198-213, 1 mar. 2021.
- KURLYANDCHIK, I. *et al.* Plasma and interstitial levels of endocannabinoids and N-acyl ethanolamines in patients with chronic widespread pain and fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Pain Reports*, v. 7, n. 6, p. E1045, 2022. doi: 10.1097/PR9.0000000000001045.
- LEE, M. C. *et al.* Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain*, v. 154, n. 1, p. 124-134, 2013. DOI: 10.1016/j.pain.2012.09.017.

LUCAS, Philippe. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. *Harm Reduction Journal*, v. 14, n. 1, p. 10-15, 2017. doi: 10.1186/s12954-017-0183-9.

PERTWEE, R. G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview. *International Journal of Obesity*, v. 30, p. S13-S18, 2006. doi: 10.1038/sj.ijo.0803272.

ROBINSON, C. L. *et al.* Scoping Review: The Role of Psychedelics in the Management of Chronic Pain. *Journal of Pain Research*, v. 17, p. 965-973, 11 mar. 2024.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?. *Revista brasileira de psiquiatria*, v. 32 Suppl 1, p. S7-14, 2010.

STRAND, N. H. *et al.* Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *Biomedicines*, v. 11, n. 6, p. 1-15, 2023. doi: 10.3390/biomedicines11061621.

ÜÇEYLER, N.; HÄUSER, W.; SOMMER, C. Systematic review with meta-analysis: Cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 12, n. 1, p. 245, 2011. DOI: 10.1186/1471-2474-12-245.

VAN DE DONK, T. *et al.* An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*, v. 160, n. 4, p. 860-869, 2019. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001464.

WARE, M. A. *et al.* The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: Results of a randomized controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*, v. 110, n. 2, p. 604-610, 2010. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c76f70.

Capítulo 13

DISFUNÇÕES COGNITIVAS RELACIONADAS À PÓS-COVID-19: ESTUDO REFLEXIVO

Márcia Astrês Fernandes¹
Ítalo Arão Pereira Ribeiro²
Amanda Alves De Alencar Ribeiro³
Joyce da Silva Sousa⁴
Iolanda Rodrigues Araújo Cardoso⁴
Dara Silva Oliveira⁴

1. Pós-Doutora em Enfermagem Psiquiátrica pelo Departamento de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professora Associada do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí. Bolsista de Produtividade em Pesquisa - CNPq.
2. Doutor em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí. Professor substituto da Universidade Federal do Piauí.
3. Enfermeira e Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí.
4. Discente do Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí.

Palavras- Chave: Disfunção cognitiva; Síndrome de Covid-19 pós-aguda; Cognição.

INTRODUÇÃO

A Doença do Coronavírus (Covid-19), infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, marca o século XXI como um novo problema de saúde pública global. Com sua alta capacidade de disseminação, a pandemia Covid-19 foi responsável pela desestruturação e esgotamento de diversos sistemas de saúde pelo mundo, impactando diretamente nos contextos sociais, políticos, culturais e econômicos, o que elevou indicadores de mortalidade e de repercussão na saúde mental da população (SOUZA & ASHTON, 2020).

Anos após o primeiro caso de Covid-19 confirmado em Wuhan, China, mais de 500 milhões de pessoas foram contaminadas e mais de 6 milhões de pessoas morreram devido à infecção. Contudo, houve também grande número de pessoas que se recuperaram e que, após algumas semanas e meses pós infecção, começaram a apresentar sinais e sintomas ou sequelas, assim nomeados posteriormente, como consequências a longo prazo da infecção (KMITA *et al.*, 2023; ÁVILA, 2022).

Embora as consequências da Covid-19 em longo prazo ainda sejam pouco conhecidas, uma alta taxa de indivíduos, mesmo após a cura da fase aguda da doença, apresenta a persistência de sintomas e/ou de disfunções orgânicas. Em uma estimativa conservadora de 10%, cerca de 75 milhões de pessoas em todo o mundo, 4 milhões somente no Brasil (RAMOS, 2024), irão manifestar esses sintomas dos quais foram denominados de Síndrome Pós-Covid-19 ou “Covid longa”, podendo ser chamada ainda de Síndrome Pós-Cuidados de Terapia Intensiva (*Post-intensive Care Syndrome PICS*), nos casos mais graves da doença (WU, 2021; BARKER-DAVIES *et al.*, 2020; SIDDIQ *et al.*, 2021).

A Síndrome Pós-Covid-19 trata-se de um conjunto de sintomas que incluem manifestações relacionadas aos sistemas musculoesquelético, renal, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, tegumentar, neuropsiquiátricos e outros, caracterizados pelo curso prolongado e persistência por mais de 12 semanas sem uma explicação alternativa (MAHASE, 2020; MANDAL *et al.*, 2020). Essas sequelas não ocorrem apenas nos pacientes que apresentaram a doença em sua fase inicial grave, podendo se manifestar em pacientes que sofreram de Covid-19 leve a moderado (SCHERER *et al.*, 2022; BRUTTO, 2021).

A causa dessas manifestações se deve ao fato do SARS-CoV-2 conseguir atravessar a barreira hematoencefálica e se replicar no tecido neural, bem como devido os astrócitos serem mais suscetíveis à infecção pela Covid-19, visto que a interação de suas proteínas *neuropilin-1* com a *Spike* do coronavírus (complexo spike-NRP1) facilita a entrada do vírus, remodelando o circuito energético com redução de metabólitos usados para suprir neurônios e a síntese de neurotransmissores (BOTACINI *et al.*, 2023).

Pesquisa realizada na França com 478 indivíduos, que passaram por tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI), evidenciou que cerca de 38,4 % manifestaram disfunções cognitivas após 4 meses de alta hospitalar (COMEBAC STUDY GROUP, 2021). Essa reação, se dá pela modificação do fenótipo astrocitário, acarretando dano neurológico pela infecção direta ao sistema nervoso central e replicação viral in loco, de forma que esses pacientes tenham alterações estruturais e funcionais no cérebro, devido perda de espessura em algumas regiões do córtex cerebral, gerando sintomas neurológicos e disfunções cognitivas (BOTACINI *et al.*, 2023).

Essas repercussões e sequelas neurológicas foram correlacionadas ao neurotropismo do vírus SARS-CoV-2 causando danos cerebrais por mecanismos distintos: acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) por fenômenos imunológicos que causam encefalite, acidente vascular cerebral e hipóxia, gerando complicações comportamentais, problemas psicológicos diversos e, principalmente, disfunções cognitivas de impacto sutil ou devastador (MAIA *et al.*, 2023).

Entende-se por cognição a capacitação para se realizar uma série de atividades mentais em inúmeros aspectos da vida. Ela exige uma capacidade de integração de vários aspectos como a memória, habilidade de se relacionar socialmente, inteligência, linguagem, comunicação, raciocínio e atenção. Nesse sentido, a cognição está relacionada a independência do indivíduo e o impacto neurológico direto ou indireto causado pela Covid-19, estendendo-se por longo tempo após a cura, através de sinais e sintomas que podem afetar tanto de forma temporária quanto permanente, implica diretamente na qualidade de vida do indivíduo e de seus familiares (MAIA *et al.*, 2023; ÁVILA, 2022). Assim como, pode acarretar uma busca frequente por unidades de saúde ou pronto atendimento, uso diário de medicamentos e maior dependência para realização de atividades de vida diária (BRILHANTE *et al.*, 2024).

Diante disso e da necessidade de ampliar as discussões para melhor entendimento sobre o tema, este estudo tem por objetivo refletir sobre as disfunções cognitivas relacionadas à pós-Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de um estudo reflexivo, a partir de uma revisão narrativa da literatura, centrado na análise crítica sobre os distúrbios de cognição pós-Covid-19. Para tanto, foram utilizadas as

bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* e *Scopus*, sem restrição temporal ou idiomática.

Para a triagem de artigos científicos disponíveis na literatura compatíveis ao objetivo e aos critérios de inclusão propostos neste estudo, utilizou-se os seguintes descritores em inglês do *Medical Subject Headings* (MeSH): *cognitive dysfunction, cognition, cognition disorders, post-acute Covid-19 syndrome*; e, em português, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *disfunção cognitiva, cognição, síndrome de Covid-19 pós-aguda*.

Em seguida, foram realizadas a leitura e análise críticas das publicações direcionadas às disfunções cognitivas pós-Covid-19. A categorização e a discussão argumentativa dos principais resultados foram realizadas com base na síntese qualitativa e na avaliação dos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pacientes que tiveram Covid-19, independentemente da gravidade dos sintomas na fase aguda, relataram a presença de sintomas associados à Covid longa. Em pesquisa, identificou-se que entre 10% e 65% dos participantes que tiveram a infecção de forma leve/moderado apresentam sintomas de síndrome pós-Covid-19 por 12 semanas ou mais. A sintomatologia mais comumente relatada abrange fadiga, dificuldade respiratória, ansiedade, depressão e problemas cognitivos de atenção, concentração e memória (CAROD-ARTAL, 2021).

As complicações a longo prazo da Covid-19, ou Covid longa, tornam-se preocupantes devido à sua natureza altamente debilitante. Os pacientes com a síndrome Covid longa que foram submetidos a testes neuropsicológicos revelaram memória de longo prazo, e habilidades visuoespaciais afetadas, além de uma deficiência

das funções executivas. Nesse sentido, os sintomas decorrentes da Covid-19 impactam diretamente a redução das atividades habituais, resultando em uma capacidade diminuída desses indivíduos de participar ativamente da sociedade (TABACOF *et al.*, 2022).

Muitos estudos descreveram os sintomas persistentes após a fase aguda da infecção pelo Covid-19, especialmente relacionados a mudanças na cognição. Tais alterações estão relacionadas às complicações neurológicas da Covid-19, que incluem danos ao Sistema Nervoso Central (SNC) e ao Sistema Nervoso Periférico. Em um dos estudos analisados, foram relatados os casos de dois pacientes que desenvolveram distúrbios neurocognitivos após o episódio infeccioso agudo de Covid-19, ambos apresentavam hipometabolismo nas regiões corticais do cérebro (HUGON *et al.*, 2021).

Pesquisas descreveram, a partir do uso de ressonância magnética cerebral, uma atrofia da substância cinzenta no córtex orbitofrontal e giro para-hipocampal em 401 pacientes pós-Covid-19 em comparação com o exame pré-Covid-19 dos mesmos pacientes (DOUAUD *et al.*, 2022). Sabe-se que o córtex cerebral está envolvido em muitas funções cognitivas; por exemplo, o córtex cingulado anterior e posterior está envolvido em emoções, memória, depressão e decisão de ação. Nesse sentido, as disfunções nessas regiões poderiam explicar os prejuízos cognitivos vistos em indivíduos que foram infectados pelo SARS-CoV-2 (HUGON *et al.*, 2021).

Dentre as consequências geradas pela Covid longa, as alterações relacionadas à estrutura e funcionalidade do cérebro e cognição estão entre as mais prevalentes, apresentando-se com maior grau de durabilidade e complexidade em seu tratamento (EFSTATHIOU *et al.*, 2022). Estudo nacional de revisão da literatura apon-

tou que das 31 pesquisas analisadas sobre a temática, 84% dos estudos mencionaram a presença de manifestações neurológicas, 57% neuropsiquiátricas e 21% cognitivas (VASQUES *et al.*, 2021). Ademais, a piora no estado cognitivo geral representa um fator que contribui de maneira complexa para a fadiga pós-Covid-19. Entende-se como fadiga o cansaço excessivo e fraqueza, afetando tanto aspectos físicos quanto mentais. Isso inclui uma diminuição na velocidade de processamento e na atenção, sendo comum o termo "fadiga cognitiva" para descrever essa condição. Foi observado que pacientes com fadiga clinicamente significativa apresentaram pior qualidade de vida e pior funcionamento diário. Dessa forma, verifica-se a necessidade de uma abordagem integral que considere todos os aspectos de saúde dos pacientes ao avaliar e tratar a fadiga (CALABRIA *et al.*, 2022).

Uma revisão conduzida por Cipoli *et al.* (2023) examinou as sequelas cognitivas pós-infecção por Covid-19. Descobriu-se que pacientes que precisaram de suporte respiratório na UTI durante a fase subaguda (4-12 semanas) apresentaram maior comprometimento cognitivo em comparação com os que receberam apenas oxigenoterapia. Na fase crônica (mais de 12 semanas), tanto pacientes pós-UTI quanto os não internados na UTI continuaram a mostrar déficits cognitivos e emocionais, destacando-se uma maior prevalência entre os internados na UTI. Esses resultados ressaltam a importância da vigilância e intervenção precoce para mitigar as consequências neurológicas da Covid-19.

Embora os sintomas pós-Covid apresentem-se de forma ampla entre os pacientes, algumas variáveis podem ser consideradas fatores preditivos. Observou-se que déficits maiores na cognição foram identificados no grupo de participantes com sintomas persistentes que não

foram devidamente tratados e/ou resolvidos. Além disso, esse aumento também foi percebido naqueles que tiveram infecção por SARS-CoV-2 durante períodos em que o vírus original ou a variante B.1.1.7 foi predominante, comparados à aqueles infectados com variantes posteriores (HAMPSHIRE *et al.*, 2024).

Mostrou-se ainda que os sintomas cognitivos são comuns entre indivíduos com condição pós-Covid-19 e podem se associar a contextos impactantes para a qualidade de vida, como, por exemplo, acentuação dos comprometimentos funcionais autorrelatados, menor probabilidade de emprego em tempo integral o que interfere diretamente nas funções ocupacionais do indivíduo e, também, presença de sintomas depressivos em níveis de gravidade aumentados (JAYWANT *et al.*, 2024).

Em outra investigação, os desfechos apontaram para o desempenho diminuído nos testes avaliativos de atenção e função executiva em pacientes com queixas cognitivas meses após a infecção aguda por Covid-19. Foram identificadas alterações no desempenho cognitivo, com evidências de redução destas funções, especialmente nos domínios atenção-concentração e funcionamento executivo, memória episódica e processamento visuoespacial (DELGADO-ALONSO *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Os efeitos a longo prazo da Covid-19 na função cognitiva tornaram-se uma área de preocupação crescente. Os mecanismos subjacentes à disfunção cognitiva pós-Covid-19 ainda não são completamente compreendidos, mas vários estudos têm sido propostos para dimensionar e entender essa problemática.

Dentre os desfechos apresentados nos estudos analisados, evidencia-se a recorrência dos prejuízos na neurocognição, relacionados principalmente a alterações de memória, dificuldades de concentração e atenção, além de um declínio cognitivo global, raciocínio e processamento de informações complexas.

Entende-se que a análise e compreensão das características, fatores de risco, possíveis mecanismos e estratégias de manejo para disfunção cognitiva na condição pós-Covid-19 são norteadores para o desenvolvimento de intervenções de saúde que possam minimizar tais efeitos. Isso demanda uma abordagem multidisciplinar para a reabilitação cognitiva. Acrescenta-se ainda a importância de novos estudos e pesquisas contínuas direcionadas a estes contextos para entender melhor os efeitos a longo prazo da Covid-19 na função cognitiva e desenvolver estratégias de manejo eficazes para os pacientes afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHTON, J. The pandemic of coronavirus: tackling the latest plague. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 113, n. 3, p. 123, 2020. doi: <https://doi.org/10.1177%2F0141076820910926>.

ÁVILA, K.S.R. Manifestações neurológicas da síndrome pós-Covid-19: uma revisão integrativa. 35f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) - Instituto de Enfermagem, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, 2022.

BARKER-DAVIES, R.M. *et al.* The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *British journal of sports medicine*, v.54, n.16, p. 949, 2020. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>.

BOTACINI, A.J. *et al.* Disfunção neurológica na síndrome pós-Covid-19: uma revisão narrativa. *Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação*, v. 4, n. 3, p. 147, 2023. doi: <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.34>.

BRILHANTE, M.S. *et al.* Síndrome Pós-COVID-19: uma revisão integrativa. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, v. 98, n. 1, e024286, 2024. doi: <https://doi.org/10.31011/raeid-2024-v.98-n.1-art.2129>.

BRUTTO, O.H.D. *et al.* Cognitive sequelae of long COVID may not be permanent: A prospective study. *European Journal of Neurology*, v.29, n.4, p.1218, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.15215>.

CALABRIA, M. *et al.* Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *Journal of neurology*, v. 269, n. 8, p. 3990, 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11141-8>.

CAROD-ARTAL, F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de Neurologia*, v. 72, n. 11, p. 384, 2021. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>.

CIPOLLI, G.C. *et al.* Cognitive impairment in post-acute COVID-19 syndrome: a scoping review. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 81, n. 12, p. 1053, 2023. doi: <https://doi.org/10.1055%2Fs-0043-1777115>.

DELGADO-ALONSO, C. *et al.* Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *Journal of psychiatric research*, v. 150, p. 40, 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033>.

DOUAUD, G. *et al.* SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, v. 604, n. 7907, p. 697, 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>.

EFSTATHIOU, V. *et al.* Long COVID and neuropsychiatric manifestations. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 23, n. 5, p. 1, 2022. doi: <https://doi.org/10.3892%2Fetm.2022.11290>.

HAMPSHIRE, A. *et al.* Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample. *The New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 9, p. 806, 2024. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2311330>.

HUGON, J. *et al.* Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *Journal of Neurology*, v. 269, n. 1, p. 44, 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x>.

JAYWANT, A. *et al.* Cognitive Symptoms of Post-COVID-19 Condition and Daily Functioning. *JAMA Network Open*, v. 7, n. 2, e2356098, 2024. doi: <https://doi.org/10.1001%2Fjamanetworkopen.2023.56098>.

KMITA, L.C. *et al.* Sintomas persistentes, estado de saúde e qualidade de vida de sobreviventes da Covid-19: um estudo de coorte. *Cogitare Enfermagem*, v. 28,e93141, 2023. doi: <https://doi.org/10.1590/ce.v28i0.93141>.

MAHASE, E. Covid-19: What do we know about long Covid? *British Medical Journal*, v. 370, p. 1, 2020. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2815>.

MAIA, C.V.B. *et al.* Alterações cognitivas associadas ao Covid-19: uma revisão sistemática. *Revista Neurociências*, v. 31, p.1, 2023. doi: <https://doi.org/10.34024/rnc.2023.v31.14608>.

MANDAL, S. *et al.* 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax International Journal*, v. 76, n. 4, p. 396, 2021. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>.

RAMOS, A.N. Desafios da COVID longa no Brasil: uma agenda inacabada para o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 40, n. 2, e00008724, 2024. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT008724>.

SCHERER, P.E. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife*, v.11, e78200, 2022. doi: <https://doi.org/10.7554/elif.78200>.

SIDDIQ, M.A.B. *et al.* Pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients: A scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 66, n. 4, p. 480, 2021. doi: <https://doi.org/10.5606/tftrd.2020.6889>.

SOUZA, D.O. A pandemia de COVID-19 para além das Ciências da Saúde: reflexões sobre sua determinação social. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, supl. 1, p. 2469, 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.11532020>.

TABACOF, L. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life, and participation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 101, n. 1, p. 48, 2022. doi: <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000001910>.

VASQUES, A.T.D. *et al.* Manifestações neurocomportamentais da Covid-19: uma revisão bibliográfica. *Psicologias em Movimento*, v. 1, n.1, p. 190, 2021.

WRITING COMMITTEE FOR THE COMEBAC STUDY GROUP *et al.* Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA Published Online*, v. 325, n.15, p. 1525, 2021. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>.

WU, L. *et al.* Persistence of Symptoms After Discharge of Patients Hospitalized Due to COVID-19. *Frontiers in medicine*, v. 8, p. 761314, 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.761314>.

Capítulo 14

USO DE CANNABIS E PREJUÍZOS NO DESENVOLVIMENTO COGNITIVO: ANÁLISE REFLEXIVA

Márcia Astrês Fernandes¹

Ítalo Arão Pereira Ribeiro²

Amanda Alves De Alencar Ribeiro³

Joyce Da Silva Sousa⁴

Iolanda Rodrigues Araújo Cardoso⁴

Dara Silva Oliveira⁴

1. Pós-Doutora em Enfermagem Psiquiátrica pelo Departamento de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professora Associada do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí. Bolsista de Produtividade em Pesquisa - CNPq.
2. Doutor em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí. Professor substituto da Universidade Federal do Piauí.
3. Enfermeira e Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí.
4. Discente do Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí.

Palavras-Chave: Disfunção cognitiva; Cannabis; Cognição.

INTRODUÇÃO

O primeiro uso conhecido da *Cannabis* remete a milhares de anos e, desde então, diversos estudos vêm sendo realizados para a compreensão dos efeitos desse consumo no organismo humano. O uso de *Cannabis* tem sido associado a uma série de alterações comportamentais e cognitivas, como declínio da memória de curto prazo, irregularidades no desempenho escolar ou profissional, distúrbios de humor e outros impactos decorrentes.

Com efeitos secundários distintos, os principais elementos constituintes da *Cannabis* são o 9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Enquanto o CBD é um composto com potencial não intoxicante que, ao interagir com o corpo, influencia na manutenção da homeostase e na neuroplasticidade, o THC possui efeito psicoativo, sendo agonista dos receptores de CBD, ou seja, provoca uma reação biológica no lugar do CBD, levando a efeitos adversos ao uso da substância. (SAGAR & PRASHAD, 2019).

Esses efeitos podem ser observados em três áreas principais: emocional, recompensa e cognitiva. A área emocional corresponde aos sentimentos e interpretações emocionais das situações, envolvendo emoções, criatividade e intuição. Na função de recompensa, tem-se a liberação de neurotransmissores relacionados ao prazer quando o indivíduo obtém bons resultados aos estímulos. Por fim, a área cognitiva envolve funções relacionadas à percepção, ao aprendizado, às habilidades de memória e atenção, assim como, às atividades de vigilância, raciocínio e resolução de problemas (FONSECA, 2014, 2016).

No estudo de Manza (2019) e colaboradores observou-se mudança na ativação da ressonância magnética funcional e prejuízo nos processos cognitivos e emocionais em jovens adultos

com transtornos decorrentes do uso de *Cannabis*.

Em caráter similar de análise, a pesquisa de Prashad (2018) constatou que usuários de *Cannabis* experienciam maior ativação cortical comparados aos grupos sem consumo da substância. Esse processo de ativação é fundamental no funcionamento do cérebro humano e se refere à estimulação e excitação das células nervosas na região do córtex cerebral. Entretanto, em níveis aumentados podem interferir nos padrões de cognição normal e desencadear atividades cerebrais com menor capacidade de eficiência.

Existem ainda evidências sobre alterações neurológicas de forma permanente associadas a este consumo. Na investigação do consumo de *Cannabis* por mulheres lactentes, observou-se severas repercussões na saúde materno-infantil, evidenciadas pela potencialização de alterações no neurodesenvolvimento do bebê e predisposição a transtornos psiquiátricos posteriores em virtude da transferência do THC por meio do leite materno (HURD *et al.*, 2019).

Do exposto, nota-se a vasta amplitude de impactos neurocognitivos do uso da *Cannabis* na saúde, bem como as discussões ainda em desenvolvimento sobre os mecanismos de ação e os efeitos dessa substância no cérebro. Portanto, este estudo tem como objetivo refletir sobre os efeitos adversos nas funções cognitivas em decorrência do consumo da *Cannabis*.

MÉTODO

Trata-se de um estudo reflexivo, construído a partir de uma revisão narrativa da literatura e com base na leitura crítica de pesquisas científicas sobre os impactos do uso da *Cannabis* no desenvolvimento cognitivo. Para tanto, foram utilizadas as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde,

Medical Literature Analysis and Retrieval System Online e *Scopus*, sem restrição de idiomas e com recorte temporal entre 2019 e 2024, para o alcance de referenciais devidamente atualizados sobre a temática.

Para a triagem de artigos científicos disponíveis na literatura compatíveis ao objetivo e aos critérios de inclusão propostos neste estudo, utilizou-se os seguintes descritores em inglês do *Medical Subject Headings* (MeSH): *cognitive dysfunction, cognition, cognition disorders, memory, Cannabis e marijuana use*; e, em português, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *disfunção cognitiva, cognição, memória, uso da maconha e Cannabis*.

Após a busca, realizou-se a leitura e análise crítica das publicações com foco nos desfechos sobre as repercussões cognitivas do uso da *Cannabis* e, posteriormente, a sumarização dos principais resultados e evidências encontrados para a etapa de discussão argumentativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os desfechos encontrados evidenciam amplitude das repercussões cognitivas relacionadas ao consumo da *Cannabis*. Dentre os diversos eixos neurológicos impactados, destacam-se: prejuízo da memória de curto prazo, diminuição da atenção e concentração, alterações nas funções executivas, redução da velocidade de processamento cognitivo e na função verbal, além de repercussões no desenvolvimento cerebral.

Apesar de diferenças relativas às características privativas de cada indivíduo, é notório que a intoxicação por *Cannabis* interfere diretamente nas capacidades de aprendizagem e memória de modo dose-dependente.

Nesse sentido, existe uma notificação maior nas deficiências cognitivas nos processos de

aprendizagem e recordação remota, mas não a tardia, em dependentes que fazem uso ativo em detrimento dos que fazem o uso pesado da substância. Outro fator relacionado ao abuso da *Cannabis* é a formação de memórias ilusórias, ou seja, recordações distorcidas ou construídas de determinado evento ou situação. Essas desorganizações na cognição costumam desaparecer conforme a abstinência da droga (KROON *et al.*, 2021).

Os efeitos da *Cannabis* são frequentemente divididos em três domínios de funcionalidade principais: cognição, emoção e recompensa/motivação. As alterações cognitivas pelo uso da maconha têm sido relacionadas à frequência, quantidade e duração do uso. A *Cannabis* impacta de forma negativa a emoção e recompensa. Nesse sentido, usuários da substância têm controle cognitivo e tomada de decisão diminuídos em situações emocionalmente complexas (URITS *et al.*, 2021).

Acerca da cognição, os efeitos da maconha podem ser subdivididos em efeitos observados com o uso agudo e com uso crônico ou dependência. Com relação ao período de intoxicação aguda, a memória episódica e a atenção são afetadas de forma negativa, enquanto a questão da impulsividade é aumentada. Além disso, o uso agudo de *Cannabis* também pode prejudicar a memória de trabalho e a memória verbal. As memórias de trabalho, verbal e visual também inferem ser mais afetadas durante a intoxicação aguda (URITS *et al.*, 2021).

Ainda que os efeitos cognitivos residuais do consumo de *Cannabis* em indivíduos mais jovens sejam melhor compreendidos, as relações entre o consumo de *Cannabis* e a cognição em adultos mais velhos são menos esclarecedoras e ainda resguardam lacunas. Os resultados do estudo de Mulhauser *et al.* (2023) revelaram que 13,2% dos que relataram uso de *Cannabis* também relataram queixas subjetivas de memória

Além disso, houve aumento de duas vezes de notificação de queixas subjetivas de memória em entrevistados que usaram *Cannabis* no último ano.

Mostra-se, no estudo de Cyrus *et al.*, (2021), que a idade precoce no primeiro uso de *Cannabis* e uso frequente estão relacionados à função cognitiva inferior. Os usuários da maconha, principalmente os que iniciaram o uso antes dos 17 anos, apresentaram diminuição do crescimento da substância branca em regiões específicas do cérebro, que contribuem para a deficiência funcional e diminuição da função cognitiva.

Tal alteração influencia diretamente na diminuição do desempenho na aprendizagem verbal e na memória. A frequência do uso relacionada à idade de início levam a efeitos negativos sobre a memória de trabalho, como redução do tempo de lembrança e atenção focada (CYRUS *et al.*, 2021).

Estudos revelam que o uso regular da *Cannabis* durante a adolescência influencia diretamente em uma série de processos cognitivos como assimilação de informações de múltiplas modalidades, reorientação do foco e recuperação de memórias armazenadas. Mesmo que a alteração da função cerebral observada nesse público reflita a ampla gama de paradigmas de ativação cognitiva usados em vários estudos, ela também pode estar relacionada a uma alteração na atribuição de significado ou significância a experiências internas ou externas. Nesse sentido, os resultados sugerem que o uso de *Cannabis* na adolescência pode levar a um funcionamento alterado do processo de troca de rede que normalmente permite a alocação eficiente de recursos cognitivos (HURD *et al.*, 2019).

Em pesquisa com adolescentes, observou-se que, mesmo em padrões de consumo considerados baixos, o uso da *Cannabis* pode afetar

negativamente a maturação cognitiva desse grupo e levar a alterações no desenvolvimento das habilidades mentais e cognitivas ao longo da vida (HO *et al.*, 2022).

Houve ainda redução do funcionamento cognitivo associado ao uso frequente ou pesado da substância; padrões diários de uso associaram-se ao desempenho reduzido significativamente nas atividades de memória visual e episódica. Em relação à atenção sustentada, memória visual e espacial, os participantes adolescentes que faziam uso de *Cannabis* apresentaram desempenho abaixo do esperado para os indicadores compatíveis à sua idade (HO *et al.*, 2022).

Ademais, é possível também relacionar prejuízos na memória e na resposta verbal ao uso da maconha, principalmente na população adulta jovem. A partir de diferentes níveis de exposição à *Cannabis*, foi possível compreender que os usuários apresentavam deficiências na verbalização e recordação dos fatos mesmo tendo feito uso único da substância. Sob essa perspectiva, o uso recente e regular da maconha são significativamente relacionados com menor acuracidade na aprendizagem verbal e memória (LASPADA *et al.*, 2019).

Outras evidências apoiam ainda que, em adultos jovens, o consumo recreativo da *Cannabis* pode associar-se ao comprometimento da memória operacional, também conhecida como memória de trabalho, e desencadear prejuízos na capacidade cognitiva de guardar e gerenciar informações durante um período (PAUL & BHATTACHARYA, 2021).

Ressalta-se que alguns resultados analisados apresentaram inconsistências no consenso do desfecho, sugerindo a necessidade do detalhamento de contextos que podem estar relacionados aos indivíduos. Embora os exames de ressonância magnética funcional tenham evidenciado o efeito da *Cannabis* em alterações

agudas e residuais na função cerebral, algumas variáveis podem potencialmente ter interferência relevante nestes achados, como: idade cronológica, idade de início do uso da substância, duração do período de abstinência no momento da avaliação e as diferenças nos padrões de uso (uso recreativo ou fins médicos (SAGAR & GRUBER, 2019)).

CONCLUSÃO

Diante das evidências discutidas, entende-se que a compreensão dos efeitos adversos da maconha no desempenho cognitivo torna-se um importante norteador para o desenvolvimento

de novas investigações direcionadas à expansão dos conhecimentos sobre a temática.

Além disso, o esclarecimento das nuances científicas relacionadas ao uso da *Cannabis* é um princípio fundamental para a amplificação de discussões sobre potenciais políticas e práticas de saúde pública, que demandam uma abordagem multidisciplinar para a reabilitação cognitiva dos pacientes afetados.

Ressalta-se ainda a importância de novos estudos e pesquisas contínuas direcionadas a estes contextos para estender a compreensão dos impactos do uso de *Cannabis* na função cognitiva para a construção de estratégias eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CYRUS, E. *et al.* A review investigating the relationship between cannabis use and adolescent cognitive functioning. *Current Opinion in Psychology*, v. 38, p. 38-48, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.copsyc.2020.07.006>.
- FONSECA, V. Importância das emoções na aprendizagem: uma abordagem neuropsicopedagógica. *Revista Psicopedagogia*, v. 33, n. 102, p. 365-384, 2016.
- FONSECA, V. Papel das funções cognitivas, conativas e executivas na aprendizagem: uma abordagem neuropsicopedagógica. *Revista Psicopedagogia*, v. 31, n. 96, p. 236-253, 2014. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862014000300002 Acesso em 23 mai. 24.
- HO, B.C. *et al.* Recreational Marijuana Use, Adolescent Cognitive Development, and Schizophrenia Susceptibility. *Biological Psychiatry: Global Open Science*, v. 3, n. 2, p. 222-232, 2022. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.bpsgos.2022.01.008>.
- HURD, Y.L. *et al.* Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *Journal of Neuroscience*, v. 39, n. 42, p. 8250-8258, 2019. doi: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1165-19.2019>.
- KROON, E. *et al.* The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. *Current Opinion in Psychology*, v. 38, p. 49-55, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.07.005>.
- LASPADA, N. *et al.* Marijuana use associated with worse verbal learning and delayed recall in a sample of young adults. *Revista Médica de Chile*, v. 147, n. 2, p. 206-211, 2019. doi: <https://doi.org/10.4067%2Fs0034-98872019000200206>.
- MULHAUSER, K. *et al.* The association between cannabis use and subjective memory complaints in older adults in the United States. *Journal of the International Neuropsychological Society*, v. 29, p. 870-877, 2023. doi: <https://doi.org/10.1017/s1355617723000061>.
- PAUL, S. & BHATTACHARYYA, S. Cannabis use-related working memory deficit mediated by lower left hippocampal volume. *Addiction Biology*, v. 26, n. 4, e12984, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/adb.12984>.
- MANZA, P. *et al.* Reduced Segregation Between Cognitive and Emotional Processes in Cannabis Dependence, *Cerebral Cortex*, v. 30, n. 2, p. 628-639, 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz113>.
- PRASHAD, S. *et al.* Cannabis users exhibit increased cortical activation during resting state compared to non-users. *Neuroimage*, v. 179, p. 176-186, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.neuroimage.2018.06.031>.
- SAGAR, K.A. & GRUBER, S.A. Interactions between recreational cannabis use and cognitive function: lessons from functional magnetic resonance imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1451, n. 1, p. 42-70, 2019. doi: <https://doi.org/10.1111%2Fnyas.13990>.
- URITS, I. *et al.* Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 51, n. 1, p. 94-109, 2021.

Capítulo 15

DESGASTE MENTAL DO CUIDADOR FAMILIAR DE PESSOA IDOSA COM ALZHEIMER

Márcia Astrês Fernandes¹
Carla Danielle Araújo Feitosa²
Claudia Daniella Avelino Vasconcelos³
Olga Maria Castro De Sousa⁴
Álvaro Sepúlveda Carvalho Rocha⁴

1 - Pós-Doutora em Enfermagem Psiquiátrica pelo Departamento de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professora Associada do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí. Bolsista de Produtividade em Pesquisa - CNPq.

2- Mestra e Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí. Professora do Colégio Técnico de Bom Jesus . Coordenadora do curso técnico em ACS.

3 - Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí. Professora Adjunta do Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí.

4 - Enfermeiro(a) pela Universidade Federal do Piauí. Mestrando(a) em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Piauí.

Palavras- Chave: Estresse do cuidador; Mal de Alzheimer; Pessoa idosa.

INTRODUÇÃO

O fenômeno do envelhecimento populacional tem sido observado a nível global e é uma realidade que exige planejamento e investimento governamental. No Brasil, o perfil demográfico do brasileiro sofreu alterações em que as projeções indicam que, em 2030, os idosos representarão quase 20% da população total. Posto que o aumento da expectativa de vida seja positivo, ele também traz consigo desafios, como o crescimento das comorbidades e incapacidades entre os idosos (NASCIMENTO *et al.*, 2022).

Segundo Araújo, Chiamulera e Saretto (2021), viver por mais tempo não significa necessariamente viver bem e de maneira saudável. O processo de envelhecimento traz consigo diversas repercussões, tanto no corpo quanto na mente, que podem levar à dependência física, declínios funcionais e fisiológicos, além de problemas sociais e até mesmo mentais. Diante das alterações decorrentes do envelhecimento, as desvantagens podem ser prevenidas ou ao menos minimizadas por intermédio do estilo de vida ligado a intervenções sustentáveis de diversas categorias que visam abranger este indivíduo de maneira integral, com uma abordagem holística e multidisciplinar.

A doença de *Alzheimer* (DA) é um distúrbio neurodegenerativo que afeta principalmente pessoas idosas, frequentemente após os 65 anos de idade (SILVA, 2017). Algumas das particularidades mais importantes da fisiopatologia da doença incluem a deposição de proteínas amiloides e o desenvolvimento de emaranhados neurofibrilares no tecido cerebral (LANE *et al.*, 2017). Com esses fatores, a DA é identificada como a principal causa de demência segundo a Organização Mundial de Saúde e é classificada como uma prioridade de saúde pública mundial.

As estimativas são de que 78 milhões de pessoas no mundo terão demência em 2030 e 139 milhões em 2050 (WHO, 2021).

A pessoa com DA requer cuidados específicos e continuados com o passar do desenvolvimento da doença. Assim, há dois tipos principais de cuidadores: o cuidador principal (detém a maior parte ou a responsabilidade total pelo cuidado do idoso em sua casa) e o cuidador secundário (que pode ser um voluntário, familiar ou cuidador ocupacional, visando complementar a assistência) (MEDRANO *et al.*, 2014).

Tal cuidado é uma tarefa complexa e desafiadora que exige dedicação física, emocional e mental constante. Essa responsabilidade, por vezes, pode levar ao esgotamento do cuidador, tanto física quanto mentalmente, resultando na chamada síndrome do cuidador, em que alguns sintomas surgem como ansiedade, desmotivação, retraimento social, exaustão, raiva, distúrbios do sono, negação, falta de concentração e irritabilidade. A síndrome do cuidador pode ser associada a maus-tratos e negligência, bem como acarreta um aumento da chance de institucionalização da pessoa idosa (SILVA *et al.*, 2021). Assim, a sobrecarga associada ao cuidado da pessoa com *Alzheimer* é um construto complexo, que engloba uma série de particularidades e consequências na vida dos cuidadores e suas famílias e tem sido associada ao desenvolvimento de problemas variados (SILVA *et al.*, 2021).

Diante do exposto, este estudo objetivou discutir sobre o desgaste mental vivenciado por familiares cuidadores de pessoas idosas com *Alzheimer*.

MÉTODO

Trata-se de um estudo qualitativo, realizado com base nos resultados de entrevistas semiestruturadas individuais.

Participaram nove cuidadores familiares de pessoas idosas com Alzheimer, do município de Teresina, Piauí, Brasil.

Foram adotados como critérios de inclusão ser familiar e cuidador de pessoa idosa com *Alzheimer*. E como critério de exclusão: cuidadores que não constituíam a base familiar do idoso. A captação da amostra ocorreu mediante a metodologia bola de neve, uma forma de amostra não probabilística, que utiliza cadeias de referência, de modo a facilitar o acesso a determinados grupos de pessoas (VINUTO, 2014). Perfizeram a amostra nove cuidadores familiares.

A coleta de dados ocorreu em maio de 2024. O instrumento utilizado, construído especificamente para este estudo, era composto pelas seguintes questões norteadoras: Como é a sua vivência como cuidador familiar de uma idosa com *Alzheimer*? Que implicações acarretam em sua vida cotidiana? Sente cansaço ou desgaste mental?

A condução da coleta de dados se deu pela atuação da pesquisadora responsável, a qual apresenta experiência com pesquisas em metodologia qualitativa. O tempo da entrevista não foi delimitado e ocorreu conforme a disponibilidade do cuidador familiar.

As entrevistas tiveram duração de 1 a 6 minutos e, após cada uma delas, ocorreu a transcrição na íntegra do conteúdo que foi gravado em *software* de processamento de texto. Para a preservação do anonimato dos participantes, os textos das falas foram identificados pela letra C, de cuidador, seguido de número um número crescente, atribuído conforme a sequência cronológica de realização das entrevistas (C1, C2, C3...). Os cuidadores consentiram sua participação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com CAAE nº 56930416.9.0000.5210

e número do parecer: 1.613.794, conforme preconizado pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Organização Mundial de Saúde estima que no mundo exista a prevalência de 47,5 milhões de pessoas com demência, e a *Alzheimer's Association*, estima que existam 500.000 Norte Americanos com 65 anos ou mais possuem *Alzheimer*. No Brasil, estima-se cerca de 1,2 milhão de pessoas com demência, consequentemente um aumento do número de casos de *Alzheimer* aumentará significativamente. Com o aumento da população idosa no país, esse número pode ter uma mudança significativa nos próximos anos, levando em conta que o cuidado ao idoso possui um perfil diferente da maior parte do mundo, sendo mais familiar ou institucional, a família é a principal responsável por ajudar o idoso dependente física e/ou cognitivamente, o que proporciona um cenário diferenciado (DADALTO & CAVALCANTE, 2021). Esta situação pode ser constatada mediante o discurso dos cuidadores a seguir: As funcionárias vêm e vão embora, elas não têm essa ligação. E, nós, parentes temos (C3).

“Porque eu não sou a enfermeira, eu sou a neta. Eu tenho que cuidar dela, tenho que acolher as dúvidas, as dificuldades da principal cuidadora, que é minha tia” (C4).

“Sou a cuidadora principal da minha mãe...” (C5).

Verifica-se a partir das declarações supracitadas, que o cuidado à pessoa idosa com *Alzheimer*, além de ser familiar, substancialmente está sob responsabilidade das mulheres. Gerando, dessa forma, maior sobrecarga entre o sexo feminino. Os estudos apontam, que a maioria dos cuidadores familiares são do sexo feminino, e, dentre as mulheres cuidadoras, maior parte são

esposas e filhas. Essas evidências também mostram que as cuidadoras passam a sofrer mais impacto e desgaste mental, por assumirem as tarefas de cuidados rotineiras, o que é necessária dedicação integral ou maior parte do tempo. Esse tempo de dedicação torna essas mulheres mais suscetíveis a desenvolver sintomas de depressão e ansiedade, seguidos de desinibição, irritação e depressão (ARAKAKI *et al.*, 2012).

A doença de Alzheimer é entendida como uma condição neurodegenerativa, progressiva e irreversível, responsável por causar muitos impactos dentro do ambiente familiar. Assim, o contexto, no qual o familiar é colocado, pode causar muitas dificuldades sociais e psicológicas, de forma que, a condição do doente é de grande comprometimento para as funções básicas do dia a dia, como: tomar banho, se alimentar, tomar medicações e outros acompanhamentos necessários para outras atividades (SILVA *et al.*, 2020). No que diz respeito ao acompanhamento da progressão da doença, obteve-se como resultados as seguintes narrativas.

“Tipo, por exemplo, no caso da minha irmã, ela passou a fazer as necessidades fisiológicas na própria calcinha, não tinha mais noção do que estava fazendo” (C2).

“[...]desgaste emocional, eu sentia muito. Às vezes eu chorava vendo aquela situação, mas não podia esmorecer, precisava seguir com os cuidados” (C2).

“[...]Fico preocupada, não quero ficar longe, é muito difícil você ver a pessoa que você tanto ama se fragilizando. A pele vai ficando frágil. No banho é tão difícil, também pra levar para as consultas, eu fico muito tensa.” (C5).

“[...] mexeu também com meu emocional, pois aquela pessoa que um dia cuidou de mim, naquele momento estava precisando dos meus cuidados. Cuidados mais básicos, como a alimentação, higiene e a questão da orientação” (C6).

“O que eu percebi ao longo desses anos é que ela vai piorando, o julgamento da pessoa com demência vai piorando de forma gradativa...” (C7).

Entende-se, assim, que identificar no seu familiar a necessidade de ajuda para as atividades mínimas, pode acarretar ao cuidador sofrimento, visto que ali existe uma ligação empática e de amor, pautada em muitos significados. Estes, por sua vez, são identificados nas falas abaixo:

“[...] passando a exigir da pessoa que cuida, muita paciência, empatia e, sobretudo, amor” (C1).

“Cuidar de uma pessoa idosa com demência requer muito amor, muita paciência também” (C2).

O agravo da doença de Alzheimer é uma característica fundamental para a relação que vai ser desenvolvida com o cuidado ao cuidador, logo, a condição do Alzheimer tende a ser progressiva e à medida que o tempo avança, a pessoa acometida necessita de mais cuidados. Essas mudanças que podem estar relacionadas com a condição física e mental, interferem diretamente no papel do familiar cuidador, resultando em situações de maior impacto emocional, desgaste físico e aumento do estresse diário. Condições estas que geram grandes dificuldades e impactos na vida de quem está diretamente ligado aos cuidados (FERREIRA *et al.*, 2022), como percebido na descrição abaixo:

“Desde 2018, ela não viaja mais. Quando eu preciso sair um pouco, aí minha irmã vem, minha querida sobrinha, mas é difícil. Eu me sinto cansada fisicamente e mentalmente, e com medo, de se agravar, de machucar” (C5).

“Porque a gente cuida precisa ser cuidado. Sobrecarrega. Eu acho que eu cheguei até a surtar um tempo e meus filhos viram que eu não estava bem, pediram para eu visitar fulana, dá uma saída, fazer o que eu gosto. Mas isso uma vez na vida, porque surtei. Na família, é muito complicado. Quando encontram um para cuidar, eles se escoram. O cansaço mental é muito grande, por mais amor que você tenha. Teria que ter alguém na família que entendesse isso para tentar dividir essa sobrecarga, mas é muito difícil” (C7).

“A gente deixa de viver a própria vida pra viver a vida do outro e isso é muito desgastante, sinto cansaço físico e mental” (C9).

O aumento do estresse é um fator de enorme significância, pois, percebe-se que o familiar inserido no cuidado passa por uma mudança de vida, o que gera um declínio na qualidade de vida, assim, os estudos apontam o estresse como um importante impulsionador de sintomas como: ansiedade, mal-estar difuso, cansaço e solidão. Resultados que causam riscos emocionais, sendo que a caracterização do estresse crônico está associada, também, ao declínio cognitivo, o que já mostra como pode ser de importante impacto na vida de uma pessoa (FERREIRA *et al.*, 2022).

A definição de qualidade de vida na literatura ainda não é unânime, pois trata-se de um termo complexo que diz respeito à maneira como cada pessoa percebe sua própria vida, sendo algo subjetivo e com várias dimensões. Mas, entende-se que a qualidade de vida em familiares cuidadores de pessoas com a doença de *Alzheimer* é diretamente impactada, por ter o contexto social diretamente modificado (CESÁRIO *et al.*, 2017). Tal constatação pode ser verificada abaixo.

“Por conta do cuidado, eu não tenho uma vida social, não saio, não vou à igreja...” (C7).

“Mas existe essa carga, sim. Eu, como uma pessoa jovem, gostaria de participar de algumas coisas no final de semana” (C4).

Estudo realizado na Colômbia com 28 cuidadores familiares de pessoas com DA mostrou que, a depressão e a sobrecarga são problemas presentes e importantes, no qual estão relacionadas também com a diminuição da qualidade de vida. Outro ponto, é que cuidadores que possuem maior idade podem apresentar problemas físicos e exigir mais esforço físico, consequentemente um aumento da sobrecarga. A depres-

são se mostra presente dentro dos estudos, influenciando no cotidiano desses cuidadores, no qual se percebe, a necessidade de assistência em saúde mental e outras intervenções para realizar o trabalho de cuidado (MERCHÁN *et al.*, 2020). Além deste transtorno, verificou-se entre uma das entrevistadas o Burnout.

“[...] no entanto, devo admitir que todo este cenário, gera desgaste físico e, principalmente, mental que tem exigido ajuda profissional para que eu consiga lidar” (C1).

“Em 2020, com a pandemia, precisei despachar a cuidadora, aí foi muito difícil. Eu tive Burnout” (C5).

“[...] sobre os cuidados, tem que ter bastante paciência, porque tem horas q o idoso fica zangado, desconfia q está tomando medicações demais, fica teimoso, pergunta as mesmas coisas em intervalos de tempo muito curtos. Isso afeta a nossa condição mental também, por vermos nosso ente querido nesta situação todos os dias” (8).

É importante destacar que o projeto de Lei 4364/20, do Senado Federal, instituiu a Política Nacional de Enfrentamento à Doença de *Alzheimer* e Outras Demências, agregando instituições de pesquisa, comunidade acadêmica e científica e sociedade civil.

Tal projeto foi recentemente aprovado pela Câmara dos deputados e encontra-se em análise para sanção presidencial. Estima-se que o poder público oriente a rede pública e privada de saúde acerca das doenças que provocam perda de funções cognitivas associadas ao comprometimento da funcionalidade, bem como a identificação de sinais e sintomas em fases iniciais.

A referida política nacional deverá seguir o Plano de Ação Global de Saúde Pública da Organização Mundial da Saúde (OMS) em Resposta à Demência e estimular hábitos de vida que visem à promoção da saúde e a prevenção de comorbidades (SBGG, 2024).

No entanto, percebe-se que muitos são os problemas que podem ser causados aos famili-

ares cuidadores de pessoas com DA, sendo a saúde mental uma das mais afetadas, constituindo importante demanda a ser monitorada pelos serviços de saúde que assistem, com maior proximidade, às pessoas que lidam com essa problemática. Dessa forma, enfatiza-se a necessidade de uma rede de apoio aos cuidadores de pessoas com DA, por meio, por exemplo, da ampliação da referida proposta de Política pública citada anteriormente, contemplando esforços que possam dirimir ou minimizar as repercussões negativas que a DA lhes acarreta.

CONCLUSÃO

As vivências compartilhadas permitiram perceber que o desgaste mental dos cuidadores de pessoas idosas com Alzheimer é evidente e que compromete a qualidade de vida dos mesmos. Apesar de alguns familiares contarem com

o apoio de pessoas que colaboram na rotina de cuidados, as preocupações do familiar com o seu ente, impactam negativamente em vários aspectos, dentre eles: físico, social, econômico e emocional, só irá implicar, ao longo do processo de cuidar, sobretudo no comprometimento da saúde mental. Neste aspecto, foram aqui identificados principalmente o Burnout e a depressão.

Diante disso, torna-se importante uma maior atenção direcionada às repercussões que a doença de Alzheimer (DA) pode provocar na vida cotidiana da pessoa que cuida, especialmente na saúde mental. Uma vez que traz prejuízos para todo o contexto familiar, é necessária a implementação de políticas públicas voltadas para os cuidadores de familiares com DA, a fim de minimizar as consequências que desfavorecem o bem-estar tanto do cuidador quanto da pessoa idosa que necessita de cuidado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAKAKI, B.K. *et al.* Análise do desgaste e da sobrecarga de cuidadores/ familiares de idosos com doença de Alzheimer causado pelos sintomas psicológicos e comportamentais. *Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo*, v. 23, n. 2, p. 113-121, 2012. doi: 10.11606/issn.2238-6149.v23i2p113-121.
- ARAÚJO, B. *et al.* O impacto da pandemia COVID-19 sobre a fragilidade física e a capacidade funcional dos idosos. *Revista FisiSenectus*, v.9, n.1, p. 16- 30, 2021. doi: <https://doi.org/10.22298/rfs.2021.v9.n1.5952>.
- CESÁRIO, V.A.C. *et al.* Estresse e qualidade de vida do cuidador familiar de idoso portador da doença de Alzheimer. *Saúde Debate*, v. 41, n. 112, p. 326-338. doi: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201711214>. doi: 10.1590/0103-1104201711214.
- DADALTO, E.V. & CAVALCANTE, F.G. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. *Ciência Saúde Coletiva*, v. 26, n. 1, p. 277-290, 2021. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020261.38482020>.
- LANE, C.A. *et al.* Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, v. 25, n. 1, 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13439>. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13439>.
- MACHADO, R. Proposta institui política nacional de enfrentamento ao Alzheimer. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/847131-proposta-institui-politica-nacional-de-enfrentamento-ao-alzheimer>. Acesso em: 20 mai 24.
- MERCHAN, E.J.H. *et al.* Daños en salud mental de cuidadores familiares de personas con Alzheimer. *Gerokomos*, v. 31, n. 2, 2020. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2020000200002. Acesso em: 15 mai 24.
- MEDRANO, M. *et al.* Burden, anxiety and depression in caregivers of Alzheimer patients in the Dominican Republic. *Dement Neuropsychol*, República Dominicana, v. 8, n 4, 2014. doi:10.1590/S1980-57642014DN84000013.
- NASCIMENTO, C.F.D.O. *et al.* Fatores associados à limitação da mobilidade funcional em idosos do Município de São Paulo, Brasil: análise comparativa ao longo de 15 anos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 38, n. 4, p. e00196821, 2022. doi:10.1590/0102-311X00196821.
- FERREIRA, M.R.C. *et al.* Impacto emocional da doença de Alzheimer para familiares do doente e como o diagnóstico afeta as atividades diárias: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, e247111335113, 2022. doi:10.33448/rsd-v11i13.35113.
- PETROVIC, M. & GAGGIOLI, A. Ferramentas digitais de saúde mental para cuidadores de idosos uma revisão de escopo. *Frente Saúde Pública*, v. 8, n. 128, 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00128>.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Política Nacional de Enfrentamento à Doença de Alzheimer e Outras Demências. Disponível em: <https://sbgg.org.br/politica-nacional-de-enfrentamento-a-doenca-de-alzheimer-e-outras-demencias/>. Acesso em: 24 mai 24.
- SILVA, N.P. *et al.* O impacto da doença de Alzheimer na saúde mental do cuidador. *Diálogo Interdisciplinares*, v. 9, n. 4, p. 1-10, 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-73722008000200004>.
- SILVA, N.P.L. *et al.* Sobrecarga de trabalho em cuidadores de idosos frágeis: revisão integrativa. *Revista Nursing*, v. 24, n. 275, 2021. doi:10.36489/nursing.2021v24i275p5566-5581.
- SILVA, R. Transtornos neurocognitivos: síndromes demenciais. In: Cantilino A.; Monteiro D.C., editores. *Psiquiatria clínica: um guia para médicos e profissionais de saúde mental*. Rio de Janeiro: Medbook, 2017. p. 67-95.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240033245>. Acesso em: 24 mai 24.
- VINUTO, J.A. A amostragem em bola de neve na pesquisa qualitativa: um debate em aberto. *Temáticas*, v. 22, n. 44, p. 203-220, 2014. doi:10.20396/tematicas.v22i44.10977.

Capítulo 16

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: O QUE O CLÍNICO E O INTENSIVISTA PRECISAM SABER?

Maria Gabriella Alves Tavares¹
Maria Eduarda Cavalcante Teixeira Sá¹
Ana Luísa Sant'ana Figueiredo¹
Letícia Siqueira Mont'alverne Duarte¹
Lílian Maria Ximenes Dias¹
Luana Cariello de Sá Queiroz Rocha¹
Marcela Olímpio Vasconcelos Carneiro¹
Carlos Alberto Barbosa Neto²
Morgana Feitosa de Queiroga⁴
Rafaelly Maria Pinheiro Siqueira¹
Marcelo de Almeida Pinheiro³
Gilberto Santos Cerqueira¹
João Erivan Façanha Barreto⁵
Álissa Elen Formiga Moura^{4,5}

1. Discente - Faculdade de Medicina da Unichristus
2. Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará
3. Neurologista – Faculdade de Medicina da Unichristus
4. Médica - Neurologista do Hospital Geral de Fortaleza
5. Docente - Faculdade de Medicina da Unichristus

Palavras- Chave: Síndrome de Guillain-Barré; Medicina; Neurologia.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuroradiculopatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA), de natureza imunomediada e caráter ascendente e progressivo, que acomete nervos periféricos e raízes nervosas, geralmente desencadeada por infecções, de ocorrência rara, mas com evolução variável e potencialmente fatal (LEONHARD *et al.*, 2016).

A SGB é uma condição neurológica rara. Globalmente a incidência anual de SGB é estimada entre 1 e 2 casos por 100.000 pessoas (WILLISON *et al.*, 2016). Infecções precedentes, especialmente do trato digestivo pela *Campylobacter jejuni*, vírus Zika, citomegalovírus e Epstein-Barr, são fatores conhecidos para o seu desenvolvimento. Embora menos frequente e raro, houve relatos de casos de SGB associados a vacinas. No entanto, o risco é considerado baixo (SHAHRIZAIL *et al.*, 2021).

A apresentação clínica da SGB é bastante heterogênea. Os sintomas progridem rapidamente ao longo de dias e semanas. Ainda que classicamente seja descrita como uma neuropatia desmielinizante, há diversas variantes. Além da forma clássica da doença, caracterizada por fraqueza arreflexa e alterações de sensibilidade e força de forma ascendente, existem variantes, como a Síndrome de Miller Fisher, formas motora e sensitiva puras, variante faringocervicobraquial (WILLISON *et al.*, 2016; DOETS *et al.*, 2018; LEONHARD *et al.*, 2019).

A progressão da SGB costuma ser rápida, atingindo um nadir em 2 semanas na maioria dos pacientes (LEONHARD *et al.*, 2019). Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem insuficiência respiratória aguda, associadas ou não a disfunções autonômicas graves, motivos pelos quais esses pacientes devem estar monitorizados em uma unidade de cuidados intensivos

(WILSON *et al.*, 2016). Apesar dos esforços terapêuticos direcionados e do suporte intensivo, a mortalidade na SGB varia de 3-10%, sendo os principais fatores de risco: idade avançada, gravidade do déficit na admissão e ventilação mecânica (MALTA *et al.*, 2020).

Este capítulo possui a intenção de trazer uma atualização sobre a SGB com vistas a auxiliar os médicos clínicos e intensivistas no conhecimento amplo e condução dessa enfermidade potencialmente grave, baseado em uma revisão da literatura.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados Scielo, PubMed, Science Direct no período de abril a maio de 2024, utilizando o termo "Guillain-Barré" como palavra-chave com uso de operador booleano and e or. Trata-se de uma revisão da literatura, modalidade que consiste em resumir e analisar resultados de pesquisas, além de divulgar sínteses de conhecimentos científicos produzidos acerca de um fenômeno de interesses (CARDOSO *et al.*, 2022).

Epidemiologia

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) ocorre ao longo de todo ano, com uma incidência anual entre 10 e 20 casos por milhão de pessoas. Nos Estados Unidos, são registrados cerca de 5.000 a 6.000 casos anuais, predominando entre homens e adultos e sendo mais comum em países ocidentais. (LOSCALZO, JOSEPH, *et al.*, 2024). A incidência global de SGB em 2019 foi de 150.095 casos. Nos Estados Unidos, a taxa foi de 1,10 casos por 100.000 pessoas-ano; no Canadá, 1,6; no Reino Unido, 1,33; e na Dinamarca, 1,59 (KHAN *et al.*, 2024). Atualmente, há poucos estudos realizados em países de baixa e média renda, e a ocorrência real da

SGB nessas regiões é incerta devido à insuficiência de infraestrutura. Na América Latina, foram observados casos significativos de SGB. No Chile, entre 2001 e 2012, foram identificados 4.158 casos, sendo 59% dos pacientes do sexo masculino (RIVERA-LILLO *et al.*, 2016). Já no Brasil, entre 2008 e 2014, foram registradas 15.512 internações, com 58% dos casos em homens e idade média em torno de 40 anos. Em 2015, os estados de Roraima e Amapá, na região Norte, e Rio Grande do Norte, Pernambuco e Alagoas, na região Nordeste, destacaram-se pelo número de casos (MALTA; RAMALHO, 2020). O número de internações aumentou consideravelmente a partir de 2015, coincidindo com a introdução do vírus chikungunya e a identificação do vírus Zika (MALTA *et al.*, 2020).

Fatores de risco e fisiopatologia

A SGB ocorre por meio da ativação do sistema imune do indivíduo contra as células da bainha de mielina e do axolema. Na maioria dos casos, essa condição ocorre após infecções gastrointestinais e respiratórias, virais ou bacterianas, devido à semelhança do arcabouço dos agentes etiológicos com as estruturas supracitadas. Vacinas, cirurgias, doenças autoimunes, transplantes e neoplasias também podem ser gatilhos (FINSTERER, 2022).

Responsável por cerca de 75% dos episódios, a bactéria *Campylobacter jejuni* é a causa mais comum, com a SGB iniciando após um quadro de gastroenterite. Cabe citar também a bactéria *Mycoplasma pneumoniae*, abrindo com um quadro respiratório, os vírus *Epstein-Barr*, *Zika Vírus*, *SARS-CoV-2*, *Citomegalovírus* e as famílias causadoras da Dengue e Influenza (WACHIRA *et al.*, 2019, SHAHRIZAILA *et al.*, 2021).

Os fatores de risco associados a um mau prognóstico da doença são idade mais avançada, história recente de cirurgia, disfunção autonômica, acometimento dos nervos cranianos e níveis elevados de enzimas hepáticas (WEN *et al.*, 2023).

Alguns mecanismos estão envolvidos nas neuropatias imunomediadas, alguns deles são: a alteração da função dos canais de sódio nos nós de ranvier, interferência na regeneração nervosa e citotoxicidade complemento-dependente nas terminações motoras, mimetismo molecular, disseminação de epítomos, produção de superantígenos. Normalmente, os anticorpos fixadores de complemento, macrófagos e células T são os principais efetores. Além disso, alguns subtipos são comumente associados a anticorpos anti-glicosídeos específicos, o que leva a uma diferenciação na resposta a depender do tipo patológico (OLIVEIRA, Patrícia *et al.*, 2017).

Alguns anticorpos já foram associados às várias formas clínicas da SGB. Na forma motora axonal pura (AMAN), os anticorpos anti-GM1a, anti-GM1b atacam o Nó de Ranvier, levando a disfunção axonal motora. O anticorpo anti-GQ1a está mais associado à Síndrome de Miller Fisher, levando a disfunção axonal sensitiva e o anti-GT1a à variante Faringocervicobraquial (VAN DEN BERG *et al.*, 2014; JASTI *et al.*, 2016).

Manifestações clínicas

O quadro clínico inicial mais clássico da SGB se caracteriza por parestesia e paresia distal dos membros e, em alguns casos, dor lombar inflamatória. Tais sintomas apresentam uma progressão simétrica e ascendente, cursando com arreflexia ou hiporreflexia osteotendínea e podendo afetar musculatura respiratória e nervos cranianos (CARRASCO, 2019).

Em aproximadamente 70% dos casos, essa enfermidade se desenvolve de 1 a 6 semanas após a doença precipitante, atingindo o nadir dos sintomas após 2-4 semanas do início do quadro clínico (NGUYEN; TAYLOR, 2018).

O envolvimento dos nervos cranianos pode causar inúmeras alterações, sendo os mais comuns a paralisia facial bilateral, disfagia e fraqueza da movimentação ocular extrínseca (VAN DEN BERG *et al.*, 2014). A disautonomia manifesta-se com arritmias cardíacas, sudorese excessiva, instabilidade da pressão arterial, bexiga hipoativa e íleo paralítico (WILSON, 2016). Alguns sintomas podem ser considerados sinais de alarme, sendo estes disfagia, lipotímia, sialorréia, dispneia ou apneia, que podem ocasionar casos graves e gerar insuficiência respiratória, necessitando de ventilação artificial (CARRASCO, 2019).

Até o final dos anos 80, a síndrome era considerada uma doença única na qual ocorria um ataque imunomediado nos componentes mielinizados, o que resultava em desmielinização e lesão do segundo neurônio motor. Com o avanço de estudos, ficou claro que a SGB poderia ser amplamente classificada em diferentes subtipos eletrofisiológicos (AIDP/PIDA, AMAN/NAMA, AMSAN), o que leva a diferentes resultados e padrões de recuperação clínica e neurofisiológica (SHAHRIZAILA *et al.*, 2021).

Em 2014, o Grupo de Classificação da SGB (*GBS classification group*) estabeleceu critérios diagnósticos para os subtipos de cada variante, com base em seus respectivos quadros clínicos. Foram descritos 8 subtipos, listados no **(Quadro 16.1)** (REBOLLEDO-GARCÍA *et al.*, 2018).

A insuficiência respiratória é a complicação mais comum da SGB, seguida de arritmias cardíacas e instabilidade da pressão arterial. A avaliação da função pulmonar é fundamental, pois até 1/3 dos pacientes evoluem com insuficiência respiratória. Parâmetros como capacidade vital forçada (CVF), pressão inspiratória máxima (PImax) ou pressão expiratória máxima (PEmax), são fundamentais para detectar, de forma precoce, os candidatos a intubação orotraqueal e ventilação mecânica (VAN DOORN *et al.*, 2013).

O paciente intubado pode evoluir com complicações clínicas como pneumonia, sepse, embolia pulmonar e hemorragia no trato gastrointestinal (REBOLLEDO-GARCÍA *et al.*, 2018). Essas condições confirmam a necessidade de monitoramento em unidade de terapia intensiva (UTI) para melhor prognóstico dos enfermos.

A SGB apresenta um curso monofásico. Casos com múltiplos períodos de deterioração ou com nadir posterior a 4 semanas fazem uma alerta para o diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Crônica (PDIC) (NGUYEN; TAYLOR, 2018).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SGB é clínico, porém exames complementares são necessários para confirmar a hipótese diagnóstica e excluir outras causas de paraparesia flácida (Beltrame, 2015). Os critérios diagnósticos mais utilizados atualmente foram publicados em 1981 pelo Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e AVC do Reino Unido (NINDS), sendo revisados em 1990.

Quadro 16.1 Subtipos e respectivas características clínicas presentes na SGB (GBS classification group)

SUBTIPOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP)	Fraqueza e parestesias em membros, frequentemente de nervos cranianos, associada à disfunção autonômica.
Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN)	Fraqueza e parestesias mais graves que a forma AIDP, devido ao comprometimento axonal na Eletroneuromiografia.
Neuropatia axonal motora aguda (AMAN)	Fraqueza pura de membros. Raro acometimento de nervos cranianos.
Paralisia Faríngea-cervico-braquial	Fraqueza moderada a grave na orofaringe, no pescoço e nos braços, de forma simétrica e unilateral. Arreflexia/hiporreflexia nos membros superiores, sem alteração de membros inferiores.
Paraparética	Fraqueza e arreflexia ou hiporreflexia em membros inferiores, sem alteração de membros superiores.
Paralisia facial bilateral	Paralisia facial bilateral, ausência de oftalmoplegia, ataxia e fraqueza em membros. Pode haver parestesias de extremidades em alguns pacientes.
Síndrome de Miller-Fisher	Oftalmoplegia, ataxia e arreflexia/hiporreflexia.
Encefalite de tronco de Bickerstaff	Sonolência excessiva, ataxia e oftalmoplegia. Pode haver alterações no tronco encefálico na Ressonância Magnética.

Fonte: Quadro elaborado e adaptado pelos autores, a partir dos trabalhos de LEONHARD *et al.*, 2016; REBOLLEDO-GARCÍA *et al.* 2018, e BRASIL, 2021.

Fatores necessários para o diagnóstico

Fraqueza progressiva bilateral e simétrica de braços e pernas (inicialmente, apenas as pernas podem estar envolvidas); hiporreflexia arreflexia nos membros acometidos (em algum momento do curso clínico) (VAN DEN BERG *et al.*, 2014).

Fatores que sugerem fortemente o diagnóstico

Progressão de sintomas ao longo de 4 semanas; simetria dos sintomas; alterações sensoriais discretas; dor; envolvimento de nervos cra-

nianos, principalmente paresia facial bilateralmente; disfunção autonômica (JASTI *et al.*, 2016).

Fatores que devem levantar dúvida sobre o diagnóstico de guillain-barré

Pleocitose linfocítica > 50 células/ul ou presença de polimorfonucleados; fraqueza limitada aos membros inferiores associada a insuficiência respiratória; alterações sensitivas importantes com alterações motoras limitadas ao início do quadro; febre no início do quadro; bexiga neurogênica no início do quadro; nível sensitivo medular; progressão lenta e sem envolvimento respiratório: Polineuropatia Infla-

matória Desmielinizante Subaguda ou Polirradiculoneuropatia Inflamatória Crônica (PDIC); fraqueza marcadamente assimétrica.

Uma pequena parcela de pacientes com AMAN, por motivos ainda não elucidados, podem ter reflexos preservados nos membros superiores durante todo o curso da doença (KUWABARA; YUKI, 2013).

O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), obtido por meio da punção lombar, deve ser realizado na avaliação inicial do paciente. Classicamente, demonstra um aumento da proteinorraquia com celularidade normal (dissociação proteíno-citológica) ou discretamente aumentada (< 10 células/ul) (KIESEIER, 2003, WILLISON *et al.*, 2016).

Entretanto, até 50% dos pacientes podem ter proteinorraquia normal na primeira semana da doença, e até 30% na segunda semana. Celularidade acima de 50 células/ml sugere outras

patologias, como as infecciosas (LEONHARD *et al.*, 2019).

A eletroneuromiografia é um exame importante no diagnóstico, principalmente quando o paciente apresenta um quadro clínico e/ou estudo do LCR atípicos. Além disso, permite a correta classificação das variantes e ajuda a prognosticar, uma vez que padrões axonais costumam ter incapacidade mais importante e recuperação mais prolongada (FREITAS, 2017). Idealmente, o exame deve ser feito após a primeira semana de sintomas. Se normal, deve ser repetido entre a 2 e 3ª semana (SHAHRIZAIL *et al.*, 2021).

Quanto aos exames de imagem, a ressonância magnética de coluna cervical e torácica pode ajudar a fazer o diagnóstico diferencial, identificando possíveis lesões medulares ou radiculares (MALTA, J.M. *et al.* 2017). No (**Quadro 16.2**), podemos observar os principais Diagnósticos Diferenciais da SGB.

Quadro 16.2 Diagnóstico Diferencial da Síndrome de Guillain

DOENÇA	CARACTERÍSTICAS
Miastenia gravis	Doença crônica autoimune que afeta a junção neuromuscular, cursando com fadiga e fraqueza muscular episódica.
Botulismo	Intoxicação ameaçadora à vida, causada pela bactéria <i>Clostridium botulinum</i> . Acomete a junção neuromuscular, causando paralisia motora sem interferir na sensibilidade. A fraqueza muscular progride de forma descendente e simétrica. Pode causar dispneia ao afetar a musculatura torácica. A disfunção autonômica leva a midríase, redução do reflexo pupilar à luz e xerostomia.
Poliomielite	Doença infectocontagiosa aguda, causada pelo Poliovírus. A forma subclínica é oligo ou assintomática, podendo desenvolver sintomas gastrointestinais e/ou respiratórios. Uma pequena parcela desenvolve a forma paralítica da doença.
Mielite Transversa	Caracteriza-se por dor, fraqueza, alteração na sensibilidade que se desenvolvem em horas ou em alguns dias, parestesia nas mãos e pés e disfunção urinária. O paciente pode demonstrar graus variados de espasticidade ou flacidez.
Doença de Lyme	Causada pela bactéria <i>Borrelia burgdorferi</i> e transmitida por carrapatos do gênero Ixodes. Pode ocorrer em três estágios, afetando sistemas neurológicos, cardíacos e causando lesões de pele características. Sintomas sistêmicos incluem fraqueza extrema, paralisia do VI par craniano, diplopia e estrabismo convergente.
Neuropatia metabólicas	Compromete fibras finas, causando queimação nos pés e alteração da sensibilidade térmica e dolorosa, mantendo a sensibilidade epicrítica normal. Afeta fibras grossas, podendo causar arreflexia generalizada.
Vírus do nilo ocidental	Flavivirus transmitido aos humanos pela picada de mosquitos. A infecção pode ocasionar um quadro febril, que pode ser acompanhada de acometimento neurológico e meningoencefalite fatal.
Síndrome de Miller Fisher	É uma polirradiculopatia, mas tem seu diagnóstico aventado se houver oftalmoparesia, ataxia e arreflexia associado a hiperproteínoorraquia.

Fonte: Quadro elaborado e adaptado pelos autores, a partir dos trabalhos de VAN DEN BERG *et al.*, 2014 e SHAHRIZAIL *et al.*, 2021.

TRATAMENTO

O tratamento da SGB visa bloquear a resposta autoimune, para a qual está indicado imunoglobulina intravenosa ou plasmaferese. Ambos os tratamentos demonstraram ser igualmente eficazes e devem ser aplicados o mais rápido possível, antes da ocorrência de lesão axonal irreversível. Apesar de não ter sido elucidados os mecanismos de ação exatos, acredita-se

que a imunoglobulina intravenosa atue por sua ação imunomoduladora, e a troca plasmática, através da plasmaferese, atua removendo anticorpos patogênicos, mediadores humorais e proteínas do complemento envolvidas na patogênese da SGB (BRASIL, 2021; MULEY & RABINSTEIN, 2022). Como mostra o (Quadro 16.3).

Quadro 16.3 Tratamento preconizado para a Síndrome de Guillain-Barré

TRATAMENTO	MEDICAMENTOSO	NÃO MEDICAMENTOSO
Preconizado	Imunoglobulina intravenosa.	Plasmaferese.
Esquema Terapêutico	Dose total preconizada de 2g/Kg, por via intravenosa.	Cada sessão remove de uma a uma e meia volemia de plasma.
Tempo de Tratamento	Dividida em 2 dias (1g/Kg/dia) ou em 5 dias (0,4g/Kg/dia).	4 a 6 sessões com intervalo de 48 horas entre as sessões.
Critério de Interrupção	Qualquer evidência de perda da função renal ou anafilaxia.	Instabilidade hemodinâmica e/ou cardiovascular.
Efeitos Adversos	Hipotensão, náusea, dor de cabeça com ou sem meningite asséptica, erupção cutânea, insuficiência renal aguda.	Distúrbios autonômicos como hipotensão e arritmias, sepse, reações transfusionais e problemas no acesso venoso.
Benefícios Esperados	Redução no tempo para recuperar a capacidade de deambular; redução no tempo de uso da ventilação mecânica; maior número de pacientes com reabilitação motora e total recuperação da força muscular em 1 ano; redução na mortalidade em 1 ano.	

Fonte: Quadro elaborado e adaptado pelos autores, a partir dos trabalhos de BRASIL, 2021 e MULEY & RABINSTEIN, 2022.

A imunoglobulina intravenosa de maneira geral é preferida devido à sua disponibilidade e facilidade de administração. No entanto, é essencial ter cautela ao determinar a dose diária, pois doses elevadas podem aumentar o risco de complicações infecciosas, renais ou vasculares, especialmente em pacientes idosos (LEONHARD *et al.*, 2019; BRASIL, 2021).

Tratamento intensivo

A abordagem da síndrome de Guillain-Barré deve ser feita por uma equipe multidisciplinar composta por Médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, terapeutas ocupacionais e farmacêuticos clínicos para que haja uma discussão de possibilidades terapêuticas e se aborde o quadro clínico de maneira mais universalizada, incluindo todos os aspectos físicos e psicológicos do quadro (MONTINI, 2016).

É fundamental para o manejo adequado do paciente com essa síndrome no cuidado intensivo, que se mantenham as medidas de suporte para estabilização e evolução do quadro. No paciente da terapia intensiva, é precípua que haja a medição constante da capacidade vital forçada, para que se ateste força diafragmática e potencial insuficiência respiratória, se essa capacidade vital for menor que 15 ml/Kg, a intubação endotraqueal e ventilação mecânica devem ser consideradas (KUWABARA, 2004). Além da medição da capacidade respiratória, é de suma importância que haja monitorização das funções cardíacas e hemodinâmicas para assegurar a estabilidade do paciente (VAN DEN BERG, 2014). Cabe, também, o devido cuidado com disfunções de intestino e bexiga, a profila-

xia de trombose venosa profunda e o início antecipado dos cuidados multiprofissionais, como fisioterapia e suporte psicológico (WILLISON *et al.*, 2016).

A taxa elevada de mortalidade relacionada à doença poderia ser explicada pela rápida paralisia de músculos respiratórios, seguida de falência respiratória demonstrando a necessidade de ventilação mecânica o que contribui para diminuição da mortalidade, principalmente associada a fisioterapia que contribui para minimizar a retenção de secreção pulmonar, reexpansão de áreas atelectasiadas e evitar fadiga da musculatura respiratória (CABRAL *et al.*, 2012; OLIVEIRA, 2010).

PROGNÓSTICO

A síndrome de Guillain-Barré está atrelada a uma recuperação espontânea com uma remissão ocorrendo logo após o platô, nos casos mais leves. O surgimento da imunoterapia foi revolucionária, resultando em respostas mais rápidas e recuperações mais satisfatórias, em grande parte dos casos. Entretanto, a disponibilidade e a acessibilidade a esses tratamentos podem variar significativamente dependendo do contexto socioeconômico e dos recursos existentes em diversas regiões do mundo (ISLAM

et al., 2019). Os portadores da síndrome de Guillain-Barré requerem uma vigilância atenta para monitorizar a evolução da doença, especialmente em relação à fraqueza bulbar, insuficiência respiratória e disfunção autonômica, com isso, escalas prognósticas foram criadas para prever o desfecho do paciente e categorizar a abordagem terapêutica (WILLISON *et al.*, 2016).

A maioria dos portadores cursa com um bom prognóstico; entretanto, há casos que resultam em incapacidades significativas ou, até mesmo, óbito (WALGAARD *et al.*, 2018). Foram, então, criadas escalas prognósticas, para se obter uma melhor previsão, como Escore de Desfecho da Síndrome de Guillain-Barré modificado de Erasmus (mEGOS) e o Escore de Insuficiência Respiratória da Síndrome de Guillain-Barré de Erasmus (EGRIS) (WALGAARD *et al.*, 2018). Como pode ser observado no **(Quadro 16.4)**.

Segundo Beltrame (2015) para a correta indicação do tratamento, faz-se necessária a determinação da gravidade clínica, sendo considerada doença leve de 0 a 2 e moderado-grave os pacientes que apresentem escore 3 a 5 segundo a proposta de Hughes *et al.*, (2000).

Quadro 16.4 Escala de gravidade clínica da Síndrome de Guillain-Barré

SCORE	ATIVIDADE EXECUTADA PELO PACIENTE
0	Paciente sem manifestações clínicas.
1	Com sinais e sintomas menores de neuropatia, mas capaz de realizar tarefas manuais.
2	Paciente apto a caminhar sem auxílio da bengala, mas incapaz de realizar tarefas manuais.
3	Paciente capaz de caminhar somente com bengala ou suporte.
4	Paciente Confinado a cama ou cadeira de rodas.
5	Paciente necessita de ventilação assistida e suporte avançado de vida.
6	Óbito.

Fonte: Quadro elaborado e adaptado pelos autores, a partir dos trabalhos de BELTRAME, 2015 e HUGHES *et al.*, 2000.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SGB é um desafio na medicina interna, o conhecimento da doença e de seus diagnósticos

diferenciais são essenciais para manejo adequado dessa síndrome que pode levar à morte caso não seja tratada de forma sistemática e adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELTRAME, ALBERTO. PORTARIA Nº 1171. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Guillain-Barré [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20210713_publicacao_guillian_barre.pdf Acesso em: 08 de maio de 2024.

CABRAL, E.K.F. *et al.* Efeito ventilatório da fisioterapia intensiva na Síndrome de Guillain-Barré sob ventilação mecânica. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, v. 16, n. 2, p. 11-16, 2012. doi:10.4034/RBCS.2012.16.s2.02.

CARDOSO, A.C. Avanços na neurologia: Da teoria à prática. Teresina: SCISAUDE, 2022.

DE OLIVEIRA, P. *et al.* Aspectos Imunológicos e Fisiopatológicos da Síndrome de Guillain-Barré: Uma Polineuropatia Imunomediada. *Biosaúde*, v. 19, n. 2, p. 88-98, 2017.

DOETS, A.Y. *et al.* Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*, v. 141, n. 10, p. 2866-2877, 2018. doi: 10.1093/brain/awz232.

FINSTERER, J. Triggers of Guillain-Barré Syndrome: *Campylobacter jejuni* Predominates. *International Journal of Molecular Sciences*, n. 23, 2022. doi 10.3390/ijms232214222. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1193006>.

GROENLÂNDIA, P. & GRIGGS, R.C. Complicações arrítmicas na síndrome de Guillain-Barré. *Arquivos de Medicina Interna*, v. 140, n. 8, pág. 1053-1055, 1980.

HUGHES, Richard AC *et al.* Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 10, 2016. doi: 10.1002/14651858.CD001446.

ISLAM, Zahirul *et al.* Risk factors for respiratory failure in Guillain-Barré syndrome in Bangladesh: a prospective study. *Annals of clinical and translational neurology*, v. 6, n. 2, p. 324-332, 2019. doi: 10.1002/acn3.681.

JASTI, Anil K. *et al.* Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert review of clinical immunology*, v. 12, n. 11, p. 1175-1189, 2016. doi: 10.1080/1744666X.2016.1193006.

KIESEIER, Bernd C.; HARTUNG, Hans-Peter. Therapeutic strategies in the Guillain-Barré syndrome. In: *Seminars in Neurology*. Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.: + 1 (212) 584-4662, 2003. p. 159-168. DOI: 10.1055/s-2003-41132.

KHAN, Sakif Ahamed *et al.* An updated review on Guillain-Barré syndrome: Challenges in infection prevention and control in low- and middle-income countries. *SAGE Open Medicine*, v. 12, p. 20503121241239538, 2024. <https://doi.org/10.1177/20503121241239538>.

KUWABARA, S. Guillain-Barré syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs*, v. 64, n. 6, p. 597-610, 2004. doi: 10.2165/00003495-200464060-00003.

KUWABARA, Satoshi; YUKI, Nobuhiro. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *The Lancet Neurology*, v. 12, n. 12, p. 1180-1188, 2013. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70215-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70215-1).

LEONHARD, S.E. *et al.* Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, v. 15, n. 11, p. 671-683, 2019. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9.

MALTA, J.M. *et al.* Guillain-Barré syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. Epidemiol Serv Saude*. 2017; 26(1):9-18. doi:10.5123/S1679-49742017000100002.

MALTA, J.M.A.S. & RAMALHO, W.M. Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: estudo ecológico. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, n. 4, e2020056, 2020. doi: 10.5123/S1679-49742020000400020.

MARCUS, Revital. What Is Guillain-Barré Syndrome?. *Jama*, v. 329, n. 7, p. 602-602, 2023. doi:10.1001/jama.2022.24232.

MONTINI, Flavio Tanouye *et al.* Intensive rehabilitation model in Guillain-Barre syndrome: a case report. *Acta Fisiátrica*, v. 23, n. 1, p. 42-45, 2016. doi: 10.5935/0104-7795.20160009.

MULEY, Suraj Ashok; RABINSTEIN, Alejandro A. Guillain-Barré syndrome in adults: treatment and prognosis. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, 2022.

NGUYEN, Thy P.; TAYLOR, Roger S. Guillain barre syndrome. 2018.

OLIVEIRA, A. G. *et al.* Prevalência do insucesso no processo de desmame da ventilação mecânica. Trances: Transmisión del conocimiento educativo y de la salud, v. 2, n. 3, p. 248-274, 2010.

REBOLLEDO-GARCÍA, Daniel; GONZÁLEZ-VARGAS, Perfecto Oscar; SALGADO-CALDERÓN, Isaías. Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. Medicina interna de México, v. 34, n. 1, p. 72-81, 2018. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1922>.

RIVERA-LILLO, Gonzalo *et al.* Incidência da síndrome de Guillain-Barré no Chile: um estudo de base populacional. Revista do Sistema Nervoso Periférico, v. 21, n. 4, pág. 339-344, 2016. <https://doi.org/10.1111/jns.12182>.

ROPPER, Allan H. The Guillain-Barré syndrome. New England journal of medicine, v. 326, n. 17, p. 1130-1136, 1992. doi: 10.1056/NEJM199204233261706.

SHAHRIZAILA, N. *et al.* Guillain-Barré syndrome. The lancet, v. 397, n. 10280, p. 1214-1228, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1.

TAN, C. Y. *et al.* The utility of Guillain-Barré syndrome prognostic models in Malaysian patients. Journal of the Peripheral Nervous System, v. 24, p. 168-173, 2019. doi: 10.1111/jns.12315.

VAN DEN BERG, B. *et al.* Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014 Jul [cited 2020 Jun 2];10(8):469-82. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>.

VAN DEN BERG, Bianca *et al.* Clinical outcome of Guillain-Barré syndrome after prolonged mechanical ventilation. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 89, n. 9, p. 949-954, 2018. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-317968>.

VAN DEN BERG, Bianca *et al.* Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nature Reviews Neurology, v. 10, n. 8, p. 469-482, 2014. doi: 10.1038/nrneurol.2014.121.

VAN DEN BERG, Bianca *et al.* Mortality in guillain-barre syndrome. Neurology, v. 80, n. 18, p. 1650-1654, 2013. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182904fcc>.

VAN DOORN, Pieter A.; VAN DEN BERGH, Peter Y.K.; HADDEN, Robert D.M. *et al.* European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. In: European Journal of Neurology. 2023 ; Vol. 30, No. 12. pp. 3646-3674.

VERA-CARRASCO, O. Síndrome de Guillain Barré. Cuadernos Hospital de Clínicas, v. 60, n. 2, p. 59-64, 2019.

WACHIRA, Virginia; PEIXOTO, Henry; OLIVEIRA, Maria. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barre syndrome 2007 - 2017: what has changed? Tropical Medicine and International Health, v. 24, n. 2, p. 132 - 142, 2019. DOI 10.1111/tmi.13181.

WAKERLEY, Benjamin R.; UNCINI, Antonino; YUKI, Nobuhiro. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes-new diagnostic classification. Nature Reviews Neurology, v. 10, n. 9, p. 537-544, 2014. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.138>.

WALGAARD, C. *et al.* Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): protocol for a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. Journal of the Peripheral Nervous System, v. 23, p. 210-215, 2018. doi: 10.1111/jns.12230.

WEN, Puyuan *et al.* Risk factors for the severity of Guillain-Barré syndrome and predictors of short-term prognosis of severe Guillain-Barré syndrome. Scientific Reports, v. 11, n. 1, p. 11578, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91132-3>.

WILLISON, Hugh J.; JACOBS, Bart C.; VAN DOORN, Pieter A. Guillain-barre syndrome. The Lancet, v. 388, n. 10045, p. 717-727, 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1).

YAMAGISHI, Yuko *et al.* Markers for Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: a multicenter study. Journal of the Peripheral Nervous System, v. 22, n. 4, p. 433-439, 2017. doi: 10.1111/jns.12216.

NEUROLOGIA

Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição III

EP EDITORA
PASTEUR

ÍNDICE REMISSIVO

<i>Acidente vascular cerebral</i>	7
<i>Alzheimer</i>	14
<i>Aneurismas Intracranianos</i>	64
<i>Cannabis</i>	109
<i>Cannabis Medicinal</i>	93
<i>Cérebro</i>	37
<i>Cognição</i>	102, 109
<i>Cordotomia</i>	57
<i>Diagnóstico de DA</i>	79
<i>Disfunção cognitiva</i>	102, 109
<i>Doença de Alzheimer</i>	23, 79
<i>Dor</i>	93
<i>Encefalopatia</i>	28
<i>Esportes</i>	28
<i>Estresse do cuidador</i>	115
<i>Etiologia</i>	1
<i>Fibromialgia</i>	93
<i>Idoso</i>	23
<i>Indicações Terapêuticas</i>	64
<i>Intestino</i>	37
<i>Mal de Alzheimer</i>	115
<i>Medicina</i>	124

<i>Medula</i>	57
<i>Métodos de diagnóstico</i>	79
<i>Microbiota</i>	37
<i>Neurodegeneração</i>	23
<i>Neurologia</i>	86, 124
<i>Patogênese</i>	1
<i>Pessoa idosa</i>	115
<i>Prevenção</i>	14
<i>Ressonância magnética</i>	86
<i>Rizotomia</i>	57
<i>Síndrome Bulbar Lateral</i>	7
<i>Síndrome de Covid-19 pós-aguda</i>	102
<i>Síndrome de Guillain-Barré</i>	124
<i>Síndrome de Wallenberg</i>	7
<i>Sistema Vestibular</i>	51
<i>Técnica endovascular</i>	64
<i>Tomografia computadorizada</i>	86
<i>Tontura</i>	51
<i>Tratamento</i>	14
<i>Trauma</i>	28
<i>Vertigem</i>	51