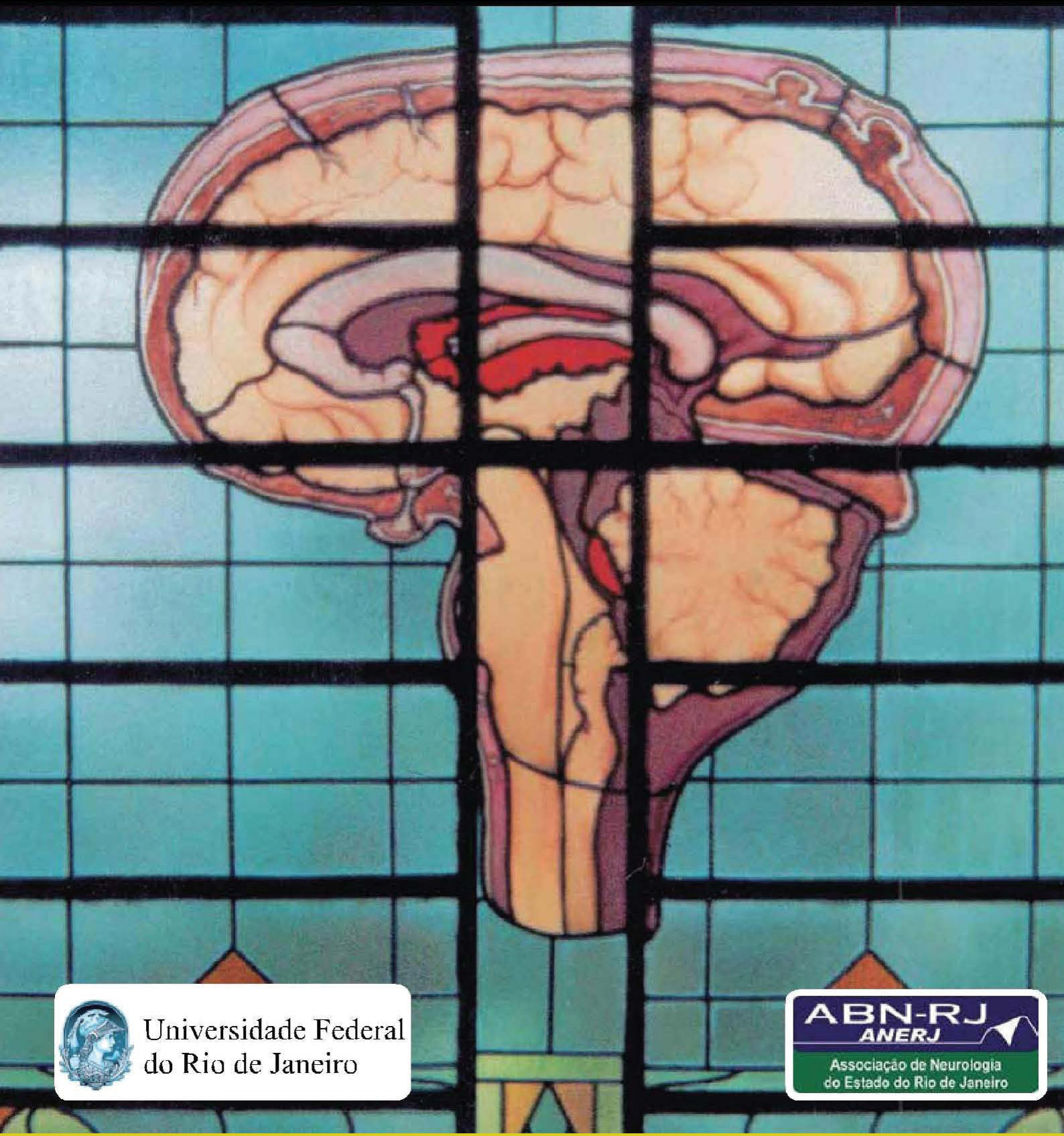
Revista Brasileira de

NEUROLOGIA

Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto

Vol. 57 • Nº 1 • JAN/FEV/MAR - 2021



Universidade Federal do Rio de Janeiro

ABN-RJ ANERJ Associação de Neurologia do Estado do Rio de Janeiro

ISSN 0101-8469 CODEN RBNEES ISSN eletrônico: 2447-2573 Acesso pelo LILACS-Express

Revista Brasileira de
NEUROLOGIA
Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto

Sumário

Editorial 4

IN MEMORIAM: Lucia Maria da Costa Fontenelle 5

Alexandra Prufer de Araújo, Luiz Antonio Alves Duro

High prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in São Paulo City, Brazil 6

Maria R Gascon, Mayra Lima, Priscila M. Cheutchuk, Eduardo A. Oliveira, Giovana S. de Oliveira, Carolina Fernandes Gualqui, Luiz A. M. Fonseca, Marcello Magri, Mauricio D. Ferreira, Ana Paula R. Veiga, Mariana A. Monteiro, Yuyang Tang, Guochun Jiang, Alberto JS Duarte, Lucette Cysique and Jorge Casseb, and on the behalf of the HIV outpatient clinic - Secondary Immunodeficiencies Service (ADEE3002)

Independência funcional após acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em relação à fisiopatologia de acordo com TOAST 13

Claudia Garcia Carrijo Fernandes, Danieli Damin Ferreira, Débora Bianca da Rosa Furtado, Júlia Hartmann, Jorge Luiz Winckler, Maria Isabel Morgan Martins, Luiz Carlos Porcello Marrone

Perfil epidemiológico do traumatismo cranioencefálico no Nordeste do Brasil 17

Marcelo Rafael Xenofonte, Consuelo Penha Castro Marques

MINDFULNESS: Uma terapia complementar na Dor Crônica 22

Julia Niero Zanatta Streck, Renan Antonio Ceretta, Juliana Stuginski-Barbosa

Recomendações nutricionais na Distrofia Muscular de Duchenne 30

Flávia Rodrigues Leite, Evelyn Alves Araújo, Camila Cury Ribeiro

DESCARTES and the brain 39

Eliasz Engelhardt

Instruções para os autores 40

REVISTA BRASILEIRA DE
NEUROLOGIA

Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto

Fundador:
Deolindo Augusto de Nunes Couto

Diretor geral:
Cesar Fantezia Andraus

Ex-Editor-chefe:
Clóvis Oliveira

Editores-chefes:
Eliasz Engelhardt
Marleide da Mota Gomes

Editores associados:
Abelardo Queiroz Campo Araújo
Marcos Raimundo Gomes de Freitas
Osvaldo José Moreira do Nascimento

Comissão científica:
Alexandra Prufer Araújo
Ana Cláudia Celestino B. Leite
Andrea Camaz Deslandes
Claudia Marcia Nacif Drummond
Claudia Domingues Vargas
Clynton Lourenço Corrêa
Denise Madeira Moreira
Jerson Laks
José Mauro Braz de Lima
José Vicente Pereira Martins
Leila Chimelli
Luíz Antônio Alves Duro
Marco Oliveira Py
Marzia Puccioni-Sohler
Péricles Maranhão Filho
Regina Maria Papais Alvarenga
Sergio Augusto Pereira Novis

Bibliotecárias:
Luzinete Alvarenga
Núbia Tavarez Gomes

Endereço científico:
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Neurologia Deolindo Couto
Av. Venceslau Brás, 95 - Botafogo | CEP.: 22290-140
Rio de Janeiro - RJ - Brasil Tel.: (+55 21) 3873-5625
E-mail: revistaneurologia@indc.ufrj.br

CIP-Brasil - Catalogação na Fonte
Sindicato Nacional dos Editores de Livro - RJ

R349
Revista Brasileira de Neurologia/Instituto de Neurologia Deolindo Couto, Universidade Federal do Rio de Janeiro [vol 1 - nº 1 (1949)]

Continuação do:
Jornal Brasileiro de Neurologia [vol 19 - nº 6 (1983)]
Trimestral a partir do vol 37 - nº 1 (2001) [descrição baseada no vol 34 - nº 6 (1998)]

1. Neurologia - Periódicos brasileiros.
I. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Neurologia Deolindo Couto. II. Título: Jornal Brasileiro de Neurologia.

98-1980 CDD 616.8 CDU 616.8

ISSN 0101-8469
CODEN RBNEE

Envie seu artigo científico para publicação na
Revista Brasileira de Neurologia somente ON LINE:

RBN: http://revistas.ufrj.br/index.php/rbn

Editorial

A Revista Brasileira de Neurologia, órgão oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto, tem a satisfação de participar das comemorações dos 75 anos da Instituição.

A fundação do Instituto de Neurologia foi aprovada em reuniões do Conselho Universitário da então Universidade do Brasil no dia 02 de dezembro de 1946. Deve-se a sua existência à Deolindo Couto, que através de sua determinação e a obtenção de verbas orçamentarias, o construiu sem ônus para a Universidade. Ostenta hoje seu nome, como lídima homenagem ao autor dessa majestosa obra, com a atual denominação de Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC), que completa 75 anos de existência em dezembro de 2021.

Deve ser recordado que Deolindo Couto e José Ribeiro Portugal, príncipe da neurocirurgia brasileira, foram parceiros na escalada do ensino da neurologia e neurocirurgia, e constituíram os pilares fundamentais na formação de dezenas de prossionais qualificados e professores de neurologia e de neurocirurgia em faculdades oficiais ou reconhecidas, em todas as regiões do país.

Funcionou no Instituto de Neurologia a graduação e a pós-graduação (lato e stricto sensu) em neurologia, incluindo o pioneirismo da residência médica em neurologia e neurocirurgia, a primeira em atividade ininterrupta até o presente. A área de pesquisa do INDC projetou-se no estudo das manifestações neurológicas das neuroparasitoses, com destaque para a doença de Chagas e da neurocirurgia funcional, com tratamento da epilepsia e da doença de Parkinson. O INDC mantém várias linhas de pesquisas, incluindo as das doenças neuromusculares, esclerose lateral amiotrófica, parkinsonismos, manifestações neurológicas do alcoolismo, transtornos neurocognitivos de causas neurodegenerativas e vasculares, epilepsia-sono e história da neurologia.

A atividade assistencial ocorre amplamente no INDC, oferecendo internação, atendimento ambulatorial, serviços de eletrofisiologia clínica e radiologia, inclusive contando com tomografia computadorizada, para o atendimento de grande número de pacientes, através do SISREG, provenientes não só da sua área programática (AP2 - SUL) do município do Rio de Janeiro, como também de outros municípios desse Estado.

Direção Geral do INDC

IN MEMORIAM: Lucia Maria da Costa Fontenelle

Homenageada por seus discípulos e colegas (no centro, com blusa azul)

Em 25 de fevereiro de 2021 a professora Lúcia Maria da Costa Fontenelle nos deixou.

A professora Lucia formou-se na turma de 1976 da Faculdade Nacional de Medicina (UFRJ) e em 1979 tornou-se docente da sua alma mater. Teve o exemplo de seu pai que era neurocirurgião de destaque e patrono do atual Serviço de Neurocirurgia Prof. Oscar Fontenelle do Hospital Municipal Salgado Filho do RJ.

Por muitos anos a saudosa professora chefiou o Setor de Neurologia Infantil do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ e posteriormente exerceu ativamente o ensino e a pesquisa no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ e assistência no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, também da UFRJ.

Foi a diretora do CETA na Secretaria Municipal de Saúde do RJ em 1984 quando o transformou em Departamento de Desenvolvimento de Recursos Humanos.

Magnífica didata, era por este motivo convidada a proferir palestras por todo o Brasil. A escrita clara, elegante e escorreita fica presente em artigos, capítulos de livros e nas questões de provas confeccionadas para bancos de provas de título de especialista, assim como nos registros manuscritos nas fichas dos inúmeros pacientes por ela atendidos. O brilhantismo presente em arquivos documentais, no entanto, é incompleto sem a imagem da sua elegância, do seu sorriso, da sua serenidade e da sua lucidez, testemunhadas pelos que tiveram a oportunidade de compartilhar momentos na sua companhia. São testemunhas desses predicados, familiares de crianças que eram levadas à sua atenção, colegas de equipe, alunos em formação e amigos.

Para ilustrar, de forma que alguns se lembrem de momentos passados e outros percebam um pouco da sua luminosidade, transcrevo textos escritos por seus colegas e discípulos logo após seu falecimento:

"...E uma vez juntou todo mundo e disse: vocês querem ser neuropediatras ou pediatras que sabem um pouquinho de neuro? ...Dizia que para ser uma boa neuropediatra devíamos ser excelentes pediatras primeiro. ...Chamava a atenção dos alunos, fazia recomendações tanto para a aplicação nos estudos como na apresentação dos mesmos, com toques de etiqueta e elegância. ...Exigia objetividade, pedia que se fizesse o diagnóstico com uma palavra e cobrava o raciocínio dos diagnósticos diferenciais. ...Ouvi-la conversando com as mães era uma aula. Conseguia transmitir confiança nos casos mais difíceis. ...Ainda hoje quando atendo sou capaz de ouvi-la falando com uma mãe: Calma... seu menino vai ficar bem! ...Recebi um 'sabão' porque não tinha aferido a pressão de um paciente com cefaléia. NUNCA mais deixei de aferir, nunca me esqueço daquele dia. ...Conhecia todos seus colegas e ex-alunos pelo nome e características pessoais. ...Tão doce e meiga, sincera e preocupada com todos. ...Um exemplo de vida a ser seguido. Vibrava com as conquistas de seus amigos, colegas e alunos, se afligia com suas angustias e problemas, como se fossem seus próprios familiares...."

Lúcia Maria da Costa Fontenelle formou pessoas e não só médicos. Ensinou a ouvir, a valorizar a família, a compreender o contexto social, sempre com base na ciência, ética e humanidade.

Lamentamos profundamente a perda dessa amiga e profissional, que fez e ajudou a construir a história da Neurologia Pediátrica do país. Deixou exemplos e muita saudade em seus amigos e ex-alunos.

Expressamos aqui os nossos sentimentos à sua família, especialmente aos seus filhos (Francisco, Paula, Gilda e Silvia), netos e ao marido Mauro Zamboni.

Profa. Alexandra Prufer de Araújo
Professora aposentada da FM-UFRJ
Prof. Luiz Antonio Alves Duro
Professor aposentado do INDC-UFRJ

High prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in São Paulo City, Brazil

Alta prevalência de desordem neurocognitiva associada ao HIV (HAND) na Cidade de São Paulo, Brazil

Maria R Gascon[1,2], Mayra Lima[1], Priscila M. Cheutchuk[2], Eduardo A. Oliveira[2], Giovana S. de Oliveira[2], Carolina Fernandes Gualqui[2], Luiz A. M. Fonseca[1], Marcello Magri[1], Mauricio D. Ferreira[1], Ana Paula R. Veiga[1], Mariana A. Monteiro[1], Yuyang Tang[3], Guochun Jiang[3], Alberto JS Duarte[1], Lucette Cysique[4] and Jorge Casseb[1]*, and on the behalf of the HIV outpatient clinic - Secondary Immunodeficiencies Service (ADEE3002).

ABSTRACT

Introduction: HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) are the subject of many studies, some of them reporting a prevalence of up to 50 percent. **Objectives:** To determine the prevalence and factors associated with HIV neurocognitive disorders (HAND) in a cohort of HIV-1-infected patients in São Paulo city, Brazil. **Methodology:** Descriptive cross-sectional study including 106 HIV-1-infected patients, employing direct interview and neuropsychological tests, applied by trained neuro-psychologists with expertise in the tests. Other, similar assessment tools we used were Brief Neurocognitive Questionnaire, International HIV Dementia Scale, Lawton Instrumental Activities of Daily Living, Hospital Anxiety and Depression Scale, Social Support Scale for People with HIV/Aids, Assessment of Adherence to Antiretroviral Therapy Questionnaire, and a complex neuropsychological assessment. Results: We included 106 patients from May 2015 to April 2018. We found a high prevalence of HAND in our patients (45%), with 27.5% presenting asymptomatic neurological impairment (ANI) and 17.5% mild neurological dysfunction (MND); only one patient presented HIV-associated dementia (HAD) (0.9%). Women were more likely to have MND (52.9%) and the only case of HAD was also female. The high prevalence of neurocognitive disorders was independent of the immunological status, use of efavirenz, or virological control. **Conclusions**: This study may mirror the national and international scenarios, showing a high prevalence of HAND (45%) and the prevalence of some risk factors, in special among women.

Key word: HIV; HIV-neurocognitive associated disorder (HAND); HIV-associated dementia (HAD), Brazil.

RESUMO

Introdução: As doenças neurocognitivas associadas ao HIV (HAND), são o assunto de muitos estudos, alguns deles relatando uma prevalência de até 50 por cento. **Objetivos:** Determinar a prevalência e os fatores associados aos distúrbios neurocognitivos do HIV (HAND) em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV-1 na cidade de São Paulo, Brasil. **Metodologia:** Estudo transversal descritivo incluindo 106 pacientes infectados pelo HIV-1, utilizando entrevista direta e testes neuropsicológicos, aplicados por neuropsicólogos treinados com experiência nos testes. Foram utilizados também: Questionário Neurocognitivo Breve, Escala Internacional de Demência do HIV, Atividades Instrumentais de Vida Diária de Lawton, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Escala de Apoio Social para Pessoas com HIV / Aids, Avaliação da Adesão à Terapia Antiretroviral Questionário e uma bateria de avaliação neuropsicológica complexa. Resultados: Foram avalaidos 106 pacientes de maio de 2015 a abril de 2018. Foi observado uma alta prevalência de HAND em nossos pacientes (45%), com 27,5% apresentando comprometimento neurológico assintomático (ANI) e 17,5% comprometimento cognitive leve (MND); apenas um paciente apresentou demência associada ao HIV (DAH) (0,9%). As mulheres eram mais propensas a ter MND (52,9%) e o único caso de HAD também era do sexo feminino. A alta prevalência de distúrbios neurocognitivos foi independente do estado imunológico, uso de efavirenz ou controle virológico. **Conclusões:** Este estudo pode espelhar o cenário nacional e internacional, mostrando uma alta prevalência de HAND (45%) e a prevalência de alguns fatores de risco, em especial entre as mulheres.

Palavras-chave: HIV; Transtorno neurocognitivo associado ao HIV (HAND); Demência associada ao HIV (HAD), Brasil.

1.HIV Outpatient Clinic - Secondary Immune-deficiencies Service (ADEE3002). Department of Dermatology of Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School. ADEE3002 – Department of Dermatology, Hospital das Clinicas, São Paulo University, São Paulo; 2.Department of Psychology, Hospital das Clínicas, São Paulo University Medical School, São Paulo, Brazil; 3.UNC HIV Cure Center, Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina US 27599; 4.Sydney St. Vincent's Hospital Centre for Applied Medical Research | Senior researcher.

Corresponding author: Jorge Casseb, MD. Department of Dermatology, 255. Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 3rd floor, São Paulo, Brazil. E-mail address: jcasseb@usp.br and/or Alternative author: M.R. Gascon, LIM56, 500 Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 3rd floor, São Paulo, Brazil. Zip code: 01246-000. E-mail address: mariaritapolo@yahoo.com.br.

Funding statement: Support: FAPESP n. 2018/07239-2; CNPq: nº 301275/2019-0; and Scholarship from FM/FMUSP, and UNC CFAR Developmental Award (P30 AI50410) and NIH CARE (1UM1AI126619) to GJ.

Declaration of author competing interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

INTRODUCTION

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection remains a global public health problem (1). The introduction of combined antiretroviral therapy (cART) turned AIDS a chronic disease amenable to control, reducing morbidity and death. Although good adherence to cART provides effective plasma viral suppression, the rates of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) are increasing, especially in their milder forms (2-6), and in developing countries, such as Brazil (9).

The profile of neurocognitive manifestations among people living with HIV (PLWH) changed dramatically in the ART era, characterized by a reduced incidence of HIV Associated Dementia (HAD) but increased Mild Neurocognitive Disorder (MND) and Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI) (1). Currently, prevalence is estimated between 15-30% for ANI, 20-50% for MND and 2-8% for HAD (1,2,8). These proportions are constant regardless of the location of the studies, as many as half of those infected with HIV in Europe and the US may have some degree of cognitive impairment, predominantly asymptomatic (5). In Brazil, it has been already shown that the prevalence of HAND ranges from 4.6% to 52.4% (7), while In Latin America the prevalence of HAND varies from 26.8% to 45%.(8-10). However, most data come from countries with distinct characteristics, particularly those regarding the level of education and income (8-17). Here we aimed to identify the prevalence of HAND in a cohort of HIV-1-infected subjects with high adherence to cART, HIV replication under control and low prevalence of opportunistic diseases, as reported previously (15).

METHODS

This study was carried out with outpatients from Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC), between May 2015 and April 2018. One-hundred and six patients were selected according to inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria included presence of HIV antibodies in serum (ELISA and Western Blot), age older than 18 years, at least four years of formal education, being in use of cART and in regular medical follow-up over the last year and ability to understand and sign an informed consent form. The exclusion criteria were: prior or current diagnosis of documented neurological conditions (traumatic, metabolic, vascular or degenerative) that might interfere with the cognitive performance assessment, co-infection (e.g. HCV, HBV and HTLV), use of psychoactive substance, and inability to understand essential content for neuropsychological evaluation. The study was approved by The Ethical Board of the Hospital (Cappesq number 982.307) and an informed signed consent was obtained from all participants prior to study inclusion, who signed and took home one form also signed by the investigator.

The assessment tools we used were: sociodemographic questionnaire, Brief Neurocognitive Questionnaire, International HIV Dementia Scale (IHDS) (18), Lawton Instrumental Activities of Daily Living (19), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (20), ASSIST - Screening with alcohol, tobacco and other substances (21), Social Support Inventory for People Who Are Positive or Have Aids (22), CEAT-VIH - Assessment of Adherence to Antiretroviral Therapy Questionnaire (23), and a complete neuropsychological battery (24-26). All volunteers were submitted to the same batteries of neurological tests, performed by the same team (MRG and CFG) at the same clinical site, in an office exclusive for this activity. The investigators were blinded for the HIV serostatus and the same battery was used throughout the entire study. One extra visit was scheduled to disclose tests results. Two patients with dementia had their relatives participating in the appointment for help with the evaluation.

We determined patients neuropsychological profile by complex neuropsychological assessment, consisting of the following instruments: Memory: Operating and Working – Digits (24), Episodic Auditory - The Rey Auditory-verbal learning test (RAVLT) (25); Speed Information Processing: Codes (24); Executive Function: Phonemic Verbal Fluency Test (FAS) and Categorical Verbal Fluency (Animal Naming) (26), - Trail Making Test A and B (26); and Motor Skills: Grooved Pegboard (26). After neuropsychological assessment, patients were classified according to HAND categories adapted from the American Academy of Neurology, also known as Frascati's Criteria (3).

We extracted clinical, laboratory and demographical data from the electronic medical records (PRONTMED) and/or from direct interview, previously to the neuropsychological test application. HIV viral load and T-CD4 cells count were performed at the laboratory of the Hospital (27). We checked cART regimens using the Hospital pharmacy database (SIGH, Prodesp). We gave special attention to efavirenz use due to the possibility of neurological side effects, which might affect patient's performance on neuropsychological tests.

1.1. Statistical Analysis

We created a database with our data and displayed our results in frequency tables. For the neuropsychological performance comparison among groups we performed analysis of variance for independent samples with one factor (one-way ANOVA), to identify potential covariates associated with the participants' neuropsychological performance (gender, age, education and depression). After the establishment of the variables, an analysis of three groups was performed (ANCOVA) to eliminate the effect of those co-variates. We used Mann-Whitney test after Kolmogorov-Smirnov normality test, and Bonferroni´s Post-Hoc test, to identify statistical differences in pairs of groups. We performed all quantitative analyses with the aid of the statistical package SPSS (21.0); we set $p < 0.05$ as the significance level.

RESULTS

We studied 24.6% of our active patients (106 of the

430 subjects who comprise the whole cohort). Table 1 shows the demographic characteristics of the three groups of neurocognitive impairment. HIV-1-infected subjects were predominantly male (n = 79, 74.5%), single (n = 51, 48.1%), their mean age was 46.36 years (SD ± 11.93), their mean schooling was 12.32 years (± 3.67) and 89.5 percent were employed at the time of the evaluation; there were no difference for those variables. Criteria for HAND classification indicated that 49 men (46.2%) and 8 (7.5%) women had a normal cognitive performance ; 32 patients (30.2%) had ANI, 22 (20.7%) of whom were men and 10 (9.4%) were women; 17 (16%) had MND, 8 (7.5%) of whom were men and 9 (8.4%) were women. One patient (a woman) had a diagnosis of HAD (0.9%), but failed to complete most of the neuropsychological tests of the evaluation battery, and was excluded from further analysis.

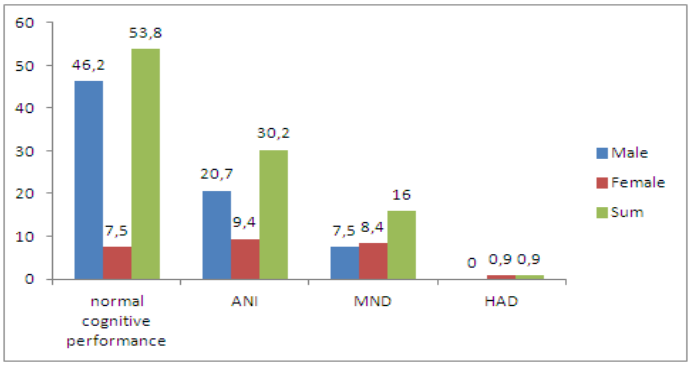
Table 1. Characterization of the 106 HIV-infected participants in relation to age, gender, education level, marital status and occupation.

Variable	Category	Normal (n=57)	ANI (n=32)	MND (n=17)	P value
Gender	Male	49 (85.9%)	22 (68.75%)	8 (47.0%)	0.004
	Female	8 (14.0%)	10 (31.2%)	9 (52.9%)	
Age*		45.70(±11.7)	43.72 (±12.7)	46 ±12	0.47
Educational level*		13.20 (±4.0)	12.7 (±4.0)	11 ± 4	0.37
Marital status	Single	34 (59.6%)	13 (40.6%)	4 (23.5%)	0.26
	Married	17 (29,8%)	15 (46,9%)	10 (58,8%)	
	Divorced	4 (7.0%)	1 (3.1%)	2 (11.7%)	
	Widower	2 (3.5%)	3 (9.3%)	1 (5.8%)	
Occupation	Home	1 (1.7%)	1 (3.1%)	1 (5.8%)	0.29
	Employee	51 (89,5%)	25 (78,1%)	10 (58.8%)	
	Unemployee	2 (8.7%)	4 (22.2%)	5 (29.4%)	
	Retiree	3 (13%)	2 (11.1%)	1 (5,9%)	

Notes: P value <0.05 (T-Mann-Whitney after Kolmogorov-Smirnov normality test); SD = standard deviation. One case with HIV-associated dementia (HAD) was not present here.
ANI: Asymptomatic; MND: Mild neurocognitive Disease

In summary, from 27 women (100%) who completed the entire evaluation, 8 (29.6%) had a normal performance, 10 (37%), had ANI, and 9 (33.3%) had MND. Including the patient who had HIV-associated dementia (HAD), a total of 20 women had HAND, or 71.4%. In contrast, among 79 men, 49 (62%) presented normal performance, 22 (27.8%) had ANI, and 8 (10.1%) had MND, the total of men who had HAND reaching 30 (38%). A comparison of the genders' proportions,was significant (p=0.001).

Graph1: Distribution of HAND frequency according to sex.



In the distribution of cognitive changes among people living with HIV (PLWH), the higher frequency of women with the MND form (33.3%), when compared to men (10.1%), deserves attention. Pearson's correlation showed that years of schooling (rho = -0.511 and p = 0.002) was associated with the outcome, that is,, the lower the schooling the more severe the HAND. Other variables did not reach statistical significance, such as age (p = 0.268), systemic diseases (p = 0.952) like diabetes (n = 10), hypertension (n=14) and dyslipidemia (n= 19); duration of the infection (p = 0.09, mean: 18.40 ± 7.95 years), CD4+ T cell count (p = 0.52, 751 ± 366 cells/mm3) and plasma HIV RNA viral load (p = 0.815) also were not associated with the outcome. Only eight patients (7.5%) had a detectable viral load (median <200 copies/mL), but no association with HAND was found (Table 2). We did not find association of anxiety and depression with HIV status. Although there was no significant difference, we did observe that MND forms had a lower score on the compliance scale (CEAT), the main reason being forgetfulness in relation to taking medications and also showing less emotional support (Table 3). As a rule patients showed a poor performance in the following tests: digits, episodic memory of immediate recall, post-interference and late, Trail A and B, FAS and Animals, Grooved dominant hand, namely short-term memory, episodic memory of immediate recall, post interference, sustained and alternating attention, phonetic and categorical verbal fluency, and dominant hand speed, whereas in the following tests: codes and non-dominant hand grooved, that is, in cognitive functions of speed of processing and motor speed results were better (Table 4). Women performed worse than men in digits (p = 0.01), trail making A (p = 0.03) and grooved pegboard non-dominant hand (p = 0.03). In addition, women showed

more impairment than men in working memory, sustained attention and non-dominant hand motor speed. There was no statistical difference regarding anxiety (p = 0.52) and depression (p = 0.82), which may influence performance. Age (p = 0.90) and education (p = 0.08) variables were also not statistically different.

Table 2. Distribution of laboratory data through HAND categories

Variable	Normal (57)	ANI (32)	MND (17)	p value
CD4+ T count (cells/mm3)	693 ± 293	741 ± 310	707 (±340)	0.82
HIV RNA plasma viral load				
Undetectable	51 (89.4%)	30 (93.7%)	14 (82.3%)	0.46
Detectable	6 (10.5%)	2 (6.2%)	3 (17.6%)	
Efavirenz				
Use	23 (40.3%)	8 (44.4%)	6 (42.8%)	
No use	34 (59.6%)	10 (55.5%)	8 (57.1%)	0.36

*= n (%). p<0.05. Undetectable plasma viral load <40 copies/ml; American Academy of Neurology 2007 - Frascati Criteria for HAND.

Table 3. Emotional, cART adherence and social support of the patients assessed through the categories HAND.

Scales	Normal (57)	ANI (32)	MND (16)	P value
Depression and Hospital Anxiety Scale A	6.18 ± 4.64)	5.45 ± 9.47	9.47 ± 4.30	0.04*
Depression and Hospital Anxiety Scale D	5.16 ± 4.39	4.97 ± 4.60	8.12 ± 3.80	0.03*
Questionnaire assessing adherence to antiretroviral treatment (CEAT)	82.00 ± 8.31	79.78 ± 7.36	77.2 ± 8.02	0.08
Instrumental Social Support	42.51 ± 13.7	44.1 ± 9.52	41.41 ± 11.43	0.73
Emotional Social support	44.96 ± 11.48)	46.12 ± 9.23	38.82 ± 13.52	0.08

Notes: CEAT: Questionnaire assessing adherence to antiretroviral treatment; ISS: Instrumental and Emotional Social Support, Social Support Scale for People Living with HIV/AIDS. HAND: American Academy of Neurology 2007 - Frascati Criteria. Each scale was 1:100.

Table 4. Distribution of mean percentiles of each neuropsychological battery test distributed according to HAND categories.

Tests	Normal (n.57)	ANI (n.32)	MND (n.17)	P value	Post Hoc
Memory					
Digit Span	60.33 ± 24.45)	52.59 ± 26.18	41.11 ± 26.15	0.029*	B
RAVLT – IM	35.93 ± 24.76)	17.83 ± 18.61	12.48 ± 15.9)	<0.001*	A e B
RAVLT – PI	38.20 ± 24.63)	21.32 ± 22.31)	19,70 ± 18.93	0.001*	A e B
RAVLT – TR	37.18 ± 24.8	16.33 ± 20.42)	14.81 ± 16.41	<0.001*	A e B
RAVLT – RC	11.45 ± 3.9	10.9 ± 3.04	8.31 ± 5.7	0.001*	A e B
Attention					
Trail Making A	51.98 ± 29.66)	35.30 ± 29.66	24.78 ± 23.66	0.001*	A e B
Trail Making B	52.77 ± 25.81	24.68 ± 29.06	20.55 ± 30.78	<0.01*	A e B
Processing Speed					
Digit Symbol Coding	69.78 ± 20.50)	53.71 ± 27.65	53.31 ± 30.59	0.005*	A
Executive Function					
F.A.S.	39.18 ± 26.84	23.06 ± 22.91	15.70 ± 17.7	0.001*	A e B
Animals	55.85 ± 30.06	51.09 ± 25.61	42.62 ± 29.8	0.24	
Cognitive Screening					
Int. HAD	10,61 ± 1.17	10.33 ± 1,49	9.74 ±1.76	0.07	
Motor Speed					
Gr – MD	41.02 ± 30.01	34.55 ± 29.53	20.35 ± 28.75)	0.045*	B
Gr- MND	39.11 ± 2 7.87	26.66 ± 23.74	14.40 ± 20.40	0.002*	B

(DP). p<0,05. RAVLT: The Rey Auditory-Verbal Learning Test; (IM: immediate, PI: post-interference, TR: late, RC: recognition); IHDS: International HIV Dementia Scale; Gr, Grooved Pegboard, MD: dominant hand; MND: non-dominant hand. F.A.S: Fuency VerbalA: No change x ANI; B: No change x MND; C: ANI x MDN.

DISCUSSION

We found a high prevalence of HAND (46.2%) in its two less severe forms, ANI (30.2%) and MND (16%), and only one case of dementia in our sample. These results confirm that a considerable number of patients continue to exhibit measurable cognitive dysfunction in the cART era in Brazil, where the potential availability of treatment is universal and free of charge (7). The overall frequency of HAND in our population was similar to that found in other studies, around 46% (ranging from 34 to 58%). However, another study using the same NP tests for 412 patients from other referral center found a 73.5% prevalence of HAND, being 50.9% ANI, 16.2% MND and 6.3% HAD (7). One possible reason for this difference may be related to the kind of population followed at each service. The better performance of our patients may be associated with their lower overall prevalence of morbidity: for instance, many were referred asymptomatic from blood banks to our service, and many of them never had any opportunistic infection. Similarly, a study found 84% prevalence of HAND among patients with previous self-perception of cognitive complaints (24% ANI, 52% MND, 8% HAD) and 64% among those who did not complain of difficulties in daily life (60% ANI) (43). The results of this study were similar to those obtained in other countries in Latin America (8-11).

There are few data on the prevalence of HAND in Brazil, their numbers ranging from 4.6% to 52.4% (5, 28-31). Such discrepancies, including the findings of this study, can be explained by different criteria used to define HAND, diversity of instruments used or size of the population studied. Also, the default of control variables may influence the results of neuropsychological tests, such as level of schooling, unemployment and depression. Regional features can also be important, as well as the type of co-morbidity and the prevalent HIV subtype. We tried to minimize these interferences during this study, using several forms to improve the quality of our database.

In this study, a higher prevalence of MND cases was observed in women. HIV-positive women may be at higher risk of cognitive decline than HIV-positive men, due to their high prevalence of psychosocial and mental health disturbances (32,33). Psychological suffering alone does not fully explain neurocognitive impairment among HIV-positive individuals. However, given the higher prevalence of depression among women compared to men, we speculate that the effects of depression on neuropsychological function are more widespread among HIV-positive women (34). We did not find a gender difference in mean viral loads values that could be associated with neurocognitive changes.

A study carried out in the United States found significant differences in cognitive function between men and women with HIV. Cognitive impairments are more prevalent in black women (52%), affecting mainly the area of memory. Low cognitive reserve, low reading level and unfavorable socioeconomic conditions were considered risk factors for cognitive impairment (35). Neuropsychological performance in a community sample of 237 PLWH compared to HIV-uninfected women was a significant predictor of slower psychomotor speed (36).

Neurocognitive performance testing in 149 HIV-positive women and 82 HIV-negative women enrolled in the Women's Interagency HIV Study (WIHS) demonstrated a psychomotor decline in PLWH when compared to healthy controls. In the intra-group analysis of women with HIV those not in use of antiretroviral therapy, compared to those undergoing treatment, had twice the risk of cognitive impairment, further supporting viremia as essential for HAND (37).

In this study, we found association of mood/affective symptoms with the outcome. Patients with late start of cART or recurrent depression may have significant cognitive and functional disturbances. On the other hand, these changes and symptoms may be due to a process of evolution of neurological-based cognitive impairment (38). However, a closer neuropsychological evaluation can trace the cognitive profile of those patients, helping with the differential diagnosis. In this study, all protocols were evaluated individually by an experienced neuropsychologist, avoiding false ANI and MND diagnosis.

Furthermore, it is important to emphasize that, other than HIV infection, no other cause seems likely to explain the presence of HAND, as patients with major depression, active drug dependence or opportunistic infection were excluded. Patients with the MND form also reported lower level of social and emotional support from their contact network, due to their seropositive condition. It seems advisable that, in addition to performing regular physical activity, a continuous stimulation of brain activities through social interactions and intellectual activities is encouraged to avoid cognitive dysfunction (6).

The cognitive profile of our patients without neurocognitive impairment was similar to those with ANI. There are controversies in the literature on both the definition, the significance and prognosis of patients with ANI. While some authors have shown that individuals with ANI may develop more severe forms of impairment, others have stressed that the definition of ANI is not strict and that the false positive rate is high (39, 40). However, regardless of the different opinions, HAND without functional consequences in daily life (asymptomatic neurocognitive impairment) is still the most frequent form (2, 9). The current classification of HAND by Frascati's criteria, particularly of the ANI form, may overestimate the prevalence of this condition, since the definition of ANI is not strict and its application results in approximately 20% of the population being classified as abnormal, that is, false-positives, what is an unacceptable rate (40).

Our study has some limitations, such as its sample size (24.6% of the cohort). We intend to perform neuroimaging in the future, what may further enhance the precision of our findings. Despite those limitations, we sought to control for confounding factors, such as age, gender and education, as well as for confounders for the diagnosis of HAND, such

as major depression and co-infection. Another limitation of the study is lack of control group, but Brazilian normative tables were used in the correction of the instruments used in this study (24-26).

On this study, we employed a complex neuropsychological assessment compared to other studies. In addition to the cognitive screening test (IHDS), we used neuropsychological instruments that enable a better understanding of the higher cognitive functions, allowing a greater precision in the detection of cognitive impairment. Usually, the studies have used a screening battery made up of three or four neuropsychological instruments (28-31).By contrast, in the present study, seven neuropsychological instruments were used, in addition to the IHDS, increasing the rigor of the rating. Our patients have a high degree of adherence to cART, with over 95% adherence and viral load detection (17). Such characteristics make this cohort somewhat specific compared to other Brazilian cohorts. Finally, we found a high prevalence of HAND (46.2%), mainly among women. A longitudinal follow-up to of such patients is very important, in order to address the incidence and additional risk factors associated with HAND in Brazil, particularly concerning the gender differences we found.

Acknowledgements: We thank Dr. David M. Margolis in UNC HIV Cure Center for his insightful comments. We dedicate this work for all patients along 30 years and ex-medical residents whom cared for them. We also thank the volunteers Maria Olímpia Ribeiro Freitas and Maria Tereza de Figueiredo for volunteering for more than 20 years at the ADEEE3002, HIV outpatient clinic, Hospital das Clínicas da FMUSP.

REFERENCES

1.Centers for disease control and prevention. HIV Surveillance Report. [Online]: 2018. [Cited 2019 November. Available from: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2018-preliminary-vol-30.pdf. Accessed 10 January 2020.

2.UNAIDS. Global Aids Update. [Online]. 2019 [Available from: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-global-AIDS-update. Accessed 10 January 2020.

3.Nightingale S, Winston A, Letender S, Michael RD, McArthur JC, Khoo S, Solomon T. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. Lancet Neurol. 2014 13(11):1139-51. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70137-1. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313542/

4.Troncoso FT, Conterno Leo. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. Rev Soc Bras Med Trop. 2015 48(4):390-398.

5.Chan P, Brew BJ. HIV associated neurocognitive disorders in the modern antiviral treatment era: prevalence, characteristics, biomarkers, and effects of treatment. Curr HIV/AIDS Rep. 2014 11(3):317-324.

6.Sheppard DP, Woods SP, Doyle KL, Verduzco. Random Number Generation in HIV Disease: Associations with Neuropsychological Functions and Activities of Daily Living. Arch Clin Neuropsychol. 2017;32(1):53-62.

7.Gascón MRP, Vidal JE, Mazzaro JS, Marcusso RMN, Capitão CG, Coutinho EM, Benute GRG, Lucia MCS, Oliveira ACP. Neuropsychological assessment of 412 HIV-infected individuals in São Paulo, Brazil. AIDS Patient Care STDS. 2018 32:1-8.

8.Martínez-Banfi M, Vélez JI, Perea MV, García R, Puentes-Rozo PJ, Mebarak Chams M, Ladera V. Neuropsychological performance in patients with asymptomatic HIV-1 infection. AIDS Care. 2018;30(5):623-633.

9.Sartori GP, Domínguez CI, Rodríguez VG, Dansilio S, Presenteado JCM. Transtornos neurocognitivos en pacientes VIH positivos. Datos preliminares de una cohorte prospectiva uruguaya. Rev. Med Urug.2019; 35 (3): 171-180.

10.Miozzi G. Relación entre transtornos neurocognitivos con el uso de terapia antirretrovrial en pacientes que viven con virus de imunodeficiencia humana atendidos en la consulta de infectología, ciudad hospitalaria " Dr Enrique Tejera" Valencia, Venezuela, enro-agosto, 2014. Universidad de Carabobo, Faculdad de Ciencias de la Salud, Dirección de Postgrado - Titulo de Especialista en Infectología.Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1024096

11. Heikinheimo T, Poutiainen E, Salonen O, Elovaara I, Ristola M. Three-decade neurological and neurocognitive follow-up of HIV-1-infected patients on best-available antiretroviral therapy in Finland. BMJ Open. 2015 Nov 5;5(11):e007986.

12.Brew BJ, Chan P. Update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014 14(8):468.

13.McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. Ann Neurol. 2010 67(6):699-714.

14.Tsegaw M, Andargie G, Alem G, Tareke M. Screening HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) among HIV positive patients attending antiretroviral therapy in South Wollo, Ethiopia. J Psychiatr Res. 2017 85:37-41.

15.Ian E, Gwen CL, Soo CT, Mellissa C, et al. The burden of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in the Asia-Pacific region and recommendations for screening. Asian J Psychiatr 2016 22:182-189.

16.Thaler NS, Sayegh P, Arentoft A, Thames AD, Castellon SA, Hinkin CH. Increased neurocognitive intra-individual variability is associated with declines in medication adherence in HIV-infected adults. Neuropsychology. 2015;29(6):919-25.

17.Casseb J, Fonseca LAM, Duarte A. Is it possible to control HIV infection in a middle-income country through a multidisciplinary approach? AIDS Res Hum Retroviruses. 2018;34(2):165-167.

18.Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N,Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. AIDS. 2005 19(13):1367-1374.

19.Santos R L, Junior JSV. Confiabilidade da versão Brasileira da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária. Brazilian Journal in Health Promotion. 2008 21(4):290-296.

20.Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Revista de Saúde Pública. 1995;29:359-63.

21.Henrique IFS, de Micheli D, de Lacerda RB, de Lacerda LA, Formigoni MLOS. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). Revista da Associação Médica Brasileira. 2004 50:199-206.

22.Seidl EMF, Tróccoli BT. Desenvolvimento de escala para avaliação do suporte social em HIV/aids. Psicologia: Teoria e Pesquisa. 2006 22:317-326.

23.Remor E, Milner-Moskovics J, Preussler G. Adaptação

brasileira do "Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral". Revista de Saúde Pública. 2007 41:685-694.
24. Weschsler D. WAIS III- Escala de inteligência para adultos: manual: Casa do Psicólogo, 2004.
25. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAD, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. Rev Bras Psiquiatr. 2007 29(4):324-329.
26.Strauss E, Sherman E, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. 3 ed. New York: Oxford University Press, 2006.
27.Casseb J, Fonseca LA, Veiga AP, de Almeida A, Bueno A, Ferez AC, Gonsalez CR, Brigido LF, Mendonça M, Rodrigues R, Santos N, Malacarne E, Ronchini KO, Zihlmann KF, Duarte AJ. AIDS incidence and mortality in a hospital-based cohort of HIV-1-seropositive patients receiving highly active antiretroviral therapy in São Paulo, Brazil. AIDS Patient Care STDS. 2003;17(9):447-452.
28.Pinheiro CAT. Alterações neurocognitivas por comprometimento subcortical em pacientes com HIV / AIDS em uma região do sul do Brasil [Dissertação] Universidade Católica de Pelotas, 2016. Available from: http://tede.ucpel.edu.br:8080/tede/handle/tede/512.
29.Fernandes Filho SM, de Melo HR. Frequency and risk factors for HIV-associated neurocognitive disorder and depression in older individuals with HIV in northeastern Brazil. Int Psychogeriatr. 2012 24(10):1648-1655.
30.Kalil RS, Alvarenga RMP, Almeida AJd, Morais-de-Sá CA. Estudo dos transtornos cognitivos decorrentes da infecção pelo HIV-1. Estudos de Psicologia (Campinas). 2009; 26:465-473.
31.Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MDC, Oliveira RC. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):146-151.
32.Rubin LH, Neigh GN, Sundermann EE, Xu Y, Scully EP, Maki PM. Sex Differences in Neurocognitive Function in Adults with HIV: Patterns, Predictors, and Mechanisms. Curr Psychiatry Rep. 2019;21(10):94.
33.Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. AIDS. 2010;24(9):1243-1250.
34.Pauline M. Maki; Eileen Martin-Thormeyer. HIV, Cognition and Women Neuropsychol Rev. 2009 Jun; 19(2): 204–214.
35.Sundermann, Erin E.; Heaton, Robert K.; Pasipanodya, Elizabeth Moore, Raeanne C. Paolillo, Emily W. Rubin, Leah H.Ellis, Ronald; Moore, David J.the HNRP GrouP. Sex differences in HIV-associated cognitive impairment. AIDS. 2018;32(18):2719-2726.
36.Durvasula RS, Miller EN, Myers HF, Wyatt GE. Predictors of neuropsychological performance in HIV positive women. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2001 23(2):149–163.
37.Richardson JL, Martin EM, Jimenez N, Danley K, Cohen M, Carson VL, et al. Neuropsychological functioning in a cohort of HIV infected women: importance of antiretroviral therapy. Journal of the International Neuropsychological Society. 2002 8(6):781–793.
38.Cysique LA, Dermody N, Carr A, Brew BJ, Teesson M. The role of depression chronicity and recurrence on neurocognitive dysfunctions in HIV-infected adults. J Neurovirol. 2016 22(1):56-65.
39.Grant I, Franklin DR, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. Neurology. 2014;82(23):2055-2062.
40.Gisslén M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? BMC Infect Dis. 2011;11:356.

Independência funcional após acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em relação à fisiopatologia de acordo com TOAST

Functional independence after ischemic stroke in relation to pathophysiology according to TOAST

Claudia Garcia Carrijo Fernandes[1], Danieli Damin Ferreira[2], Débora Bianca da Rosa Furtado[3], Júlia Hartmann[3], Jorge Luiz Winckler[4], Maria Isabel Morgan Martins[5], Luiz Carlos Porcello Marrone.[6]

RESUMO

Fundamento: O Acidente Vascular Cerebral é uma das principais causas de morte no Brasil. O conhecimento sobre a etiologia do AVC é fundamental para uma adequada abordagem dessa doença. **Objetivo:** Avaliar se existe relação entre o subtipo de AVC isquêmico com o prognóstico dele e os fatores de risco. **Métodos:** Foram avaliados 86 casos de AVC isquêmico no Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário da cidade de Canoas-RS, no período de outubro de 2018 a novembro de 2019. Foi analisada a relação do prognóstico (mRankinS) com fatores de risco de AVC e TOAST. **Resultados:** Avaliando 86 pacientes com 60.5 (±10.1) anos (40 homens), identificamos que oclusão de pequenos vasos apresentou melhor prognóstico (p: 0.031) e cardioembolia um pior prognóstico de acordo com mRankinS (p< 0.001). Diabetes mellitus também apresentou um pior prognóstico (p: 0.021). **Conclusão:** Pacientes com AVC isquêmico secundário a oclusão de pequenos vasos apresentam melhor prognóstico de acordo com mRs. Mecanismos cardioembólicos e a presença de DM estão associados com o pior prognóstico neurológico.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral, TOAST, escala modificada de Rankin, fatores de risco.

ABSTRACT

Background: Stroke is one of the main causes of death in Brazil. Knowledge about the etiology of stroke is essential for an adequate approach to this disease. **Objective:** To assess whether there is a relationship between the ischemic stroke subtype and its prognosis and risk factors. **Methods:** 86 cases of ischemic stroke were evaluated at the Neurology Outpatient Clinic of the University Hospital in the city of Canoas-RS, from October 2018 to November 2019. The relationship between prognosis (mRankinS) and stroke risk factors and TOAST. **Results:** Evaluating 86 patients aged 60.5 (±10.1) years (40 men), we identified that small vessel occlusion had a better prognosis (p: 0.031) and cardioembolism a worse prognosis according to mRankinS (p <0.001). Diabetes mellitus also had a worse prognosis (p: 0.021). **Conclusion:** Patients with secondary ischemic stroke small vessel occlusion have a better prognosis according to mRs. Cardioembolic mechanisms and the presence of DM are associated with a worse neurological prognosis.

Keywords: Stroke, TOAST, modified Rankin scale, risk factors.

1.Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Desenvolvimento Humano e Sociedade – Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS, Brasil; 2.Curso de Fisioterapia Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS, Brasil; 3.Curso de Fisioterapia Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS, Brasil; 4.Curso de Graduação de Medicina da Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS, Brasil; 5.Curso de Graduação de Medicina e Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Desenvolvimento Humano e Sociedade - Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS, Brasil; 6.Curso de Graduação de Medicina e Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Desenvolvimento Humano e Sociedade - Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS, Brasil.

Autor correspondente: Claudia Garcia Carrijo Fernandes, Endereço: ULBRA Canoas – Avenida Farroupilha 8001 (Prédio 1 – sala 124) – Canoas-RS CEP:92425-900, fcarrijoclaudia@hotmail.com.

Conflitos de interesse: Não existe conflito de interesse.

Financiamento: Financiamento próprio.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e em outros países. O AVC pode ser primariamente dividido em dois grandes grupos: isquêmico (representa aproximadamente 85% dos casos) e hemorrágico; onde o AVC isquêmico pode ser subdividido em grupos de acordo com sua causa.[1,2,3,4] A classificação TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) define cinco grandes subtipos: Aterosclerose de Grandes Vasos (ATGV), Cardioembolia, Oclusão de Pequenos Vasos (OPV), Outras Etiologias (OE) e Indefinido.[5]

Os fatores de risco para AVC são bastante conhecidos e podem ser divididos em modificáveis como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), tabagismo, dislipidemia, e não modificáveis como: idade, sexo, história familiar de AVC e/ou infarto do miocárdio. Esses fatores risco possuem impactos diferentes nessa doença, sendo a hipertensão arterial sistêmica o principal fator de risco.[2,6]

A incapacidade funcional de um paciente pós-AVC pode ser avaliada pela escala modificada de Rankin (mRs), que varia de 0, no casos de indivíduos assintomáticos, a 6 que representa óbito. Considera-se que indivíduos com mRs entre zero e 2 apresentam prognóstico favorável com melhor independência funcional após o evento.[7] Essa escala é muito utilizada em ensaios clínicos para avaliação do benefício de terapias como trombolíticos, tratamentos endovasculares.[8,9,10]

Poucos estudos avaliam a correlação da fisiopatologia do AVC isquêmico com a incapacidade do paciente após o evento.[11] O objetivo desse trabalho foi avaliar a relação entre incapacidade funcional pela escala modificada de Rankin e a fisiopatologia do AVC isquêmico, incluindo seus fatores de riscos, de acordo com TOAST.

MÉTODOS

Foram analisados os dados de 86 pacientes do Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário de Canoas (RS), atendidos de maneira consecutiva no período entre outubro de 2018 e novembro de 2019 com diagnóstico de AVC isquêmico. Todos os pacientes eram provenientes de Canoas ou regiões de referência desse município e foram avaliados (através de anamnese, exame físico e revisão de exames complementares) por neurologista e fisioterapeuta durante um ou mais atendimento ambulatorial, após assinarem termo de consentimento livre. Foram avaliados os seguintes dados: sexo, idade, história de fatores de risco (HAS, DM, dislipidemia e tabagismo), TOAST, escala modificada de Rankin.

Os dados foram tabulados em banco de dados no programa Microsoft Excel. As variáveis contínuas são apresentadas em média e desvio padrão. Foram utilizados o teste de Qui-quadrado para comparação de dados de distribuição não paramétrica e Teste t-Student para comparação de médias. O nível de significância foi considerado $p<0.05$.

Todos os procedimentos desse trabalho foram aprovados pelo comitê de ética da instituição (CAAE 00519218.0.0000.5349).

RESULTADO

Avaliando 86 pacientes com idade média de 60. 5 (±10.1) anos, sendo 46 mulheres e 40 homens, encontramos 59 indivíduos com mRs entre zero e 27 com mRs maior que 3. O subtipo TOAST mais prevalente foi oclusão de pequenos vasos com 30 casos (34.8%), seguido por cardioembolia com 17 (19.7%), aterosclerose de grandes vasos com 12 (13.9%) e outras etiologias com 11 (12.7%). Em 16 casos (18.6%) o TOAST ficou indefinido. Destaca-se que maior parte dos casos de cardioembolia foi secundária à fibrilação atrial.

O subtipo oclusão de pequenos vasos apresentou um prognóstico melhor que os demais com 83.3% dos casos com boa evolução de acordo com mRs. Já o mecanismo cardioembólico apresentou o pior desfecho com 64.7% dos indivíduos com prognóstico de pior evolução de acordo com mRs.

Os fatores de risco mais comuns foram HAS presente em 60 pacientes (69.7%), seguido por dislipidemia com 31 (36%) e DM com 24 (27.9%). Dez pacientes (11.6%) relataram tabagismo atual e 31 (36%) eram ex-tabagistas. Os indivíduos com diabetes apresentaram pior prognóstico de acordo com mRs. Os principais resultados estão descritos na tabela 1 (Tabela 1).

Tabela 1: Prognóstico após AVC isquêmico de acordo com mRankinS

mRankinS[1]	0-2	>3	
	59	27	
Idade[2]	60.4±11.9	60.8±4.2	
Sexo Masc[3]	28	12	0.879
Sexo Fem[4]	31	15	0.795
TOAST[5]			
ATGV[6]	6	6	0.134
Cardioembolia	6	11	<0.001
OPV[7]	25	5	0.031
OE[8]	9	2	0.312
Indefinido	13	3	0.227
Fatores de Riscos			
HAS[9]	66.1%	77.7%	0.274
DM[10]	20.3%	44.4%	0.021
Dislipidemia	32.2%	44.4%	0.273
Tabagismo[11]	50.8%	40.7%	0.384

Legenda: [1]Escala de RanKin Modificada. [2]Média de idade em anos, num total de 86 pacientes. [3]Sexo Masculino, numa amostra de 40 pacientes. [4]Sexo feminino totalizando 46 pacientes. [5]Classificação segundo TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). [6]Aterosclerose de Grandes Vasos. [7]Oclusão de Pequenos Vasos.[8]Outras Etiologias. [9]Hipertensão Arterial Sistêmica. [10]Diabetes Mellitus. [11]Inclui tabagista e ex-tabagistas.

DISCUSSÃO

Esse estudo foi realizado com pacientes pós-AVC isquêmico em atendimento ambulatorial; sendo possivelmente esse fato o que fez divergir de outros estudos da literatura onde apresentam ATGV e cardioembolia como os principais subtipos de AVC.[2] O estudo tem uma relevância científica e acadêmica de grande importância uma vez que demonstra qual o perfil de paciente que mais frequentemente se apresenta no atendimento ambulatorial.

A importância do conhecimento da fisiopatologia do AVC isquêmico é fundamental para definir a estratégia de prevenção secundária. Além disso, classificar o AVC isquêmico também se mostra uma maneira de predizer o risco de novos eventos e um fator prognóstico.[12]

Alguns aspectos devem ser considerados nessa análise, o fato do melhor prognóstico entre pacientes com OPV possivelmente se deve a menor extensão de lesão isquêmica desse subtipo. De acordo com TOAST, a OPV apresenta lesões de tamanho inferior a 1,5 cm. Já o mecanismo cardioembólico comumente se manifesta pela oclusão de grandes vasos levando a extensas áreas isquêmicas e déficits corticais. Além disso, paciente com fibrilação atrial apresentam grande recorrência de novos eventos cerebrovasculares.[2,4,13]

Na avaliação dos fatores de risco merece ser destacado que o fator de risco mais prevalente foi a HAS, assim como descrito em estudos prévios. 2 No entanto, o impacto que o diabetes apresentou no desfecho de maior dependência funcional foi maior que o de outros fatores de risco nesse estudo. O pior prognóstico de pacientes com DM já foi amplamente discutido na literatura e se deve a múltiplos fatores, como o acometimento importante da microvasculatura cerebral, modificações metabólicas e a lesão em múltiplos órgãos.[14]

Muitos são os fatores de risco que podem levar ao AVC, alguns deles não são modificáveis como a idade e o sexo, esses são inerentes não tem como fazer uma escolha. Em relação ao sexo, é sabido que mulheres no período fértil estão mais protegidas que os homens de desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS) e AVE por apresentarem uma concentração maior dos hormônios femininos, principalmente o estrogênio. O estrogênio é um cardioprotetor por estimular a secreção do óxido nítrico, ser um potente antioxidante e por sua atividade *per se*, como hormônio. O estrogênio ao estimular a produção do óxido nítrico nos vasos sanguíneos, age reduzindo a agregação plaquetária e promove vasodilatação periférica, o que reduz drasticamente a formação de placas de ateroma e o AVC. Com a chegada da menopausa, a falência ovariana, desencadeia a redução drástica do estrogênio e, com isso, o risco aumentado de AVC em mulheres, sendo que os riscos de AVC são proporcionais aos homens nessa faixa etária.[15] Por isso, os eventos vasculares, como o AVC, tende a ser mais tardio nas mulheres e, como é observado nesse trabalho, não foi encontrado diferenças significativas entre homens e mulheres nas avaliações realizadas. A hipertensão e outras doenças relacionadas faz com que as mulheres passam a liderar a incidência de hipertensão aumentando ainda mais após os 70 anos.[16,17]

CONCLUSÃO

Nesse estudo encontramos que pacientes com AVC isquêmico secundário a oclusão de pequenos vasos apresentam melhor prognóstico de acordo com mRs e que mecanismos cardioembólicos e a presença de DM estão associados a pior prognóstico neurológico. Essas informações são fundamentais para neurologistas e fisioterapeutas que irão definir a abordagem de reabilitação do paciente após o evento isquêmico.

REFERÊNCIAS

1.Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: A systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. Stroke. 2003; 34(9):2103-2107.

2.Porcello-Marrone LC, Diogo LP, Oliveira FM et al. Risk factors among stroke subtypes in Brazil. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 Jan; 22(1):32-35.

3.Caplan, LR. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. 4th. Ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2009.

4.Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc Dis. 2013;36(1):1-5.

5.Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993 Jan; 24(1):35-41.

6.O'donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. The Lancet. 2010;376(9735):112-123.

7.Soriano FFS, Baraldi K. Escalas de avaliação funcional aplicáveis a pacientes pós acidente vascular encefálico. ConScientiae Saúde. 2010; 9(3):521-553.

8.National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995;333(24):1581-1587.

9.Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359(13):1317-1329.

10.Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372(1):11-20.

11.Alvaro LC, Timiraos J, Sádaba F. In-hospital stroke: clinical profile and expectations for treatment . Neurologia. 2008;23(1):4-9.

12.Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A et al. Relevance of stroke subtype in vascular risk prediction. Neurology. 2013; 81(6): 575–580.

13.Porcello-Marrone LC, Brunelli JPF, Saute RL et al. Cardioembolic Sources in Stroke Patients in South of Brazil. Thrombosis. 2014; 2014(753780):1-4.

14.Fox CS, Golden SH, Anderson C et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015; 38(9):1777–1803.

15.Selbac MT, Carrijo-Fernandes CG, Porcello-MarroneLC et al. Mudanças comportamentais e fisiológicas determinadas pelo ciclo biológico feminino – climatério à menopausa. Aletheia. 2018;51(1-2)177-190.

16.Freitas LRS, Garcia LP. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília.2012; 21(1):7-19.
17.Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. Stroke. 2009;40(4):1032-1037.

Perfil epidemiológico do traumatismo cranioencefálico no Nordeste do Brasil

Epidemiological profile of traumatic brain injury in Northeastern Brazil

Marcelo Rafael Xenofonte[1], Consuelo Penha Castro Marques[2]

RESUMO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) se apresenta na realidade brasileira como importante causa de incapacitações e óbitos, sendo de especial interesse da saúde pública, também, devido à alta demanda de recursos para o tratamento de suas vítimas. Nesse contexto, análises sistemáticas sobre o tema são de grande relevância para o direcionamento de políticas preventivas. O presente trabalho tem por objetivo analisar o perfil do TCE na região Nordeste do Brasil, através de estudo exploratório, descritivo, epidemiológico, de série temporal, de janeiro de 2009 a dezembro de 2019, com dados secundários do DATASUS - Ministério da Saúde do Brasil. Foi constatado um aumento no número de internações e óbitos no período, sendo a maioria das vítimas do sexo masculino, da raça parda, com idade entre 20 e 39 anos. Os custos com internações são elevados e se encontram em ascensão.

Palavras-chave: traumatismo craniocerebral; epidemiologia; saúde coletiva.

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) appears in the Brazilian reality as an important cause of disabilities and deaths, being of special interest to public health, also, due to the high demand for resources for the treatment of its victims. Based on this, systematic analyzes on the topic are of great relevance for the direction of preventive policies. The present work aims to analyze the profile of the TBI in Northeastern Brazil, through an exploratory, descriptive, epidemiological, time series study, from January 2009 to December 2019, with secondary data from DATASUS - Ministry of Health of Brazil. There was an increase in the number of hospitalizations and deaths in the period, with the majority of male victims, of brown race, aged between 20 and 39 years. Hospitalization costs are high and on the rise.

Keywords: craniocerebral trauma; epidemiology; collective health.

1.Estudante de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro, Maranhão, Brasil; 2.Professora, PhD, Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro, Maranhão, Brasil.

Autora correspondente: Consuelo P. C. Marques – Estrada Nova Pacas, S/N, UFMA - Campus Pinheiro, Maranhão, CEP: 65200-000 – consuelopenha@hotmail.com.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento: Universidade Federal do Maranhão com infraestrutura e recursos humanos; recursos financeiros privados dos próprios autores.

INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico corresponde a uma das maiores causas de morbidade e mortalidade no mundo, variado amplamente quanto à etiologia e principal faixa etária acometida. Na Europa, a maior parte das internações por TCE é de crianças e adolescentes, ao passo que as mortes associadas a tal tipo de trauma são mais comuns em idosos, sendo as quedas o principal mecanismo gerador[1]. No Brasil, por sua vez, o TCE atinge, sobretudo, os adolescentes e adultos jovens vítimas de acidentes automobilísticos[2,3,4,5]; na região Nordeste, em especial, há forte associação entre o TCE e os acidentes motociclísticos[2,5], sendo de especial interesse da saúde pública devido ao alto número diário de internações e procedimentos hospitalares por tal trauma.

O impacto social causado pelo TCE pode ser dividido genericamente em duas vertentes: em primeiro lugar, e mais importante, o comprometimento, definitivo ou não, da estrutura psicossocial dos pacientes, em especial daqueles que cursam com danos mais severos ao encéfalo e manifestam déficits cognitivos e/ou físicos extremamente incapacitantes; em segundo, o enorme ônus gerado pela estabilização, terapia e reabilitação desses casos[6], cujas condições também demandam, não raramente, extenso período de inatividade profissional e perda de produtividade a longo prazo.

Cabe ressaltar que, a despeito da endemia de TCE que perdura no Brasil há anos, com elevada expressão de casos no Nordeste, estudos nacionais sobre o tema ainda são escassos, sendo de grande necessidade análises sistemáticas de dados epidemiológicos para um direcionamento de políticas públicas que previnam a ocorrência e, dessa maneira, reduzam os trágicos efeitos do TCE sobre a população.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo exploratório, descritivo, epidemiológico, de série temporal, do período de janeiro de 2009 a dezembro de 2019, sobre o traumatismo cranioencefálico no Nordeste do Brasil. Os resultados foram obtidos a partir de dados secundários, extraídos do Departamento de Informação do SUS (DATASUS), constituído pela fonte de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), Ministério da Saúde (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nruf.def).

A amostra é de casos de internação hospitalar e óbitos por TCE (CID-10 S069/traumatismo intracraniano) de 2009 a 2019. As variáveis estudadas foram: internações, região Nordeste, unidade da Federação, ano de processamento, faixa etária, sexo, raça, valor gasto em internações, média de permanência hospitalar e óbitos. As informações foram extraídas do DATASUS em junho de 2019 e exportadas ao programa Microsoft Office Excel®, no qual foram tabuladas e os dados apresentados em gráficos e tabelas, para melhor estudo dos resultados, com análise de distribuição das frequências dos números absolutos e percentuais.

Por ser um banco de dados de domínio público, o acesso e a divulgação de dados do DATASUS não requer submissão a Comitê de Ética em Pesquisa, estando, pois, disponíveis ao público em geral e pesquisadores.

RESULTADOS

O estudo revelou um total de 299.001 internações por TCE na região Nordeste entre os anos de 2009 e 2019, bem como 30.257 óbitos, o que resultou numa taxa de mortalidade geral de aproximadamente 10,1%. A figura 01 contém a evolução das internações e dos óbitos nesse período, em valores anuais. Dos nove estados que compõem a região, a Bahia computou o maior número de internações (figura 02), com um total de 73.133, ante 72.949 do segundo colocado, o estado do Ceará. Esses dois estados, juntos, corresponderam à quase metade das internações no período (48,8%); no entanto, o maior crescimento percentual no número de internações foi registrado no estado do Maranhão, com um aumento de 142,2% em onze anos. Sergipe registrou o menor número de internações no período (7.438). Quanto ao número de óbitos (figura 03), o estado do Pernambuco apresentou a maior quantidade (6.903), seguido do Ceará (6.334) e da Bahia (6.316), totalizando, os três, 64,6% do total de óbitos no período; em termos percentuais, foi o estado de Sergipe que apresentou o maior aumento, de 60,9% em onze anos, embora em números absolutos esse estado tenha somado menos óbitos (1.080) do que qualquer outro da região Nordeste. Somente o estado da Paraíba registrou um decréscimo tanto da quantidade de internações e como da de óbitos por TCE (quedas de 58% e 38,3%, respectivamente).

Em relação ao sexo, a maioria das internações foi de vítimas do sexo masculino, correspondendo a 78,9% dos casos (figura 04). O sexo masculino também foi responsável por 82,6% dos óbitos no período analisado. A taxa de mortalidade foi, portanto, de 10,5% nestes pacientes, ante 8,4% em pacientes do sexo feminino.

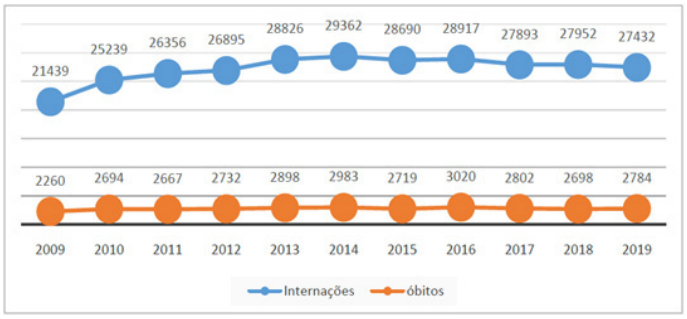
Quanto à faixa etária das vítimas, as terceira e quarta décadas de vida respondem tanto pela maioria das internações (22,5% e 17,5%, respectivamente) quanto dos óbitos (20,6% e 16,9%, nessa ordem), seguidas da quinta década, que equivale a 13,9% destes e 12,2% daquelas. A maior taxa de mortalidade, porém, foi registrada entre os grandes idosos – pacientes de oitenta anos ou mais –, de 21,5%, enquanto que a menor correspondeu à da faixa etária entre 1 a 4 anos, de 1,9%. As figuras 05 e 06 contêm os gráficos referentes, respectivamente, ao número de internações e de óbitos por TCE por faixa etária, no período de estudo.

No que se refere à raça declarada, a análise dos dados revelou maior predominância da parda, tanto nas internações (84,6%) quanto nos óbitos (85,5%), seguido da raça branca, que compôs 6,9% destes e 7,6% daquelas (tabelas 1 e 2). A raça menos atingida foi a indígena, respondendo por 0,07% do total de internações e 0,05% dos óbitos.

Por fim, a média de permanência hospitalar por cada paciente variou entre 6 e 6,7 dias ao longo do período,

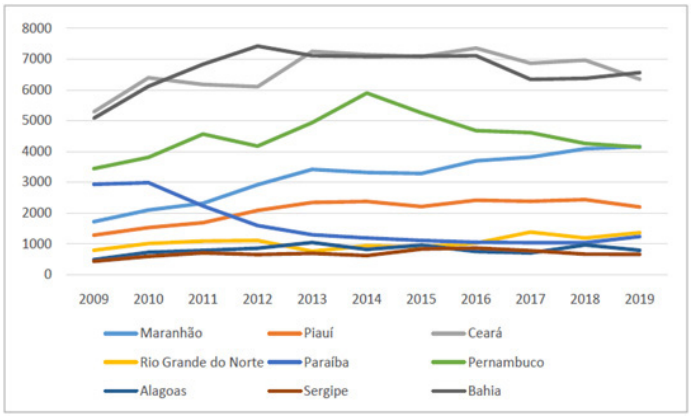
com média geral de 6,3 dias (tabela 3). No tocante ao valor gasto em internações hospitalares, entretanto, houve um aumento considerável, de 94,7% em onze anos, atingindo a cifra de 42.8 milhões de reais no ano de 2019 e um total de mais de 389 milhões de reais gastos entre 2009 e 2019 (tabela 4).

Figura 01. Distribuição de internações e óbitos por TCE no Nordeste do Brasil, de 2009 a 2019.



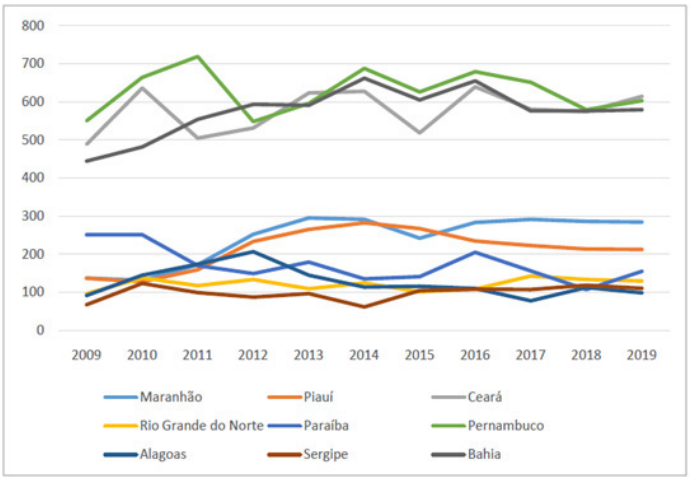
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Figura 02. Distribuição de internações por TCE no Nordeste do Brasil, por unidade da Federação, de 2009 a 2019.



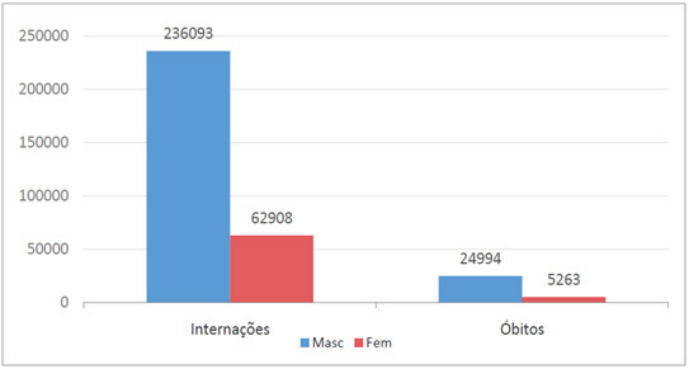
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Figura 03. Distribuição de óbitos por TCE no Nordeste do Brasil, por unidade da Federação, de 2009 a 2019.



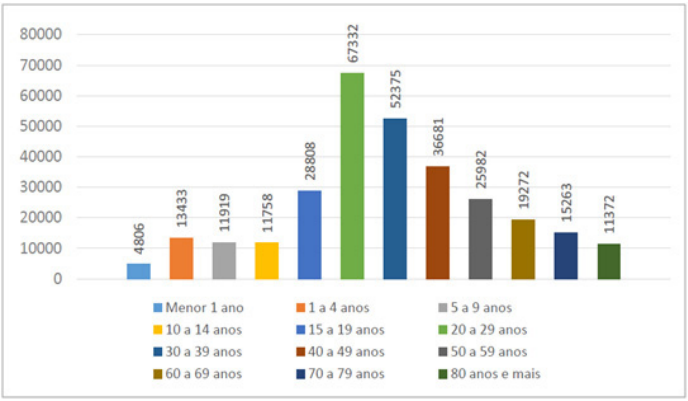
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Figura 04. Total de internações e de óbitos por TCE no Nordeste do Brasil, por sexo, de 2009 a 2019.



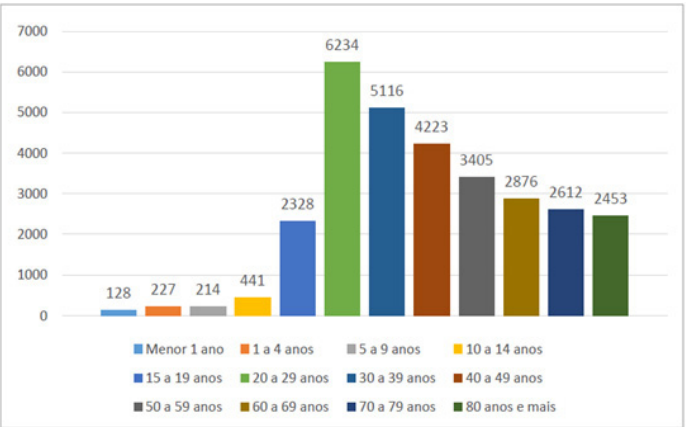
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Figura 05. Número de internações por TCE no Nordeste do Brasil, por faixa etária, de 2009 a 2019.



Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Figura 06. Número de óbitos por TCE no Nordeste do Brasil, por faixa etária, de 2009 a 2019.



Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Tabela 1. Internações por cor/raça e ano.

Cor/raça	Branca	Preta	Parda	Amarela	Indígena	Total
2009	1458	546	5112	503	6	7625
2010	1272	576	5225	551	6	7630
2011	1361	280	5387	551	5	7584
2012	1209	267	6098	177	12	7763
2013	593	159	9938	24	8	10722
2014	597	170	12844	56	4	13671
2015	534	215	12323	324	5	13401
2016	871	345	13976	1187	10	16389
2017	795	309	14684	1039	9	16836
2018	894	424	15189	1157	19	17683
2019	898	379	16100	1321	16	18714
Total	10482	3670	116876	6890	100	138018

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Tabela 2. Óbitos por cor/raça e ano.

Cor/raça	Branca	Preta	Parda	Amarela	Indígena	Total
2009	105	42	357	21	-	525
2010	71	34	293	25	-	423
2011	94	19	340	28	-	481
2012	82	11	329	5	1	428
2013	33	12	724	-	-	769
2014	37	15	1044	8	-	1104
2015	39	14	963	28	-	1044
2016	96	22	1437	143	-	1698
2017	66	27	1501	95	1	1690
2018	81	47	1472	113	1	1714
2019	106	35	1620	143	3	1907
Total	810	278	10080	609	6	11783

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Tabela 3. Média de permanência hospitalar, em dias, por ano.

Ano	Média
2009	6,0
2010	6,0
2011	6,0
2012	6,0
2013	6,1
2014	6,0
2015	6,3
2016	6,7
2017	6,6
2018	6,7
2019	6,7
Média Geral	6,3

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Tabela 4. Valor gasto em internações, em reais, por ano.

Ano	R$
2009	22.016.425
2010	26.582.842
2011	29.311.526
2012	31.662.162
2013	34.683.402
2014	37.274.836
2015	39.128.186
2016	42.448.674
2017	41.454.619
2018	41.937.221
2019	42.875.004
Total	389.374.897

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

DISCUSSÃO

Em concordância com o que foi registrado em estudos anteriores, sejam eles locais[2,3,5] ou abrangendo áreas diversas[4], na região Nordeste houve um aumento no número de internações por TCE, de aproximadamente 28% em onze anos. Isso pode ser explicado tanto pelo aumento real do número de vítimas de trauma, quanto por uma possível ampliação da cobertura do atendimento às mesmas. Tal crescimento não se estabeleceu de maneira linear ao longo do período estudado, tampouco houve padrão definido de queda, embora esta tenha sido registrada, ainda que infimamente, em três momentos (2015, 2017 e 2019).

Verificou-se também aumento importante no número de óbitos por TCE, de 23,1%. Embora tenha existido correspondência, em boa parte do período analisado, entre crescimento na quantidade de internações e na de óbitos, ocorreram anos em que o aumento daquelas foi seguido de diminuição destes (2011 e 2018). Em 2019 viu-se o oposto, uma redução da soma de internações e um acréscimo do número total de óbitos, se comparado ao ano anterior.

É interessante destacar novamente que o estado da Paraíba foi único entre todos os nove estados a registrar redução nos indicadores de TCE, tanto em número de internações quanto de óbitos, ainda que as causas para tal fato sejam desconhecidas a este estudo.

Com relação à prevalência do sexo, o masculino respondeu pela maioria absoluta das internações e, principalmente, dos óbitos, reforçando análises precedentes[2,3,4] e assemelhando, nesse ponto, a realidade brasileira à européia[1]. O predomínio de TCE em homens foi 3,75 vezes maior do que em mulheres, e o número de óbitos daqueles foi 4,75 vezes maior do que destas. Esses dados corroboram com o fato de que os homens estão mais propensos ao principal mecanismo causador de TCE no país, os acidentes automotivos de alto impacto. Destes, os mais prevalentes são os motociclísticos[2,3,4,5], que apresentam alta morbidade e mortalidade[3,5], principalmente quando associados ao consumo elevado de álcool pela vítima. Além disso, a população masculina, pelas suas características sociais intrínsecas, ainda se encontra em

maior vulnerabilidade à violência[2,3,5], fator preponderante ao óbito por TCE.

A análise dos dados revelou que os adultos jovens, entre 20 e 39 anos, foram os mais acometidos por TCE no Nordeste, respondendo por 40% das internações e 37,5% dos óbitos no período avaliado. Os jovens entre 20 e 29 anos foram os mais atingidos. Como já constatado bibliograficamente, isso se deve primordialmente às características socioculturais e comportamentais[4,5] dessa faixa etária, tais como baixo nível de instrução, consumo exacerbado de álcool e substâncias ilícitas e maior exposição à violência, condições que predispõem a alto risco de trauma. Embora em menor grau, pacientes da quinta década de vida também somaram números elevados, equivalendo a terceira maior porção das vítimas que evoluíram em óbito. Ao contrário do que se observa na Europa, onde os números de internações por TCE são igualmente notáveis nos extremos etários[1], os resultados mostraram que no Nordeste brasileiro ocorre exatamente o oposto.

Foi observado que a taxa de mortalidade, por sua vez, aumentou em concomitância à idade das vítimas, sendo a maior delas referente aos pacientes de oitenta anos ou mais, de 21,5%. Nesses indivíduos, há forte associação entre o TCE e as quedas de própria altura[5], tal como ocorre nas crianças[4], embora nestas a mortalidade tenha se mostrado bastante baixa no estudo (entre 1,9% e 3,7%, dependendo da idade). Na criança, as quedas se justificam sobretudo pelos aspectos de conduta pueris – como a falta de discernimento em situações de risco; já no idoso, elas se devem mais ao processo de atrofia senil de estruturas encefálicas e à própria fragilidade anatômica progressiva de ossos e músculos, que afeta drasticamente seu equilíbrio.

O estudo também mostrou que, em relação à raça declarada pelas vítimas, houve grande superioridade numérica da parda, como ressaltado nos resultados. A taxa de mortalidade desse grupo, entretanto, foi de 8,6%, inferior à da raça amarela, que registrou uma mortalidade de 8,8%. A raça branca foi a segunda mais afetada em números de internações e de óbitos, e atingiu a terceira maior taxa de mortalidade, de 7,7%, percentual semelhante ao dos pretos (7,5%), embora os indicadores destes tenham sido notadamente inferiores (2,6% das internações e 2,3% dos óbitos). Os indígenas somaram quantidades inexpressivas quando comparados às demais raças, porém a mortalidade ainda foi relativamente alta, de 6%.

A média de permanência hospitalar por pacientes com TCE pouco variou ao longo dos onze anos analisados, sendo a maior mudança ocorrida no ano de 2016, que registrou uma média de 6,7 dias, um aumento de pouco mais de 6% comparado ao ano anterior.

Quanto aos custos em internações por TCE – o que não inclui gastos com procedimentos hospitalares e ambulatoriais – houve volumosa alteração ao longo do período estudado: enquanto em 2009 foram despendidos por volta de 22 milhões de reais, no ano de 2019 esses valores chegaram a quase 42,9 milhões de reais. O aumento de 28% no número de internações nesse período resultou em 94,7% de despesa a mais, comparando-se os dois anos. A média de gasto hospitalar por paciente internado subiu de R$ 1.026,93 em 2009 para R$ 1.562,95 em 2019; a média de dispêndio geral, referente aos onze anos analisados, foi de R$ 1.302,25 por paciente. Ainda que, como mencionado, tenha havido três momentos em que a quantidade de internações diminuiu, em nenhum ano foi registrado queda de despesas com TCE na região.

Tais números impressionantes dimensionam a sobrecarga de dinheiro público usado na endemia de TCE pela qual o país tem passado. Esses valores aumentam consideravelmente quando se leva em conta os procedimentos cirúrgicos, as terapias de reabilitação pós-internação dos casos mais graves de TCE, além da seguridade social demandada pelos pacientes que apresentam sequelas graves e inaptidão às atividades profissionais de outrora.

CONCLUSÃO

Como a análise mostrou, o TCE é uma importante causa de internações e óbitos no Nordeste, constituindo grave problema de saúde pública. Embora se tenha notado um agravamento geral da situação na região, a melhora dos indicadores no estado da Paraíba demonstra que há a possibilidade de retrocesso da preocupante conjuntura atual e, assim, se poupar a maior parte da sociedade dos danos devastadores desta condição.

REFERÊNCIAS

1.Majdan, M., Plancikova, D., Brazinova, A., et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. The Lancet Public Health. 2016; 1(2):76-83.

2.da Cruz Passos, M. S., Gomes, K. E. P., Pinheiro, F. G. D. M. S., et al. Perfil clínico e sociodemográfico de vítimas de traumatismo cranioencefálico atendidas na área vermelha da emergência de um hospital de referência em trauma em Sergipe. Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia. 2015; 34(4):274-279.

3.Monteiro, L. F., Frasson, M. Z., Wrsesinski, A., et al. Caracterização dos pacientes com traumatismo cranioencefálico grave admitidos em um hospital terciário. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2016; 45(3):2-16.

4.Magalhães, A. L. G., Souza, L. C. D., Faleiro, R. M., Teixeira, A. L., Miranda, A. S. D. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. Rev Bras Neurol. 2017; 53(2):15-22.

5.Silva, L. O. B. D. V., Nogueira, T. A., Cunha, R. L. L. S. D. et al. Análise das características de indivíduos com sequelas de traumatismo cranioencefálico (TCE) em um centro de referência em reabilitação (características de TCE). Rev Bras Neurol. 2018; 54(2):28-33.

6.Badke, G. L., Araujo, J. L. V., Miura, F. K., et al. Analysis of direct costs of decompressive craniectomy in victims of traumatic brain injury. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2018; 76(4):257-264.

MINDFULNESS: Uma terapia complementar na Dor Crônica

MINDFULNESS: A complementary therapy for Chronic Pain

Julia Niero Zanatta Streck[1], Renan Antonio Ceretta[2], Juliana Stuginski-Barbosa[3]

RESUMO

Um dos grandes desafios da Dor Crônica é o impacto negativo sobre os aspectos físicos e emocionais do indivíduo, frequentemente associado com depressão, ansiedade e incapacidade física. Terapias baseadas em práticas meditativas vem sendo estudadas e possuem resultados promissores no controle da dor crônica. Os objetivos deste estudo são verificar na literatura se as Intervenções Baseadas em Mindfulness (IBM`s) apresentam eficácia no tratamento da dor crônica e destacar quais ferramentas podem ser utilizadas na prática clínica. Com a introdução do Mindfulness na medicina, criaram-se intervenções baseadas nesta prática para que pudessem ser aplicadas na clínica. Com isso, diversos estudos nos últimos 20 anos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar alterações morfológicas no cérebro de pacientes após a prática de IBM`s. As evidências indicam que ser mais "mindful" é uma tendência natural ou um resultado de uma prática profunda. A efetividade das IBM`s na dor crônica depende da prática intensa ou da personalidade do paciente. Apesar de ainda não haver um consenso sobre as práticas baseadas em Mindfulness, atualmente existem evidências moderadas de que podem ser utilizadas como uma terapia complementar ao tratamento convencional em pacientes portadores de dores crônicas.

Palavras-chave: dor crônica; dor; atenção Plena.

ABSTRACT

One of the major challenges of Chronic Pain is the physical and emotional negative impact of the individual, often associated with depression, anxiety and physical disability. Therapies based on meditative practices have been studied and have promising results in the control of chronic pain. The aims of this study were to verify in the literature whether Mindfulness Based Interventions (MBI`s) are effective in treating chronic pain and which tools can be used in the clinical practice. With the introduction of Mindfulness in medicine, interventions based on this practice were created so that they could be applied in the clinic. Thus, several studies over the last 20 years have been developed to evaluate morphological changes in the brain of patients after the practice of MBI`s. Evidence indicates that being more "mindful" is a natural tendency or a result of deep practice. The effectiveness of IBM's in chronic pain depends on the patient's intense practice or personality. Although there is still no consensus on Mindfulness-based practices, there is currently moderate evidence that they can be used as a complementary therapy to conventional treatment in patients with chronic pain.

Key-words: chronic pain; pain; mindfulness.

1.2.Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Brasil; 3.Instituto de Especialidades Odontológicas. Bauru-SP, Brasil.

Autor para correspondência: Julia Niero Zanatta Streck, Rua Lauro Muller, 700, Cruzeiro do Sul, Criciúma/SC, Brasil, julia.dtmedor@gmail.com.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram que não possuem conflito de interesse.

Declaração de financiamento: Não foi utilizado nenhum tipo de financiamento para este estudo.

INTRODUÇÃO

Pacientes com dor crônica frequentemente se apresentam na clínica com sensação de frustração por não possuírem um diagnóstico preciso e realizarem tratamentos ineficazes[1,2]. Um dos grandes desafios da dor crônica é o impacto negativo sobre os aspectos físicos e emocionais do indivíduo, frequentemente associado com depressão, ansiedade e incapacidade física[3-5].

Para que estes fatores sejam abordados pelos clínicos, em 1977, Engel propôs o modelo biopsicossocial onde trata o biológico, o social e o psicológico de forma integrada, como um sistema, sem separar a mente do corpo[6]. Este modelo se encaixa com o perfil da condição de dor crônica, pois é um resultado de fatores biológicos, sociais e psicológicos, experenciados diferentemente por cada indivíduo[7-9].

Estudos indicam que intervenções psicossociais baseadas em mudança de comportamento são eficazes no controle da dor[3,10,11]. No tratamento da dor crônica o encaminhamento ao psicólogo ou psiquiatra é utilizado para abordar os fatores psicossociais, e dentre as diversas intervenções que podem ser utilizadas, a mais comum é a terapia cognitivo comportamental (TCC)[8].

Com intenção de trabalhar dentro de um modelo biopsicossocial, terapias baseadas em práticas meditativas vêm sendo estudadas e possuem resultados promissores no controle da dor crônica[12-16]. Alguns exemplos dessas práticas são as Intervenções Baseadas em Mindfulness (IBM`s), que inicialmente foram fundamentadas em princípios do Budismo e outras práticas espirituais, como hinduísmo, taoísmo e judaísmo, onde o foco principal é o não julgamento e aceitação da dor física e estresse psicológico, reduzindo a ruminação* e catastrofização** destas experiências[17].

Na clínica para tratamento de pacientes com dor crônica, as IBM`s podem ser utilizadas como uma abordagem não farmacológica, complementar ao tratamento convencional. O clínico pode orientar o paciente a utilizá-la como uma ferramenta de autocuidado e controle da dor crônica.

***Ruminação:** Ato ou efeito de remoer o mesmo assunto; meditar insistentemente a respeito do mesmo assunto.
****Catastrofização:** Pensar que o pior de uma situação irá acontecer, sem levar em consideração a possibilidade de outros desfechos. Acreditar que o que aconteceu ou irá acontecer será terrível e insuportável. Eventos negativos que podem ocorrer são tratados como catástrofes intoleráveis, em vez de serem vistos em perspectiva.

OBJETIVO

Os objetivos deste estudo foram verificar na literatura se as IBM`s apresentam evidências que podem ser eficazes no tratamento da dor crônica e destacar quais ferramentas baseadas nestes mecanismos que podem ser utilizadas na clínica com pacientes que apresentam essa condição.

CONTEÚDO

O conceito de Mindfulness ainda é muito empírico e não possui um consenso[12,18,19]. Ele já foi referido como um fenômeno psicológico, como um traço de personalidade, uma prática de meditação ou um estado mental[18]. A prática possui uma grande variabilidade de intervenções, propostas por diversos autores, cada um com diferentes focos de atuação[20].

Apesar da inconformidade conceitual, sabe-se que o Mindfulness tem base na filosofia budista onde a mente ocupa o papel principal entre os 8 caminhos para aliviar o sofrimento humano[19]. Apesar disso, a IBM não está relacionada com nenhuma religião ou crença. O conceito de Mindfulness mais citado é o de Kabbat-Zinn, que o descreve como um estado de consciência que emerge por meio de prestar atenção em um objetivo, sem julgamentos e no momento presente, o desenrolar de uma experiência, momento a momento[21]. É a prática da meditação baseada na percepção do momento presente com objetivo de promover um pensamento nítido e de aceitação em relação ao que está acontecendo e criar uma sensação de equilíbrio emocional e bem-estar[19,22-24].

Com a introdução do Mindfulness na medicina, foram criadas intervenções baseadas nesta prática para que pudessem ser aplicadas na clínica. Os programas mais estudados hoje para dor crônica são o de Mindfulness Baseado na Redução de Estresse (MBRE), Mindfulness Baseado na Terapia Cognitiva (MBTC) e Terapia de Aceitação e Comprometimento (TAC) [20,19]. A MBRE ensina aos participantes sobre a psicologia e fisiologia do estresse e como aplicar o mindfulness para responder de forma adaptativa às situações de estresse, dor e incapacidades associadas. Enquando a MBTC inclui exercícios que dão ao paciente ferramentas para avaliar a ligação entre estresse, emoções, sensações físicas e o seu comportamento[19]. A TAC é uma orientação psicoterapêutica que atua de forma particular analisando o comportamento com o mindfulness e aceitação como princípios centrais[25]. Esses tipos de intervenções são chamadas de terapias da terceira onda, onde o foco do tratamento é na saúde e bem-estar do paciente e, não no sofrimento e problema, mesmo que estes sejam afetados positivamente após o tratamento[12].

Existem duas formas de avaliar IBM`s. Uma delas seria separar e comparar os diversos componentes dentro das intervenções, como por exemplo suporte social, redução de estresse, relaxamento, bem-estar, catastrofização e comportamentos cognitivos. Outra, seria avaliar de forma mais profunda, um estado real de Mindfulness, como uma característica pessoal interiorizada, que leva às mudanças positivas que são observadas[26].

Normalmente a verificação do estado real de Mindfulness é acessado por meio dos questionários Escala de Atenção e Consciência Plena (EACP) ou Questionário das Cinco Facetas de Mindfulness (QCFM)[27]. Outra forma de mensurar o resultado de uma IBM é na sua atuação indireta, em características associadas à doença foco do programa, pela aplicação de questionários específicos. Os mais utilizados para avaliar a relação do paciente com a dor crônica são Escala de Catastrofização da Dor (ECP), Questionário de Aceitação de Dor Crônica (QADC)[15,28,29] e Questionário de Qualidade de Vida (QQV)[30].

A forma como o Mindfulness atua na mudança e transformação do indivíduo ainda é muito inespecífica[15,18,20]. Diversos mecanismos de ação foram propostos para as IBM`s. Dentre eles, existem os modelos psicológicos[26,27], modelos psico-neurocognitivos[31,32] e modelos fenômeno-neurocognitivos[33].

Shapiro et al. (2006) desenvolveram uma teoria em que o Mindfulness funciona por meio de três eixos principais: Intenção, Atenção e Atitude (IAA), com intuito de desenvolver um metamecanismo que os autores chamam de repercepção. O eixo Intenção está relacionado com o objetivo e foco da prática, levando a auto-regulação, auto-exploração e auto-liberação. A Atenção é um componente voltado para a observação do momento ou objeto presente, removendo qualquer interpretação associada com experiência anterior. Este eixo associa diversos mecanismos abordados na terapia cognitivo comportamental como vigilância e atenção sustentada, a habilidade de focar a atenção em objetos ou pensamentos por vontade própria e a habilidade de inibir um processamento secundário de pensamentos. E por fim, o eixo Atitude que seria aprender a olhar para suas experiências internas e externas sem avaliação ou interpretação, praticando a aceitação, a compaixão e o não julgamento consigo mesmo.

Além dos componentes psicológicos e comportamentais, diversos estudos nos últimos 20 anos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar alterações morfológicas no cérebro de pacientes após a prática da Meditação Minfulness (MM)[34-36]. Foram verificadas, através de ressonância magnética e imagens dinâmicas das regiões cerebrais, a massa branca e cinzenta do cérebro (avaliando a espessura cortical e o volume e/ou densidade) e as características físicas da matéria cerebral (anisotropia fracionada e difusividade axial e radial)[37]. No entanto, não existe um padrão nos desenhos experimentais e existem falhas metodológicas não permitindo a replicabilidade dos estudos[18].

Apesar disso, sabe-se que as regiões do cérebro envolvidas na MM são o córtex cingulado anterior e corpo estriado (controle de atenção), múltiplas regiões pré-frontais, regiões límbicas e o corpo estriado (regulação emocional) e ínsula, córtex pré-frontal medial e córtex cingulado posterior (propriocepção) (Tabela 1)[37].

A meditação desenvolve alterações cerebrais que se mantém ao longo da vida do indivíduo, desde que a prática seja frequente[37]. A ativação de regiões cerebrais é diferente em indivíduos com baixa e alta experiência meditativa. Zeidan et al. (2011)[38] verificaram que meditadores inexperientes, ao realizarem a MM, tiveram um aumento na atividade em áreas envolvidas na regulação cognitiva do processamento nociceptivo (córtex cingulado anterior e ínsula anterior) e áreas envolvidas na reformulação da avaliação de estímulos (córtex orbitofrontal), além de uma redução da ativação do córtex somatossensorial. Em comparação, meditadores experientes tiveram menor ativação nas regiões do córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral, e mostraram maior desenvolvimento no processamento da dor em região de ínsula, córtex somatossensorial e tálamo.

Alguns estudos indicam que a associação positiva entre as regiões frontais e a amígdala obtida pela IBM, pode indicar que a meditação está ligada a um mecanismo de monitoramento de excitação, e não uma redução ou supressão de repostas emocionais e que, pode ser considerado um marcador exclusivo da regulação da emoção consciente[37,39,40].

Guendelman, Medeiros e Rampes, em um estudo de 2017, chegaram a conclusão de que a experiência emocional relacionada com o Mindfulness desenvolve uma sequência de interações dos mecanismos regulatórios do corpo. Esta perspectiva fornece uma visão integrativa dos processos cognitivos e emocionais com a regulação homeostática, pela interação do cérebro com o corpo.

Existem indícios de que a plasticidade cerebral induzida pelo estresse pode ter maior efeito no córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e outras áreas relacionadas com medo e comportamentos auto-reguladores[40-43]. A forma como essas regiões se correlacionam, determinam se o indivíduo terá uma boa ou má adaptação de acordo com as suas experiências e, se, sua saúde mental e física será prejudicada. A prática da MM pode causar uma redução da secreção de cortisol e, consequentemente, ter efeitos neuroprotetores[37].

Dentro de um programa de IBM existem diversas práticas que podem ser realizadas com o objetivo de alcançar a repercepção, foco no presente e o não julgamento. A MM

Tabela 1 – Descrição dos mecanismos de ação das IBM`s.

Mecanismos	Instruções	Experiências comportamentais reportadas	Áreas cerebrais associadas
Regulação da atenção	Manter a atenção em algo e sempre que houver distração, voltar a atenção para o objetivo	Desempenho aprimorado da atenção executiva, orientação e alerta	Córtex Cingulado Anterior e Corpo Estriado
Percepção corporal	Foco em alguma experiência interna, como respiração, emoções ou outras sensações corporais	Consciência corporal e poder de observação aprimorado	Ínsula e Junção Temporoparietal
Regulação emocional: reavaliação	Experenciar as reações emocionais sem julgamento e com aceitação	Aumento na reavaliação positiva	Córtex Pré-Frontal Dorsal e Corpo Estriado
Regulação emocional: exposição, extinção e reconsolidação	Expor-se a tudo que está na consciência, deixar-se afetar por ela, impedindo a reatividade interna.	Aumenta a não reatividade em experiências interiores	Córtex Pré-Frontal Ventro-Medial, Corpo Estriado, Hipocampo e Amigdala
Mudança de perspectiva do eu	Desapego de um conceito estático de si mesmo	Mudanças autorreferidas no autoconceito	Córtex Pré-Frontal Medial, Córtex Cingulado Posterior e Ínsula

Fonte: Holzel et al, 2011; Tang, Holzel, Posner, 2015.

é uma das intervenções mais utilizadas na prática dos programas, principalmente para atuar na regulação da atenção, percepção corporal, guiar as emoções e mudar a perspectiva de si mesmo[44]. Além desta, existem práticas que envolvem escaneamento corporal, movimentos assistidos, exercícios de respiração e relaxamento, entre outros[19].

Morone, Greco e Weiner (2008) fizeram um estudo com pacientes com dor lombar crônica participando de um programa de 8 semanas de MM comparado com o grupo controle. Os pacientes tiveram uma mudança na função física e aceitação da dor, que foi sustentada por pelo menos 3 meses de acompanhamento. A terapia de MM foi considerada pelos autores um programa promissor de tratamento não farmacológico para tratamento da dor, porém ainda é necessário ter estudos maiores e mais rigorosos[45].

Turner et al. (2016) verificaram que o programa de MBRE e a TCC são eficazes para o tratamento da dor crônica e tiveram resultados similares na redução de catastrofização e aceitação da dor e melhora da incapacidade[15]. Cherkin et al (2016) realizaram um estudo com pacientes com dor crônica lombar, onde os pacientes que receberam tratamento com TCC e MBRE foram comparados com o tratamento convencional tiveram melhora na dor e na limitação funcional após 26 semanas, porém não houve diferença significativa entre os tratamentos[46]. Morone et al (2016) também fizeram um estudo com pacientes com dor lombar crônica, que houve uma melhora na dor moderada a severa, a curto e longo prazo[47].

Day et al. 2019 compararam TCC, MM e MBTC para dor lombar crônica. Os autores utilizaram uma metodologia, em que, criaram grupos de pacientes com respostas similares, aos diferentes tipos de tratamentos propostos. Foram avaliadas interferência da dor, intensidade da dor, habilidade física e depressão, antes e depois do tratamento. Alta e baixa *baseline* de catastrofização foi associado com melhora em intensidade de dor em MBRE e MBCT, respectivamente, o que não era esperado pelos autores. Pode-se justificar esse resultado pelo fato de que a MBCT atua no aumento da percepção das sensações e na mudança de como o indivíduo se relaciona com ela, por isso um indivíduo com altos índices de catastrofização pode não se beneficiar tão bem deste programa; *Baseline* de ondas theta alto foi associado com melhora na depressão com MBCT, e pacientes com baixa *baseline* de onda theta tiveram melhores resultados com a TCC. Uma mente calma, porém, focada, está associada a ondas theta altas, o que pode explicar os resultados obtidos pelos autores[48].

Em um estudo com 225 pacientes, avaliando o tratamento convencional e o MBRE para fibromialgia, verificou que agir com consciência ou inflexibilidade psicológica foram ambos mediadores significativos da MBRE quando comparados à terapia convencional. Segundo os autores, a inflexibilidade psicológica é definida como a incapacidade de agir efetivamente na presença de pensamentos, emoções ou sintomas desagradáveis. Agir de formar consciente altera de forma positiva a flexibilidade psicológica[49].

Reiner et al. 2015 verificaram uma melhora na modulação de dor e aumento do limiar de dor após um curto programa de IBM. Foi avaliado o limiar de dor a temperatura (LDT), a temperatura mínima que induz dor e o padrão de resposta ao longo do tempo ao calor tônico. Pacientes que apresentaram maior tendência ao estado *mindful* tiveram uma maior melhora comparado aos demais pacientes com menor *baseline* neste aspecto[50].

Além da influência na percepção da dor, as IBM`s influenciam outros parâmetros que estão ligados indiretamente à manutenção da dor. Por exemplo, Goldstein et al. 2019 verificam, por meio de EEG, a microesrutura do sono, em pessoas que relatavam insônia crônica, após realizarem o programa de intervenções baseadas em Mindfulness. Foi observado um aumento das ondas de alta frequência no EGG e, consequentemente, melhora nos sintomas de insônia. Os resultados foram obtidos logo após a intervenção e, se mantiveram após 6 meses de acompanhamento. Os autores conseguiram associar a alteração nestas ondas como um forte biomarcador do treinamento de atenção plena em pacientes com insônia crônica[51].

Outro parâmetro que pode ser influenciado pelas IBM`s é a imunidade, verificada por Andrés-Rodriguez et al. (2019) em pacientes com fibromialgia, após a participação em um programa de MBRE. Os pacientes tiveram uma significativa regulação imune e, os autores sugeriram que as vias imune-inflamatórias podem estar relacionadas com a eficácia clínica da MBRE. Citosinas e quimiocinas podem ser biomarcadores para monitorar a resposta ao MBRE[52].

A grande limitação de alguns estudos é que a comparação sempre é feita com tratamentos usuais ou com condições inativas. Realizar práticas baseadas em Mindfulness é melhor do que não fazer nada, porém ainda é incerto se é melhor do que outro tratamento[12]. Apesar disso, uma revisão sistemática com um número pequeno de ensaios com IBM`s, mostraram dar suporte tanto para MBRE quanto para MBTC quando comparado com um grupo controle ativo, em relação ao humor, estresse, dor, energia e qualidade de vida[53].

Além das vantagens terapêuticas, o Mindfulness possui um melhor custo benefício em comparação com terapias convencionais. Isso se torna importante quando abordamos um paciente com dor crônica que já passou por diversos tratamentos que geraram elevados custos relacionados com a sua condição, e que, deverão ser mantidos a longo prazo. Herman et al. (2017) avaliaram o custo benefício da TCC e da MBRE, comparados com o tratamento convencional para dor lombar crônica, em um estudo randomizado com 342 adultos. Os resultados mostraram que a MBRE reduziu 65% do custo em comparação com a terapia convencional e a TCC reduziu 47%[54]. Baker (2016) também verificou que é possivel utilizar as IBM`s como complementação e redução de custos para tratamentos de pacientes com dor crônica na atenção básica de saúde[55].

Entre os mecanismos nociceptivos envolvidos na dor crônica estão os periféricos, inflamatórios ou modulatórios. Concomitantemente o paciente pode apresentar sensibilização central, disfunção motora e cognitiva e neuroplasticidade mal adaptativa, que levam a

uma excitação somática[2,56].

Os pacientes portadores de dor crônica normalmente diminuem ou limitam as atividades motoras como uma forma protetora ao agravamento da dor. Com isso alguns se tormam hipervigilantes e/ou catasfróficos em relação a sua condição intensificando a sensação dolorosa[57-59]. Ao agir desta forma, os pacientes interrompem os processos cognitivos impedindo que as atividades normais do cotidiano sejam realizadas, reduzindo sua qualidade de vida e agravando ainda mais sua condição[60]. Todas essas mudanças de comportamento associadas com a cronificação da dor, causam uma neuroplasticidade importante de algumas estruturas cerebrais[56].

As IBM`s podem ser utilizadas como uma metodologia direcionada para controlar a excitação somática, tendo como objetivo principal reduzir ou controlar os pensamentos e atitudes relacionados à dor crônica. O foco do tratamento é na redução de sintomas e aumento do funcionamento emocional do indivíduo[2].

Como avaliado por Reiner et al. (2015) IBM`s de curta duração, praticadas no dia a dia, já tem um efeito benéfico na dor crônica e permanece à longo prazo[43,50]. Além disso, poder proporcionar uma opção não farmacológica, para pacientes comprometidos sistemicamente e, com um bom custo benefício, pode complementar os tratamentos na clinica[54]. Sendo assim, algumas IBM`s adaptadas podem ser aplicadas para a clínica de pacientes com DOF crônica conforme tabela 2.

Apesar de existirem diversas IBM`s, é importante avaliar como serão encaixadas na rotina de cada paciente, com objetivo de promover maior aderência ao tratamento. O grande desafio das práticas meditativas, conforme mostrado por Herman et al. (2017), é a continuidade e incorporação da prática pelo paciente. O hábito da prática meditativa, gera uma redução na excitação somática e um aumento da auto-aceitação e auto-compaixão, em relação a sua condição crônica[54].

Tabela 2 - Intervenções Baseadas em Mindfulness para pacientes com dor crônica.

Intervenção	Prática	Tempo (minutos)	Periodicidade
Caminhada[1,2,3]	Caminhe lentamente, cuidando para que sua respiração continue lenta e constante; Preste atenção na sua respiração, na forma como o ar entra e sai do seu pulmão; Preste atenção nos cheiros que você sente; Preste atenção nos sons que você ouve, se não forem agradáveis, foque no que te agradou, no canto de um pássaro, no vento batendo em uma árvore, na sua respiração, no seu coração batendo; Se tiver sol, sinta o calor entrar na sua pele, preste atenção nas mudanças que ele traz para o seu corpo; Caminhe olhando o que está no seu caminho, mas traga sua mente para o que seu corpo está sentindo, se sentir dor, avalie sua dor, não julgue o que você está sentindo, apenas sinta. Não pense no passado ou no futuro, apenas sinta o que você é, aqui e agora.	10	2 vezes por semana
Alimentação[4]	Pegue o seu prato e olhe as cores dos alimentos que estão presentes; Sinta os diferentes cheiros que fazem você salivar; Corte os alimentos em tamanhos pequenos; Coloque os alimentos na boca, sinta seu gosto, sua textura, como os sabores se misturam e se completam; Mastigue bem os alimentos e devagar; Faça com que esse momento seja uma forma de dar ao seu corpo a energia que ele merece, que você merece, que suas células merecem, e você merece o melhor; Avalie se você já se sente satisfeito, permita seu corpo falar e mostrar se já é o suficiente para ele, não ultrapasse este limite; Tente ingerir pouco líquido durante a refeição;	30	Pelo menos 1 refeição por dia
Lavar Louça[4]	Lave a louça sentindo a água passar por sua mão, sinta a temperatura dela e a sensação que traz para você; Se está se sentindo cansado ou irritado, tende trazer sua mente para o que suas mãos estão fazendo; Sinta o sabão e a esponja limpando a louça, sinta as diferentes superfícies dos materiais; Se sua mente começar a vagar e pensar em algo que te deixe ansioso, levemente traga seu foco para o que suas mãos estão fazendo e sentindo; Sinta o prazer de limpar e deixar limpa a pia de louças, sinta o prazer de fazer com carinho e cuidado, sinta compaixão com você mesmo, sinta que você conseguiu completar mais uma tarefa.	20	Sempre que puder
Escovar os dentes[4]	Pegue sua escova de dentes e aplique creme dental, em uma quantidade do tamanho de um grão de arroz; Molhe com um pouco de água; Inicie a escovação por um lado e vá massageando seu dente e sua gengiva, sem muita pressão, sentindo a sensação que lhe causa; Respire pelo nariz lentamente; Se tiver dor ao abrir a boca, tente respirar e relaxar, não contraia sua boca, levemente abra até o limite que você consegue; Tente relaxar os ombros e pescoço; Vá caminhando com a escova por todos os dentes da boca, e em todas as suas superfícies; Avalie o sabor do creme dental; Faça um bochecho com água para remover o excesso de creme, passe a língua sobre os dentes limpos; Sorria para o espelho, respire fundo, avalie como você se sente;	5	Todas as escovações

Cozinhar[4]	Coloque uma música que você goste; Escolha uma refeição que faça bem pra você; Traga sua mente para o que você está fazendo desde colocar a panela no fogo ou água para esquentar; Ouça o som do fogo, do óleo, da água fervendo; Sinta o calor da panela; Ao manipular os alimentos, sinta a textura, os cheiros, os gostos. Quando focamos nossa atenção, os cheiros e gostos mudam do que estamos acostumados, nosso olfato e gustação ficam muito mais sensíveis e percebem informações sobre aqueles alimentos, que antes não sentíamos, tente identificar alguns deles; Sempre que sua mente dispersar, volte a perceber os cheiros, barulhos, sensações que os alimentos estão proporcionando; Se começar a se sentir ansioso, porque a receita não está dando certo ou porque lembrou de algo que te deixou preocupado, tente não julgar o que você está sentindo. Tente entender que nem tudo está no nosso controle, tente acreditar que vai dar certo; Se estiver com dor, mostre para o seu corpo que você está cuidando dele, que este alimento é para você e que todas as sensações boas que está sentindo destes alimentos serão transmitidas para o seu corpo.	40	1 vez por semana
Dirigir[3,4]	Sente no carro, coloque uma música que goste ou uma música calma, de acordo com seu humor no dia; Cante, ou apenas ouça a melodia, e preste atenção no seu caminho. Tente variar o seu caminho de rotina, reconheça novas casas, anúncios, árvores, flores, lojas no seu caminho; Veja as pessoas que estão passando rapidamente pela sua janela, agradeça por ter um carro; Agradeça por tudo que conquistou e por conseguir ir trabalhar, por ter um trabalho. Se sua mente vagar para algum pensamento estressor, sobre algo que você deve fazer durante o dia, durante a semana, avalie esse pensamento. Está sobre o seu controle? O que você, neste momento, pode fazer para melhorar esta situação estressora? Se puder fazer algo agora, faça, caso contrário, faça o seu trabalho e aguarde o momento certo para se preocupar com essa situação. Se não depender de você, respire, e repita para você mesmo: não depende de mim.	-	Trajetos de rotina
Auto-compaixão[2,3]	Pratique alguma forma de compaixão com você mesmo. Sempre que tiver vontade de algo, olhe para dentro de você mesmo e avalie o porque você está com vontade de fazer isso. Avalie se você quer fazer porque se sente ansioso, nervoso, irritado ou desesperançoso. Se você quer fazer algo por estar com estes sentimentos ruins, não faça. Agora se você quer fazer algo que te deixe feliz, e que faz você se sentir bem, sempre dentro de um equilíbrio, acredite, você merece. Pode dormir até mais tarde, comer ou beber algo que esteja com vontade, comprar alguma coisa, ir ao cinema, sair para almoçar, ver um jogo de futebol, viajar, caminhar, etc. O importante é tentar parar e perguntar o que você precisa para ficar melhor. Não julgue suas vontades, por menor que seja, existem coisas que no nosso dia a dia, nos fazem melhor;	-	2 vezes por semana
Meditação de Auto-aceitação[3]	Fazer no final do dia, antes de dormir; Sente ou deite em um local confortável e calmo. Feche os olhos e sinta-se à vontade, nada mais é importante neste momento a não ser você. Traga sua consciência para o seu corpo e tente relaxá-lo. Veja como está sua respiração e qual o sentimento que você possui neste momento. Perceba este sentimento, não tente julgá-lo como bom ou ruim. Respire fundo, se está sofrendo, com raiva, magoado, triste, tente levar seu pensamento até o que iniciou este sentimento. Tente identificar o que aconteceu para você se sentir assim. Sinta que neste momento você está protegido deste sentimento, tente observar como se não estivesse dentro do seu corpo. Neste momento veja quem você é, se liberte de pensamentos negativos ou qualquer arrependimento. Aceite quem você é, o que você pode e o que você tem. Perdoe quem te prejudicou neste dia, perdoe alguma atitude que você teve e agradeça por ser quem você é. Esta meditação pode ser feita com áudio-guia também.	5	2 vezes por semana
Escaneamento Corporal[4]	Meditação com áudio-guia.	10	3 vezes por semana
Respiração Consciente[1,4]	Fechar os olhos; Inspirar em 3 segundos e expirar em 4 segundos, relaxando bem a musculatura da face; Repetir 5 vezes; Perceber como se sente no momento, não fazer um autojulgamento, e tentar focar na atividade presente; Foque no que você está fazendo, mantenha sua mente onde você está;	1	6 vezes ao dia
Meditação para Dor Crônica[3]	Meditação com áudio-guia.	10	2 vezes por semana
Movimentos e Posturas Corporais Conscientes[2,3]	Sequência de posturas para alongamento e equilíbrio corporal realizados com atenção plena.	10-30	2 vezes por semana

1.Adaptado de Merrill; Goodman, 20162; 2.Adaptado de Lopes, 201760; 3.Adaptado de Gardner-Nix; Costin-Hall, 200961; 4.Adaptado de Penman; Williams, 201562.

CONCLUSÃO

Apesar de ainda não haver um consenso sobre as práticas baseadas em Mindfulness, atualmente existem evidências moderadas para o uso dessas práticas como uma terapia complementar ao tratamento convencional, em pacientes portadores de dores crônicas. As intervenções baseadas em Mindfulness descritas neste estudo, podem ser utilizadas na prática clínica de forma individualizada, com acompanhamento adequado, disciplina e continuidade, para melhores resultados.

REFERÊNCIAS

1.Renton T. Chronic orofacial pain. Oral Dis. 2017;23(5):566–571.

2.Merrill RL, Goodman D. Chronic Orofacial Pain and Behavioral Medicine. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2016;28(3):247–260.

mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. J Behav Med. 1985;8(2):163–190.
22.Paulson S, Davidson R, Jha A, Kabat-Zinn J. Becoming conscious: the science of mindfulness. Ann N Y Acad Sci. 2013;1303:87–104.
23.Ludwig DS, Kabat-Zinn J. Mindfulness in medicine. JAMA. 2008;300(11):1350–1352.
24.Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. J Pers Soc Psychol. 2003;84(4):822–848.
25.Hayes SC, Wilson KG. Acceptance and commitment therapy: Altering the verbal support for experiential avoidance. Behav Anal. 1994;17(2):289–303.
26.Shapiro SL, Carlson LE, Astin JA, Freedman B. Mechanisms of mindfulness. J Clin Psychol. 2006;62(3):373–386.
27.Baer RA, Smith GT, Hopkins J, Krietemeyer J, Toney L. Using self-report assessment methods to explore facets of mindfulness. Assessment. 2006;13(1):27–45.
28.Fish RA, McGuire B, Hogan M, Morrison TG, Stewart I. Validation of the chronic pain acceptance questionnaire (CPAQ) in an Internet sample and development and preliminary validation of the CPAQ-8. Pain. 2010;149(3):435–443.
29.Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. Psychol Assess. 1995; 7(4):524–532.
30.Hays RD, Prince-Embury S, et al. RAND-36 health status inventory. San Antonio: The Psychological Corporation; 1998.
31.Hölzel BK, Lazar SW, Gard T, Schuman-Olivier Z, Vago DR, Ott U. How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of Action From a Conceptual and Neural Perspective. Perspect Psychol Sci. 2011;6(6):537–559.
32.Vago DR, Silbersweig DA. Self-awareness, self-regulation, and self-transcendence (S-ART): a framework for understanding the neurobiological mechanisms of mindfulness. Front Hum Neurosci. 2012;6:296.
33.Lutz A, Jha AP, Dunne JD, Saron CD. Investigating the phenomenological matrix of mindfulness-related practices from a neurocognitive perspective. Am Psychol. 2015;70(7):632–658.
34.Tang YY, Tang R, Rothbart MK, Posner MI. Frontal theta activity and white matter plasticity following mindfulness meditation. Curr Opin Psychol. 2019;28:294–297.
35.Nascimento SS, Oliveira LR, De Santana JM. Correlations between brain changes and pain management after cognitive and meditative therapies: A systematic review of neuroimaging studies. Complement Ther Med. 2018;39:137–145.
36.Fox KC, Nijeboer S, Dixon ML, Floman JL, Ellamil M, Rumak SP, et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. Neurosci Biobehav Rev. 2014;43:48–73.
37.Tang YY, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. Nat Rev Neurosci. 2015;16(4):213–225.
38.Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, Gordon NS, McHaffie JG, Coghill RC. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. J Neurosci. 2011;31(14):5540–5548.
39.Hölzel BK, Hoge EA, Greve DN, Gard T, Creswell JD, Brown KW, et al. Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. Neuroimage Clin. 2013;2:448–458.
40.Banks SJ, Eddy KT, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL. Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. Soc Cogn Affect Neurosci. 2007;2(4):303–312.
41.Lazar SW, Kerr CE, Wasserman RH, Gray JR, Greve DN, Treadway MT, et al. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. Neuroreport. 2005;16(17):1893–1897.
42.Hölzel BK, Carmody J, Vangel M, Congleton C, Yerramsetti SM, Gard T, et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. Psychiatry Res. 2011;191(1):36–43.
43.Vestergaard-Poulsen P, van Beek M, Skewes J, Bjarkam CR, Stubberup M, Bertelsen J, et al. Long-term meditation is associated with increased gray matter density in the brain stem. Neuroreport. 2009;20(2):170–174.
44.Hölzel BK, Lazar SW, Gard T, Schuman-Olivier Z, Vago DR, Ott U. How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of Action From a Conceptual and Neural Perspective. Perspect Psychol Sci. 2011;6(6):537–559.
45.Morone NE, Greco CM, Weiner DK. Mindfulness meditation for the treatment of chronic low back pain in older adults: a randomized controlled pilot study. Pain. 2008;134(3):310–319.
46.Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ, Anderson ML, Hawkes RJ, et al. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(12):1240–1249.
47.Morone NE, Greco CM, Moore CG, Rollman BL, Lane B, Morrow LA, et al. A Mind-Body Program for Older Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2016;176(3):329–337.
48.Day MA, Thorn BE, Ehde DM, Burns JW, Barnier A, Mattingley JB, Matthews N, et al. Moderators of Mindfulness Meditation, Cognitive Therapy, and Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Chronic Low Back Pain: A Test of the Limit, Activate, and Enhance Model. J Pain. 2019;S1526-5900(18)30909-X.
49.Pérez-Aranda A, Feliu-Soler A, Montero-Marín J, García-Campayo J, Andrés-Rodríguez L, Borràs X, et al. A randomized controlled efficacy trial of mindfulness-based stress reduction compared with an active control group and usual care for fibromyalgia: the EUDAIMON study. Pain. 2019;160(11):2508–2523.
50.Reiner K, Granot M, Soffer E, Lipsitz JD. A Brief Mindfulness Meditation Training Increases Pain Threshold and Accelerates Modulation of Response to Tonic Pain in an Experimental Study. Pain Med. 2016;17(4):628–635.
51.Goldstein M, Turner AD, Dawson SC, Segal ZV, Shapiro SL, Wyatt JK, et al. Increased high-frequency NREM EEG power associated with mindfulness based interventions for chronic insomnia: Preliminary findings from spectral analysis. Journal of Psychosomatic Research. 2019; 120:12-19.
52.Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanell A, Montero-Marin J, et al. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical trial. Brain Behav Immun. 2019;80:109–119.
53.Fjorback LO, Arendt M, Ornbøl E, Fink P, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapy: a systematic review of randomized controlled trials. Acta Psychiatr Scand. 2011;124(2):102–119.
54.Herman PM, Anderson ML, Sherman KJ, Balderson BH, Turner JA, Cherkin DC. Cost-effectiveness of Mindfulness-based Stress Reduction Versus Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care Among Adults With Chronic Low Back Pain. Spine. 2017;42(20):1511–1520.
55.Baker N. Using Cognitive Behavior Therapy and Mindfulness Techniques in the Management of Chronic Pain in Primary Care. Prim Care. 2016;43(2):203–216.
56.Moayedi M, Hodaie M. Trigeminal nerve and white matter

brain abnormalities in chronic orofacial pain disorders. Pain Rep. 2019;4(4):e755.
57.Kucyi A, Moayedi M, Weissman-Fogel I, Goldberg MB, Freeman BV, Tenenbaum HC, et al. Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. J Neurosci. 2014;34(11):3969–3975.
58.Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. Neuron. 2015;87(3):474–491.
59.Schütze R, Rees C, Smith A, Slater H, O'Sullivan P. Metacognition, perseverative thinking, and pain catastrophizing: A moderated-mediation analysis. [published online ahead of print, 2019] Eur J Pain. 2019.
60.Van Damme S, Crombez G, Eccleston C. Disengagement from pain: the role of catastrophic thinking about pain. Pain. 2004;107(1-2):70–76.
61.Lopes, SA. Mindfulness e dor nos distúrbios osteomusculares: uma experiência com auxiliares e técnicos de enfermagem [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017. 142 s.
62.Gardner-Nix J, Costin-Hall L. Mindfulness Solution to pain: Step-By-Step Techniques For Chronic Pain Management. New Harbinger Publications; 2009. 209 p. ISBN: 9781572245815.
63.Williams M, Penman D. Atenção Plena: Mindfulness. 1st ed: Sextante; 2015. 208 p. ISBN: 854310

Recomendações nutricionais na Distrofia Muscular de Duchenne

Nutritional recommendations in Duchenne Muscular Dystrophy

Flávia Rodrigues Leite[1], Evelyn Alves Araújo[1], Camila Cury Ribeiro[1]

RESUMO

OBJETIVO: Pesquisar as recomendações nutricionais para pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). **MÉTODO:** Trata- se de uma revisão integrativa da literatura, através de levantamento bibliográfico nas bases cientificas PubMed e Scielo, foram utilizadas as palavras chaves: Distrofia Muscular de Duchenne em combinação com os termos Nutrição, Nutrientes, Nutracêuticos, Vitaminas e Antioxidantes. Foi realizada a busca dos artigos publicados nos últimos 10 anos. **RESULTADOS:** Foram selecionados 102 artigos, dos quais após análise dos critérios de exclusão e inclusão, resultaram em 31 artigos referentes a 31,62% da amostra inicial que foram utilizados para a produção dessa revisão. **CONCLUSÃO:** O acompanhamento nutricional do paciente com DMD é fundamental, de forma a garantir a manutenção do estado nutricional, além de contribuir de forma significativa para a desaceleração dos sintomas da doença e melhora da qualidade de vida.

Palavras chave: Distrofia Muscular de Duchenne, Nutrição, Nutracêuticos, Nutrientes, Vitaminas, Antioxidantes

ABSTRACT

OBJECTIVE: To search for nutritional recommendations for patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). **METHOD:** It is an integrative review of the literature, through a bibliographic survey on the scientific bases PubMed and Scielo, the keywords used were Duchenne Muscular Dystrophy in combination with the terms Nutrition, Nutrients, Nutraceuticals, Vitamins and Antioxidants. The search was based on articles published in the last 10 years. **RESULTS:** A total of 102 articles were selected, of which, after analyzing the exclusion and inclusion criteria, resulted in 32 articles referring to 32.64% of the initial sample that were used to produce this review. **CONCLUSION:** Nutritional monitoring of patients with DMD is essential, in order to guarantee the maintenance of nutritional status, in addition to contributing significantly to the deceleration of the symptoms of the disease and improving the quality of life.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, Nutrition, Nutrients, Vitamins, Antioxidants

1.Faculdade de Ciências da Saúde/Curso de Nutrição, UNIVAP (Universidade do Vale do Paraíba), São José dos Campos- SP- Brasil.

Autor Correspondente: Flávia Rodrigues Leite, Rua José Augusto dos Santos 36 apto 1102- Floradas de São José – São José dos Campos -SP, flavia.leite@outlook.com.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram não existir conflito de interesses.

Financiamento: Não houve financiamento desde estudo.

INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma desordem neuromuscular recessiva ligada ao cromossomo X, causada pela mutação no gene da distrofina, que leva a ausência ou insuficiência da proteína de adesão celular distrofina. De acordo com o tipo de mutação que ocorre no DNA os pacientes podem apresentar cardiopatia, aceleração do curso da doença e maior intensidade dos sintomas, entretanto todas as mutações causam degeneração do tecido muscular de forma progressiva[1].

No Brasil, de acordo com o Consenso Brasileiro sobre DMD (2017), 1 a cada 3.500 até 5.000 nascidos são portadores da DMD a mais comum das distrofias musculares da infância, e afeta majoritariamente meninos, tem curso bastante severo, com perda da função motora devido a degeneração do músculo esquelético, do músculo cardíaco e de problemas respiratórios que podem levar a morte prematura[2].

Meninas portadoras de mutações no gene DMD raramente apresentam sintomas na infância, na fase adulta um número pequeno pode apresentar sintomas de leve a moderado, com progressão mais lenta, porém com presença de cardiopatia em 33% das mulheres, conclui-se que o envolvimento cardíaco nas mulheres é prevalente, progride com o avanço da idade , durante o período gestacional e deve ser investigado[3].

As alterações do tecido muscular podem culminar em dificuldades de mastigação causadas por macroglossia, alterações ortodônticas ou disfagia, elevam o risco de deficiências nutricionais e desnutrição.

Pacientes que fazem uso crônico de corticoides podem desenvolver sobrepeso e obesidade devido a intensificação da fome, resistência à insulina, e culminar nas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's)[1]. Atualmente não existe cura para a doença e os tratamentos disponíveis são utilizados como medidas para desacelerar o curso da doença. Ensaios clínicos que associam uso de medicamentos com alguns compostos ou este de forma isolada, demonstraram melhora de alguns parâmetros da doença.

Os compostos bioativos, vitaminas, antioxidantes, suplementos a base de aminoácidos e proteínas , como whey protein, arginina , taurina, coenzima Q10, chá verde, cúrcuma, resveratrol, ômega 3, entre outros, tem sido utilizados para minimizar os danos no tecido muscular e diminuição de citocinas inflamatórias[4,5]. A terapia nutricional pode apresentar relevante papel na manutenção/recuperação do estado nutricional e no retardo da progressão da doença[6]. No Brasil, não há guias ou protocolos que auxiliem e orientem profissionais a respeito da terapia nutricional. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo revisar as recomendações nutricionais internacionais para portadores da DMD.

MÉTODO

Revisão integrativa através de levantamento bibliográfico no qual foram avaliados periódicos nacionais e internacionais indexados nas bases científicas Scielo e PubMed. Artigos referenciados em outros artigos também foram consultados, com os descritores: Distrofia Muscular de Duchenne, Nutrição, Nutrientes, Vitaminas e Antioxidantes, com seus correspondentes em inglês. Os termos da pesquisa foram construídos com a combinação de duas ou mais palavras chaves ou de forma isolada, dos últimos 10 anos.

Os critérios de inclusão: artigos de estudos experimentais in vivo, in vitro, ensaios clínicos randomizados, revisões, consensos ou protocolos e livros. Critérios de exclusão: artigos contendo substâncias considerada medicamento e não suplemento alimentar de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, que não podem ser prescritos por Nutricionistas, artigos incompletos, repetidos ou que não relatem uso de suplementação.

RESULTADOS

Foram encontrados na base de dados PubMed: 11 artigos em associação das palavras DMD and nutritients, 90 com a palavra antioxidants e 22 associando as palavras Distrofia Muscular de Duchenne, vitaminas e nutrição. Na base de dados Scielo foram encontrados 46 artigos com o descritor Distrofia Muscular de Duchenne publicados nos últimos 10 anos. Após leitura dos títulos e resumos dos artigos, à luz dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 102 artigos. Após análise foram excluídos 71 artigos onde o tema abordando não estava dentro dos critérios de inclusão (34), duplicados (21) ou incompletos (16). Dessa forma foram eleitos 31 artigos utilizados como base para a elaboração dessa revisão e um livro.

Após análise do conteúdo obtido da amostra, foi possível identificar que há o predomínio de alterações nutricionais na população acometida pela DMD, emergindo questões como: qual seria o papel do nutricionista no cuidado desses pacientes? e quais são as medidas necessárias para recuperação e manutenção do estado nutricional e auxílio na diminuição da progressão da doença?

DISCUSSÃO

Na DMD ocorre uma produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio (EROs), que são subprodutos do processo inflamatório sistêmico. Estas moléculas são geradas durante o processo de estresse oxidativo, gera danos nos tecidos e alterações em organelas e no DNA, além de exacerbada peroxidação lipídica e oxidação proteica[5]. A necessidade de micronutrientes como o cálcio e vitamina D podem estar aumentados nos pacientes , devido ao aumento de inflamação sistêmica, alimentos e suplementos com ação antioxidante também podem ser utilizados como coadjuvantes[2,7].

Em torno 47% dos pacientes DMD relataram queixa de constipação, apresentam os sintomas típicos como fezes endurecidas, de grosso calibre, defecação não frequente e presença de dor. A diminuição da mobilidade, desidratação devido à disfunção da deglutição, falta de fibra alimentar e hipomotolidade digestória são fatores de risco que podem

levar a ocorrência de constipação principalmente na adolescência, apresentando evacuação incompeta[7,8]. O uso de alimentos laxativos, consumo adequado de fibras e água podem minimizar essa condição.

Pacientes com DMD apresentam alterações na composição corporal, aumento de gordura corporal e perda de massa magra, em decorrência da diminuição da deambulação e do gasto energético basal (GEB).

Comumente crianças apresentam peso normal de acordo com o índice de massa corporal (IMC), porém na avaliação antropométrica ou de pregas cutâneas apresentam percentual de gordura corporal elevado, não sendo IMC melhor forma de avaliação, onde avaliação da massa muscular e percentual de gordura é a melhor estratégia [9]. Além disso apresentam estatura menor do que a média da população de mesma faixa etária, a avalição do crescimento, pode ser mensurado a cada 6 meses[9] e as que não deambulam a avaliação do crescimento pode realizada pela altura do braço e peso para idade que devem se manter entre os percentis 10 e 85.

Cerca de 54% dos pacientes com DMD estão em sobrepeso e obesidade , devido a diminuição da deambulação, aumento da fome e ingestão alimentar e uso de corticoides que pode levar a uma piora na mobilidade, alterações metabólicas, complicações ortopédicas e respiratória[11] e piora na qualidade de vida desses pacientes e cuidadores. Além das complicações da obesidade estão o risco para desenvolver resistência à insulina, diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, apneia obstrutiva do sono, aceleração da progressão da doença, comprometimento respiratório e cardíaco, deterioração dos músculos esqueléticos, e aumento do risco de cirurgias ortopédicas[12,8,11,10]

Os pacientes em uso de corticoides têm risco elevado de ganho de peso pelo aumento do apetite, que pode levar a hiper estimulação do pâncreas, aumento do metabolismo dos adipócitos, resistência à insulina, níveis de glicemia elevada, depósito de gordura visceral e retenção de sódio que leva ao aumento da excreção de cálcio urêmico. O metabolismo da glicose deve ser acompanhado e medido pelos exames de teste oral de intolerância à glicose, glicemia de jejum e hemoglobina glicada[10,12].

A disfagia é comum devido a perda da força dos músculos faciais, falta de coordenação entre salivação e deglutição que pode provocar engasgos constantes e dificuldades respiratórias. Portanto é indicada a avaliação fonoaudiológica para determinar se o paciente tem condições de continuar a ingestão oral ou não, para que não ocorram episódios de engasgos e/ou bronco aspiração, além da observação do correto posicionamento do paciente para auxiliar na ingestão, de forma a evitar a retirada da alimentação prematuramente[10]. Os primeiros sinais de disfagia são a dificuldade de ingestão de líquidos e alimentos sólidos e, com a evolução do quadro, ocorre a total incapacidade de deglutição. Preparações mais amolecidas, em pedaços menores e fracionadas são recomendados para melhorar a ingestão de proteína, fibras e micronutrientes, em pacientes com perda de peso não intencional, é indicada uma dieta com maior densidade energética e proteica espessadas ou com uso de suplementos em pó[10].

A diminuição da ingestão calórica, de proteínas, vitaminas, minerais e líquidos pode ser observada nos pacientes que apresentam perda gradual da força dos músculos respiratórios, que podem apresentar dificuldades na ingestão alimentar devido a fadiga, distúrbios de mastigação e deglutição devida à perda de função dos músculos respiratórios, uso de ventilação (BIPAP), dificuldade em coordenar respiração e deglutição contribuem para desnutrição energético proteica (DEP). Nos primeiros sinais de diminuição de ingestão é fundamental a avaliação do consumo alimentar[9].

Desnutrição associada à diminuição da ingestão alimentar, pode culminar em deficiências nutricionais, e a mais prevalente nessa população é a deficiência de cálcio e vitamina D. A insuficiência desses micronutrientes acelera o processo de perda óssea comum, devido a mobilidade reduzida e aumento do cálcio intracelular, que leva a maior demanda de vitamina D[10],sendo recomendado suplementação de cálcio e vitamina D no intuito de diminuir as repercussões sistêmicas[12]. Outras deficiências de macro e micronutrientes devem ser avaliadas, principalmente na presença de perda de peso severa e devem ser suplementadas de forma individualizada de acordo com as Dietary Reference Intakes (DRI's) para cada faixa etária, deve-se observar principalmente a adequação de proteína, ferro, fibra e calorias e quando adequado a suplementação.

Para determinar o gasto energético basal (GEB) a calorimetria indireta é o mais recomendado, sendo o que mais se aproxima do valor exato, porém devido à dificuldade de acesso, o GEB pode ser estimado através da fórmula de Schofield. Nos estudos selecionados, a fórmula foi utilizada apenas para pacientes de 3-18 anos de idade do sexo masculino, não foi relatado o uso da fórmula de Schofield para o cálculo do GEB em adultos de ambos sexos[9].

GEB = {[(17,7 x peso em Kg) + 657] x 4182} /1000

O gasto energético total (GET) é calculado de acordo com o nível de atividade física do paciente

GET = GEB x Fator de atividade de acordo com a tabela 1

Tabela 1: Fator atividade de acordo com o nível de atividade

Idade	Nível de atividade	Fator de atividade
3-18 anos	Sedentário	1,00
	Pouco ativo	1,13
	Ativo	1,26
	Muito ativo	1,42

Fonte: 9

Com o declínio da deambulação o GET pode reduzir significativamente e deve ser adaptado de acordo com o nível de atividade do paciente[14].

De acordo com Langer, pode se fazer uso da fórmula de bolso para cálculo do GET conforme abaixo, porém, é utilizada para pacientes até 18 anos[34].

2000 kcal – (idade do paciente x 50kcal)

Não existem evidências científicas que reforcem a necessidade do aumento da ingestão dos pacientes com DMD, o cálculo deve seguir as recomendações de proteína de acordo com a tabela 2[10].

Tabela 2: Recomendação g PTN/kg/dia de acordo com a idade

Idade	g PTN/dia
4-13 anos	0.95
14-18 anos	0.85
>=19 anos	0.80

Fonte: 10

Entretanto, aqueles que não consigam ingerir a quantidade adequada pode-se utilizar o Whey protein (WP) que é um suplemento a base de proteína isolada do soro do leite bovino que por ser hidrolisado aumenta a disponibilidade de aminoácidos essenciais (aa), e facilita a absorção, adentra diretamente no intestino delgado e disponibiliza os aa e peptídeos. Esse processo aumenta a concentração e síntese proteica, melhora o sistema imunológico e antioxidante pela ação da cisteína e atua na regulação da proteína no músculo esquelético devido a ação da leucina[15].

Estudos em modelo animal demonstraram que a suplementação de WP durante 6 semanas na concentração de 16% na forma isolada, ou combinada com creatina monohidratada 1%, aumentou a quantidade de proteína nos músculos gastrocnêmio e diafragma, o tamanho da fibra, a quantidade de proteínas contráteis e a força, conclui-se que a utilização de WP pode preservar a musculatura esquelética em pacientes com DMD[15].Ainda não existem muitos estudos sobre a utilização de WP na DMD que confirmem seus resultados, entretanto recomenda-se o uso quando o consumo alimentar do paciente não atinja a ingestão proteica de acordo com as necessidades preconizadas, ou haja perda de proteína urêmica.

Poucos estudos abordam qual seria a quantidade de carboidratos necessárias para um paciente com DMD. Adota-se, portanto, o padrão para a população saudável, dentro da faixa de 45-65% do GET. O consumo de carboidratos de baixo índice glicêmico como alimentos integrais, feijões, legumes, vegetais e frutas, e redução na ingestão de grãos e cereais refinados, podem apresentar bons resultados no controle do metabolismo de glicose[10].

Não há estudos que definam a quantidade de lipídeos necessária para os pacientes com DMD, não existem evidências de maior necessidade nessa população, portanto a recomendação é de 20 -35% do GET[10].

Pacientes DMD costumam apresentar quadros de constipação devido a diminuição da mobilidade, apresenta retenção de sódio e reflete no aumento da excreção de cálcio, portanto é essencial o monitoramento da ingestão hídrica associado a dietahipossódica[10]. Os valores de recomendação da ingestão hídrica podem ser baseados no método de Hollidar-Segar conforme tabelas 3 e 4.

É recomendada a suplementação de vitamina D (quando o seu nível sérico estiver menor que 30 ng/ml) e o cálcio quando a sua ingestão estiver diminuída na dieta[2]. Em pacientes que fazem uso de corticoides as doses de cálcio e vitamina D devem ser ajustadas conforme tabela 5.

Tabela 3: Recomendação da ingestão hídrica de acordo com o peso

Peso em kg	Necessidades de fluidos/dia
1- 10	100mL/kg/dia
11-20	1000mL + 50mL para cada kg>10kg
>20	1500mL + 20mL para cada kg>20kg

Fonte: 9,10

Tabela 4: Recomendação da ingestão hídrica de acordo com a idade

Idade	Necessidades de fluidos/dia
4- 8 anos	1,2L
9-13 anos	1,8L
14-18 anos	2,6L
>=19 anos	3,0L

Fonte: 9,10

Tabela 5: Relação Dose-Nutriente/Fonte Alimentar

Nutracêuticos	Dose	Fonte alimentar	Efeitos
Ácido ascórbico	DRI's	Acerola, laranja, limão, kiwi, morango, pimentão, brócolis, goiaba e caju	Antioxidante Fortalecimento do Sistema imunológico
Cálcio	DRI'S ou Em uso de corticoides Idade / mg/dia 0-6 meses 420 6-12 meses 400 1-3 anos 750 4-8 anos 1200 9-13 anos 2000 14-18 anos 2000 19-30 anos 1500 31-50 anos 1500 > 70 anos 1500	Leite e derivados, vegetais verde escuros (couve, rúcula, agrião, espinafre), feijões, brócolis gergelim	Saúde óssea, contração muscular e fadiga
Catequinas e epicatequinas	180 mg/dia*	Chá verde (*Camélia sinensis*)	Antioxidante Diminuição nos níveis de CPK, degeneração, fibrose em músculos de contração rápida, EROS, inflamação, aumento da força e resistência a fadiga
Creatina	3-5g/dia*	Carnes e peixes	Aumento e manutenção da força, aumento da massa muscular, estoque de ATP intramuscular, diminui fadiga
Coenzima Q10 / Ubiquinona	300 > 400mg/dia*	Carne, aves e peixes	Antioxidante Diminuição dos níveis de creatinoquinase, melhora da função respiratória. Em conjunto com corticoide terapia melhora força muscular
Curcumina	250mg 2x/dia**	Cúrcuma longa	Diminuição de citocinas inflamatórias

Glutamina	0.5–0.8 g/kg*		Melhora síntese de proteína muscular
L- Citrulina	15g/dia*	Melancia, melão, abóbora, pepino, grão de bico, amendoim, nozes, amêndoas, salmão, carnes vermelhas	Melhora da concentração de L-arginina Aumento do óxido nítrico
L- Arginina	2,5g/3x dia*	leite, iogurte, bacon, presunto, gelatina, frango, lagosta, atum, camarão, salmão, amendoim, noz, avelã, castanha, aveia, granola, gérmen de trigo, semente de girassol	Aumento do óxido nítrico
Nitrato de Sódio	140ml suco*	Suco da beterraba, cenoura e romã. Espinafre	Aumento do óxido nítrico
Ômega 3	2,9g/dia*	Peixes de água fria como salmão, atum, sardinha	Anti-inflamatório
Resveratrol	100-500mg/dia*	Uvas roxas, amendoim, frutas vermelhas (morango, amora, mirtilo, jabuticaba)	Anti-inflamatório Aumento da Utrofina Ação antioxidante
Taurina	1-2 g/dia*	Peixes, frutos do mar como mariscos e ostras, aves como carne escura de frango e peru, carne bovina	Antioxidante
Vitamina D (25 OH)	Diária de 6000 UI por período de 3 meses, depois desse período 1000- 1500 UI dia* Ou Para pacientes em uso de corticoide Idade / UI/dia 0-6 meses 800-1000 6-12 meses 800-1000 1-3 anos 800-1000 4-8 anos 1000-4000 9-13 anos 1000-4000 14-18 anos 1000-4000 19-30 anos 1000-4000 31-50 anos 1000-4000 > 70 anos 1000-4000	Gema de ovo, fígado, manteiga, leite, Óleos de fígado de peixes como atum e linguado, bacalhau, salmão, sardinha, enguia, arenque e atum	Saude óssea e contração muscular
Vitamina E (tocoferol)	DRI's	Óleos de girassol, gérmen de trigo, cartamo, gema de ovo, fígado, leite, gérmen de trigo	Antioxidante Melhora da Integridade da membrana

*doses descritas nos estudos, **Ministério da Saúde [32,34]

Na DMD há exacerbada produção de estresse oxidativo, causado pela oxidação de proteínas e peroxidação de lipídios, os estudos apontam que alguns micronutrientes e nutracêuticos tem potencial na diminuição da oxidação celular, conhecido como EROS[4] e serão listados abaixo:

A vitamina C (ácido ascórbico), é uma vitamina hidrossolúvel, com função antioxidante, atividade antiescorbútica, recomendada para tratamento de gripes, resfriados, viroses e está envolvida na biossíntese de carnitina, é um potente inibidor da peroxidacão lipídica. O ácido ascórbico está presente nos tecidos, nas células sanguíneas (neutrófilos, monócitos, linfócitos e plaquetas), na urina e no sêmen[33].Estudo em modelo animal com 60 camundongos, alimentados diariamente com 200mg/kg de ácido ascórbico, do 31º ao 60º dia de vida verificou efeito neuro protetor, diminui a perda neuronal e espessura muscular, já que as lesões influenciam na densidade dos neurônios. A suplementação de ácido ascórbico minimizou os efeitos degenerativos no modelo animal[16].Como não há estudos em pacientes com DMD que comprovem o uso da suplementação, recomenda-se utilização das DRI's de acordo com a faixa etária do paciente. Deve-se garantir a oferta por meio da alimentação e, se houver necessidade, indicar suplementação para atingir a Recommended Dietary Allowance (RDA).

O chá verde (*Camélia sinensis*) possui polifenóis como a catequina, epicatequinas, epilocatequina e galocatequina, que são compostos que tem excelente ação antioxidante e anti-inflamatória e por sua capacidade de reduzir o fator nuclear de inflamação Kappa Beta (NF-kß)[4]. Estudos em modelo animal, o uso do chá verde resultou na diminuição em até 85% dos níveis de creatinoquinase (CPK), aumentou a área de morfologia normal no tecido muscular em aproximadamente 32%, o chá verde foi capaz de diminuir NF-kß e ativou a recuperação das fibras musculares. O autor sugere que a utilização do chá verde, previamente a exercícios leves, poderia melhorar a função aeróbia e capacidade cardiorrespiratória dos pacientes com DMD[18,4]. Além disso, pacientes com cardiopatias podem se beneficiar dos efeitos cardioprotetores, sugere-se que, tratar previamente os pacientes pode prevenir estágios de necrose cardíaca prematura na DMD[18].

A coenzima Q10 (Coq10) está localizada nas membranas das mitocôndrias e tem importante papel na cadeia respiratória, contribui para o transporte de íons utilizados na geração de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NADH) e Succinato Desidrogenase (SDH). A Coq10 é um potente antioxidante que diminui o acúmulo de EROS nos músculos e previne o depósito de cálcio nas mitocôndrias[4,19].Em estudo in vitro, foi administrado 5µM de Coq10 por um período de 24h. Nas análises houve redução dos marcadores de estresse oxidativo e diminuição do influxo anormal de cálcio intracelular nas células distróficas, que é importante na regulação da função cardíaca[19] e estudo piloto que avaliou 16 crianças com DMD de idade média de 8 anos, que receberam doses de 90 mg de Coq10, com a possibilidade de aumento de 30mg por dia de modo que a dose sérica de todos os pacientes fosse de 2.5 µg/ml, adicionalmente ao tratamento com prednisona por um período de 6 meses. Esse estudo verificou uma melhora de 8,5% na força muscular, o que sugere uma possível utilização da Coq10 como auxiliar no tratamento da DMD[19].

Em um teste clínico ambulatorial com 12 pacientes DMD com idades entre 5 a 10 anos, ainda deambulantes, foi administrada uma dose inicial de 400mg Coq10 e, posteriormente, 100mg por 6 meses. Após esse período, 9 dos 12 pacientes obtiveram uma melhora no teste quantitativo muscular através das medidas de flexão e extensão muscular. No entanto, pacientes com 7,5 até 8,4 anos não apresentaram alterações nas suas medidas[19]. Na função cardíaca não foram observados mudanças

significativas, o que pode ser justificado pelo número pequeno de participantes do estudo; Entretanto, a Coq10 pode ser utilizada para aqueles pacientes que apresentem efeitos adversos ao uso de corticosteroides, com objetivo de auxiliar no retardo dos danos cardíacos[19].

A Curcumina é um dos curcuminoides presentes no rizoma *Curcuma longa*, conhecido como açafrão da terra, com ação anti-inflamatória e antioxidante, capaz de diminuir a expressão de NF-Kß. Em estudo no modelo animal DMD com duração de 10 dias, iniciado no 1º dia de vida do animal, foi administrado via peritoneal 0.1, 0.5 e 1mg/kg/dia de Curcumina. Foi possível verificar redução de necrose, marcadores inflamatórios, tamanho da fibra muscular e menores núcleos centrais. Com o uso da dose máxima de 1g/kg/dia, a força muscular aumentou 10% e habilidade de manutenção da força em aproximadamente 50%[4].

O Ministério da Saúde recomendada para a população adulta dose de 250mg, administrada 2 vezes ao dia[32]. Além disso, existe a possibilidade de uso por meio da adição desse composto na preparação de alimentos. Devido a suas propriedades anti-inflamatórias, a Curcumina pode ser utilizada em pacientes com DMD, entretanto nenhum estudo clínico foi realizado para validar sua eficácia e grau de toxicidade.

A creatina é um composto presente em carnes e peixes, produzido de forma endógena pelo fígado e rins, transportadas diretamente para os músculos e cérebro, e possui um papel na geração de energia, Adenosil Trifosfato (ATP) e na síntese do metabolismo de proteínas musculares[9].A creatina monohidratada está associada ao aumento da força em indivíduos saudáveis, aumento de massa livre de gordura em kg, aumento de energia, diminuição de EROS e na degeneração neuronal. Em estudo em modelo animal, foi verificado um aumento da concentração do cálcio intracelular o qual resultou melhora na função muscular[20]. Em estudo randomizado duplo cego (ERDC), durante 3 meses os pacientes receberam 3g de creatina por dia, e 75% obteve um aumento em 2 vezes do tempo de fadiga em contração máxima voluntária e diminuição na rigidez articular. Em estudo similar, 30 crianças e adolescentes do sexo masculino com DMD, cuja metade manteve a terapia com corticoide e utilizou a dose de 0.1g/kg/dia durante 4 meses (6 meses de creatina e 4 meses placebo), houve melhora na força dos membros dominantes, manutenção da força ao longo do tempo e aumento significativo da massa livre de gordura[20].

Na DMD, ocorre a degradação muscular induzida pela deficiência de distrofina, que dificulta a renovação da glutamina, causa baixa concentração intramuscular, e resulta em desequilíbrio de leucina no organismo. A necessidade de glutamina extra para suporte ao metabolismo de proteínas pode ser aumentada em pacientes com DMD, principalmente naqueles que apresentam perda de peso não intencional[21].

A glutamina é um aminoácido não essencial, sintetizado pelos tecidos, mais abundante nos músculos sendo o esquelético o maior reservatório e no plasma. Participa de diversas funções fisiológicas, provê nitrogênio para síntese de proteínas, é percursor de ácidos nucleicos, arginina, óxido nítrico e função antioxidante[21,22]. Em ERDC com 26 meninos entre 7 e 15 anos, o qual foi utilizada uma dose de 0,5g/kg/dia de glutamina por 10 dias, foi possível observar que houve uma diminuição na degradação de proteínas em alguns pacientes[21]. Em outro ERDC com meninos de 8 a 13 anos, utilizou a dose de 0,6g/kg/dia de glutamina diluída por 2 dias consecutivos foi possível observar que durante a administração houve uma diminuição da quebra de proteína em 8% e de estresse oxidativo em 35%. Esses achados podem sugerir uma diminuição na degradação da proteína muscular e que a glutamina possa prevenir a perda muscular e auxiliar na diminuição das EROS[21].

A L-arginina é um produto da conversão do óxido nítrico sintase (nNOS)e que tem como função principal estimular o funcionamento da mitocôndria por meio do aumento da concentração da Enzima Sirtuina (SIRT1) e Co ativador do receptor de peroxissoma (PGC1 a). Nos pacientes com DMD, a perda ou diminuição da distrofina altera essa cadeia de conversão, impede ou reduz a produção da L-arginina muscular[22,23].

Estudo realizado na Suíça com 5 crianças de idade de 7 a 17 anos, o uso de 3 doses diárias de 2,5g de L-arginina em um período de 16 semanas associado ao medicamento de rotina metformina. Durante as primeiras semanas, os pacientes apresentaram diarreia que cessou de forma espontânea. No exame de calorimetria indireta houve uma diminuição da energia gasta por kg de músculo em 24h, reduziu o uso de carboidrato como combustível energético. Porém, houve o aumento do uso de ácidos graxos no metabolismo oxidativo e, 4 dos 5 pacientes que apresentaram uma melhora na função motora e na distância percorrida, diminuindo em 2 minutos em relação ao início dos testes. Em virtude dos resultados, conclui-se que a L-arginina melhora a performance com aumento de energia gerada pelo metabolismo lipídico[23].

Alguns estudos têm demonstrado que a L-citrulina que é percursora da L-arginina, aumenta a concentração de óxido nítrico e de L-arginina em humanos. A dose de 15g de L-citrulina utilizada em estudo clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, com 5 pacientes de idades entre 7 e 10 anos, restaurou a L-arginina muscular, reduziu a perda muscular devido à baixa ingestão de proteínas, demonstrou um excelente efeito no metabolismo proteico mediado pelo óxido nítrico[24]. Em outro ERDC, realizado por 26 semanas com 38 pacientes com DMD, observou-se que a combinação de L-citrulina com metformina foi mais eficiente que apenas a utilização do placebo na prevenção da perda da função motora e na degeneração muscular na DMD24.Portanto, a utilização da L-citrulina promove maior produção de L-arginina o que colabora para melhora da função mitocondrial[24].

Em pacientes com DMD o estresse oxidativo é comparável ao estresse do exercício físico, com aumento da demanda de cálcio no sarcoplasma da célula, tendo o óxido nítrico papel fundamental no seu transporte[25]. Estudos recentes sugerem que a suplementação de nitrato de sódio (0,1mmol/kg/dia) em 3 doses ao dia melhora o desempenho da mitocôndria, aumenta sua eficiência na produção de ATP, diminui a perda de prótons e reduz

o consumo de oxigênio[25]. O nitrato é um importante componente na oxigenação tecidual, está presente em vegetais como beterraba, espinafre e alface, além de frutas como a romã.

O suco de beterraba utilizado em estudo observacional, com dose de 140ml, administrado três horas antes do exercício , demonstrou redução no consumo de oxigênio corporal, restauração do fluxo sanguíneo e resistência à fadiga em 9 de 11 pacientes com Distrofia Muscular de Becker, que possuiu patogenia similar a DMD[25].Em adultos saudáveis a suplementação de (0,1 mmol/kg/dia) de nitrato de sódio por 3 dias, demonstrou uma importante alteração na produção de energia, reduziu o consumo de oxigênio e diminuiu a perda de prótons. As medidas para o aumento da concentração do oxido nítrico são essenciais para a preservação do músculo esquelético distrófico e desacelera a progressão da doença.

O ômega 3 é um ácido poli-insaturado, presente em peixes composto por ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaexaenoico (DHA). Está presente nos alimentos de origem vegetal o alfa-linolênico (ALA), ambos amplamente utilizados em pesquisas relacionadas a saúde cardiovascular, devido a sua ação na diminuição de eventos causados principalmente pelo acúmulo de gordura nas paredes das artérias (aterosclerose), como infartos e isquemias[26]. Em um estudo em modelo animal verificou-se que o ômega 3 foi capaz de reduzir a necrose muscular, inflamação e fibrose tanto no músculo esquelético quanto cardíaco. Em diversas patologias como miocardites, o ômega 3 tem sido utilizado com sucesso, porém na DMD ainda são necessários estudos clínicos que comprovem sua eficácia[27].

Outro estudo modelo animal masculino e feminino, recebeu uma dose diária de ômega 3 de 1000mg de EPA e DHA, foi verificada a diminuição da perda da musculatura, do nível de CPK em cerca de 40%, das áreas de inflamação tecidual, dos níveis da proteína 4-HNE, peroxidação lipídica, ácidos graxos poli-insaturados nas membranas indicou diminuição das EROS. Esse resultado sugere que a combinação de EPA e DHA promove a estabilidade do sarcolema, com a incorporação do DHA na membrana que impede o influxo de cálcio normalmente observado nos pacientes com DMD, além da diminuição da inflamação, EROS e estabilidade da membrana[27].

Um ERDC, demostrou que o ômega 3 reduziu componentes da inflamação crônica em pacientes com DMD, através dos exames de CPK, fator de necrose tumoral (TNF-a), interleucina1b (IL-1b), e interleucina-6 (IL-6) e as citocinas pró inflamatórias como os leucócitos e a expressão do NF-kß. A utilização de 2,9g de ômega 3 de cadeia longa (PUFA) por dia reduziu marcadores pró-inflamatórios e aumentou os fatores anti-inflamatórios, auxilia na redução da inflamação e melhora da função cardíaca[26].

O resveratrol é um polifenol extraído da uva (*Vitis vinífera*), que está envolvido na ativação da proliferação celular, no controle da inflamação, na regulação do ciclo celular e apoptose. Em estudos in vitro com mioblastos, o resveratrol foi capaz de aumentar a diferenciação e regulação da miogênese, o transporte de glicose e reduziu as citocinas inflamatórias[4,22]. Estudos em modelo animal, comprovaram um aumento na expressão da Utrofina, melhora na histologia do tecido, performance e na autorregularão do metabolismo das mitocôndrias com a utilização de 100mg/kg /dia. Outro estudo em modelo animal, que utilizou a mesma dose revelou o aumento da expressão da Utrofina, porém não modificou os níveis da proteína. Em um terceiro estudo foi possível identificar um discreto aumento no nível da proteína Utrofina[28].

Em estudo de pacientes com DMD, o resveratrol foi capaz de alterar o tipo de fibra muscular de rápida para lenta e aumentou a resistência a injúria e fadiga. Além disso, ocorreu a regulação do metabolismo energético e estímulo da expressão da Utropina, que está presente em fetos e é uma molécula com similaridade de 74% da Distrofina[28].Estudo realizado com pacientes saudáveis, utilizou uma dose de 500mg de resveratrol, não demonstrou efeitos adversos, em outro estudo o uso de 100mg por 90 dias também não foram citados efeitos adversos. O resveratrol pode auxiliar no metabolismo energético, reduz inflamação, preserva a função muscular e aumenta a concentração de Utrofina[28].

A taurina ou ácido 2-aminoetanossulfónico, é um aminoácido presente nos músculos cardíacos e esquelético em altas concentrações, participa das funções de contratilidade muscular mediada pelo transporte e modulação de cálcio na miofibrila, age indiretamente na modulação do estresse oxidativo, na estabilização de membrana, das proteínas quinase (PK) e proteínas fosfatases (PP) nos cardiomiócitos, entre outras funções metabólicas[4].

Estudo em modelo animal, a taurina foi administrada por 24 dias, na concentração de 2% diluída em água. Foi constatada alteração significativa na força, tempo de manutenção e de relaxamento automático. Em outro estudo em modelo animal, a taurina administrada a animais com 14 dias de vida, por um período de 22 dias na concentração de 4% na ração , reduziu em 5% a necrose na miofibrila, aumentou a concentração de taurina intramuscular e diminui em 2,4 vezes a concentração de citocinas pró inflamatórias TNF[29]. Apesar dos efeitos benéficos, um estudo com 18 pacientes (sendo 8 masculinos e 10 femininos) demonstrou efeitos adversos na suplementação da dose de 200mg pelo período de 50 meses em dois pacientes, um apresentou hipersônica, e o outro apresentou fadiga, sonolência, alterações cognitivas e leve insônia. Apesar dos efeitos promissores, mais estudos em pacientes são necessários para determinar a dose segura de taurina[29,4].

Em um estudo de coorte com 197 meninos com DMD, com idades entre 2 e 13 anos, foi verificado que 78% apresentavam deficiência de vitamina D, entretanto os que utilizavam 1000 UI/dia, demonstraram excelentes níveis da vitamina[30], além deste fato, o uso de corticoides por longo prazo pode comprometer a saúde óssea, devido à perda de cálcio na urina, que interfere de forma direta com o metabolismo da vitamina D[4]. Portanto, a suplementação está indicada, quando as concentrações séricas estão abaixo de 20ng/dl que são consideradas deficientes, e menor que 30ng/dl insuficientes de acordo com a tabela 5.

A vitamina D é um hormônio obtido através da exposição solar, alimentação ou através de suplementação, uma das suas funções é auxiliar na absorção do cálcio. É importante fator de proteção para o raquitismo e distúrbios ósseos como osteopenia, osteoporose, osteomalácia[4,33].

A vitamina E ou tocoferol é lipossolúvel, percursora de diversas funções metabólicas, interfere na cadeia de propagação dos radicais, na fase inicial da peroxidação lipídica, é essencial para manutenção da homeostase muscular, atua como estabilizador de membrana celular, promove a reparação, impede a formação de fosfolipídios oxidados, apresenta papel importante como potente antioxidante. Sua deficiência está associada a fraqueza muscular, elevação da CPK, perda de força muscular e miopatia[31]. Estudo em modelo animal, (tratados com Vitamina E – 40mg/kg) (tratado com Vitamina E e Diacereína). Na análise de medida de força muscular, os camundongos tratados com Diacereína, vitamina E e/ou em associação apresentaram redução da perda da força, do dano muscular, da resposta inflamatória exacerbada e dos danos oxidativos, apresentaram melhora do fenótipo distrófico dos músculos analisados, semelhante ao observado no tratamento com o glicocorticoide[31].

Outro estudo, animais com 14 dias de vida receberam 40mg/kg/dia de vitamina E por 14 dias, foi verificada redução do dano nas fibras musculares no músculo diafragma, diminuição do estresse oxidativo e do processo de inflamação. Esse estudo sugere que a utilização da vitamina E diminui a perda de integridade da membrana, reduz os níveis de CPK que indicam uma melhora na histologia do tecido muscular e diminui as Imunoglobulinas G (IgG)[31]. Doses de 400 UI/dia pode elevar o risco de câncer de próstata e/ou aumentar o risco de falência cardíaca[31]. Portanto, o uso da vitamina E apresenta potencial efeito terapêutico sobre as fibras musculares distróficas e diminuição dos danos causados por ERO's.

Na tabela 5, encontra-se a relação dos Nutracêuticos, doses e fontes alimentares.

CONCLUSÃO

As intervenções nutricionais são fundamentais para a manutenção do estado nutricional dos pacientes com DMD e podem contribuir de forma significativa, na melhora da qualidade de vida e no controle da progressão da patologia.

REFERÊNCIAS

1.Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol [Internet]. 2018;17(3):251–67. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3.

2.Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on duchenne muscular dystrophy. Part 2: Rehabilitation and systemic care. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(7):481–9.

3.Adachi K, Hashiguchi S, Saito M, Kashiwagi S, Miyazaki T, Kawai H, et al. Detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers. J Neurol Sci [Internet]. 2018;386:74–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.024.

4.Woodman KG, Coles CA, Lamandé SR, White JD. Nutraceuticals and their potential to treat duchenne muscular dystrophy: Separating the credible from the conjecture. Nutrients. MDPI AG; 2016;8(11):713. Available from: http://www.mdpi.com/2072-6643/8/11/713.

5.O'Halloran KD, Murphy KH, Burns DP. Antioxidant therapy for muscular dystrophy: caveat lector! J Physiol. 2018;596(4):737–8.

6.Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. Nutritional Challenges in Duchenne Muscular Dystrophy. Nutrients. 2017 Jun;9(6):594.

7.Heydemann A. Skeletal muscle metabolism in duchenne and becker muscular dystrophy—implications for therapies. Nutrients. 2018;10(6):1–25.

8.Brumbaugh D, Watne L, Gottrand F, Gulyas A, Kaul A, Larson J, et al. Nutritional and gastrointestinal management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2018;142(October):S53–61.

9.Davis J, Samuels E, Mullins L. Nutrition Considerations in Duchenne Muscular Dystrophy. Nutr Clin Pract. 2015;30(4):511–21.

10.Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. Nutritional challenges in duchenne muscular dystrophy. Nutrients. 2017;9(6):1–10.

11.Del Rocío Cruz-Guzmán O, Rodríguez-Cruz M, Cedillo REE. Systemic inflammation in duchenne muscular dystrophy: Association with muscle function and nutritional status. J Nutr Sci. 2017;6.

12.Jeronimo G, Nozoe KT, Polesel DN, Moreira GA, Tufik S, Andersen ML. Impact of corticotherapy, nutrition, and sleep disorder on quality of life of patients with Duchenne muscular dystrophy. Nutrition [Internet]. 2016;32(3):391–3. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.004.

13.Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol [Internet]. 2010;9(2):177–89. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8.

14.Verhaart IEC, van den Engel-Hoek L, Fiorotto ML, Franken-Verbeek M, Vroom E. Nutrition in Duchenne muscular dystrophy 16–18 March 2018, Zaandam, the Netherlands. Neuromuscul Disord [Internet]. 2018;28(8):680–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.004.

15.Rybalka E, Timpani CA, Stathis CG, Hayes A, Cooke MB. Metabogenic and nutriceutical approaches to address energy dysregulation and skeletal muscle wasting in duchenne muscular dystrophy. Nutrients. 2015;7(12):9734–67.

16.Tonon E, Ferretti R, Shiratori JH, Santo Neto H, Marques MJ, Minatel E. Ascorbic acid protects the diaphragm muscle against myonecrosis in mdx mice. Nutrition [Internet]. 2012;28(6):686–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.09.013.

17.Evans NP, Call JA, Bassaganya-Riera J, Robertson JL, Grange RW. Green tea extract decreases muscle pathology and NF-?B immunostaining in regenerating muscle fibers of mdx mice. Clin Nutr [Internet]. 2010;29(3):391–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.10.001.

18.D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. Heart. 2017;103(22):1770–9.

19.Mizobuti DS, Fogaça AR, Moraes F dos SR, Moraes LHR, Mâncio RD, Hermes T de A, et al. Coenzyme Q10 supplementation acts as antioxidant on dystrophic muscle cells.

Cell Stress Chaperones. 2019;24(6):1175–85.
20.Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(6).
21.Mok E, Hankard R. Glutamine supplementation in sick children: Is it beneficial? J Nutr Metab. 2011;2011.
22.Rybalka E, Timpani CA, Stathis CG, Hayes A, Cooke MB. Metabogenic and nutriceutical approaches to address energy dysregulation and skeletal muscle wasting in duchenne muscular dystrophy. Nutrients. 2015;7(12):9734–67.
23.Hafner P. Improved Muscle Function in Duchenne Muscular Dystrophy through L-Arginine and Metformin?: An Concept-Study. 2020;1–12.
24.Hafner P, Bonati U, Rubino D, Gocheva V, Zumbrunn T, Gueven N, et al. Treatment with l-citrulline and metformin in Duchenne muscular dystrophy: Study protocol for a single-centre, randomised, placebo-controlled trial. Trials. 2016;17(1):4–13.
25.Timpani CA, Hayes A, Rybalka E. Therapeutic strategies to address neuronal nitric oxide synthase deficiency and the loss of nitric oxide bioavailability in Duchenne Muscular Dystrophy. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):1–11.
26.Rodríguez-Cruz M, Cruz-Guzmán O del R, Almeida-Becerril T, Solís-Serna AD, Atilano-Miguel S, Sánchez-González JR, et al. Potential therapeutic impact of omega-3 long chain-polyunsaturated fatty acids on inflammation markers in Duchenne muscular dystrophy: A double-blind, controlled randomized trial. Clin Nutr. 2018 Dec 1;37(6):1840–51.
27.Maurício AF, de Carvalho SC, Santo Neto H, Marques MJ. Effects of dietary omega-3 on dystrophic cardiac and diaphragm muscles as evaluated by 1H magnetic resonance spectroscopy: Metabolic profile and calcium-related proteins. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2017;20:60–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.03.005.
28.Bastin J, Djouadi F. Resveratrol and myopathy. Nutrients. 2016.
29.Schaffer SW, Ju Jong C, Kc R, Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle. J Biomed Sci. 2010;17(SUPPL. 1):1–8.
30.Alshaikh N, Brunklaus A, Davis T, Robb SA, Quinlivan R, Munot P, et al. Vitamin D in corticosteroid-naïve and corticosteroid- treated Duchenne muscular dystrophy?: what dose achieves optimal 25 (OH) vitamin D levels?? 2016;25:957–61.
31.Mâncio RD, Hermes T de A, Macedo AB, Mizobuti DS, Valduga AH, Rupcic IF, et al. Vitamin E treatment decreases muscle injury in mdx mice. Nutrition [Internet]. 2017;43–44:39–46. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.07.003.
32.Ministério da Saúde. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE Cúrcuma longa L. (CURCUMA). Ministério da Saúde e Anvisa. 2015; 5:1–150.
33.Cozzolino SMF, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da Nutrição. 1ª ed. Barueri: Editora Manole Ltda; 2013.
34.Langer. Ana Lúcia. Guia para diagnostico e manejo terapêutico da Distrofia Muscular de Duchenne. 1ª ed. São Paulo -SP. Book Express. 2014.

Imagens em neurologia

DESCARTES and the brain

DESCARTES e o cérebro

Eliasz Engelhardt[1]

René Descartes (1596-1650), was a French mathematician, physicist, and philosopher, author of numerous texts, among which was the 'Treatise on Man' (*L'Homme*). There, he described the brain, after consulting authoritative anatomic texts, watching the work of butchers, and personally dissecting animals, and human material. His text, finished in 1633, and revised in 1640, was not published for religious reasons. A Latin translation was published posthumously (1662), and a French one two years later (1664)[1,2]. The brain, according to his hypothetical description, comprises a solid part constituted by "a tissue composed in a certain particular way" [nervous tissue]. He identified there two regions, a deep or internal one in direct contact with the cavities [ventricles] (EE), formed of a meshwork of filaments or 'small tubules' (AA), from which originate many delicate filaments, many occupy an external region, with intervals or 'pores' between them (BB), others course to the surface (CC), and longer ones converge caudally to form a stalk-like structure (D). In the middle of the brain is placed the gland H [pineal gland] (place of the 'rational soul'). The whole structure is enveloped by a double membrane [meninges][3] (Figure). The 'animal spirits' (*esprits animaux*) are filtered by the pineal gland, and fill the cavities, being directed by the gland to the proper tubules, and pores, and from there by means of the stalk, to the rest of the body, constituting the basic mechanism underpinning the presumptive functions of this brain[3].
Thus, Descartes proposed, for the first time, a minute structure for this solid matter of the brain, although hypothetical, and based on it, a presumptive function.

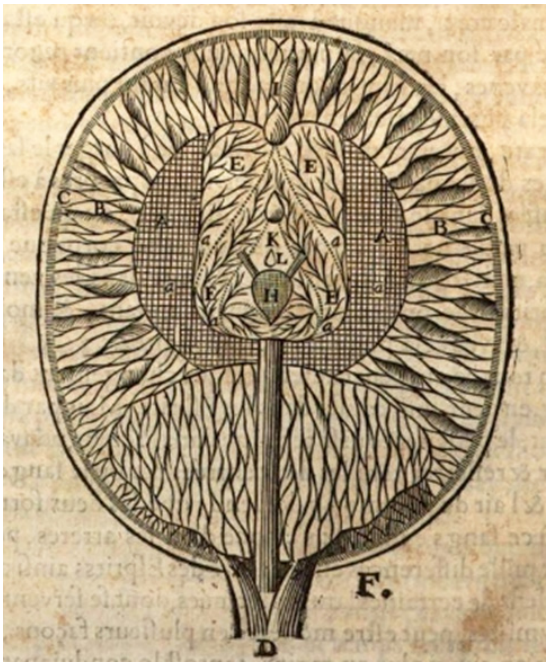


Figure. Diagrammatic schema featuring a horizontal view of the brain (produced by La Forge [F]), illustrating Descartes' description[3,4].
H=pineal gland, AA=inner solid part (network of tubules), BB=outer solid part (interwoven filaments), EE=cavities (filled with animal spirits), D=stem-like structure (formed by long filaments), IKL=ducts for elimination of superfluous spirits.

REFERENCES

1.Haldane ES. Descartes his Life and Times. London: John Murray,1905. [Retrieved from: https://ia600200.us.archive.org/17/items/descarteshislife00haldiala/descarteshislife00haldiala.pdf]
2.Bennett J. Selected correspondence of Descartes. Early Modern Philosophy. Cambridge, 2017. [Retrieved from: https://www.earlymoderntexts.com/assets/pdfs/descartes1619.pdf]
3.Descartes R. L'homme et un traitté de la formation du foetus: remarques de Louis de La Forge. Paris: Charles Angot, 1664. [Retrieved from: https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k574850]
4.Descartes R. L' Homme et la Formation du Foetus. Paris: Girard, 1677 [Retrieved from: https://reader.digitale-sammlungen.de/de/fs1/object/display/bsb10330773_00001.html]

1.Instituto de Neurologia Deolindo Couto – Instituto de Psiquiatria –Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ - Brazil.

Conflict of interests: None.

Correspondence: e-mail: eliasz@centroin.net.br.

Instruções para os autores

A Revista Brasileira de Neurologia (RBN) é órgão oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ e vinculada à Academia Brasileira de Neurologia-RJ/ ANERJ.

Tem como objetivo publicar artigos técnico-científicos na área das neurociências básicas e clínicas, oferecendo aos profissionais interessados material que possibilite seu aperfeiçoamento e/ou educação continuada.

Serão aceitos para análise os seguintes tipos de manuscritos:

- Artigos originais: Pesquisa clínica ou experimental;
- Artigos de revisão: Análises críticas sistemáticas sobre temas atuais, preferencialmente a convite dos editores;
- Opiniões, comunicações breves, relato de casos (fato inusitado ou relevante, ampliando o conhecimento ou sugerindo hipóteses para outros estudos); nota histórica;
- Imagens em neurologia: Imagens de aspectos ilustrativos na área de neurologia e afins.

Os textos devem ser preferencialmente em inglês, sendo também aceitos em português, devendo ser submetidos à verificação gramatical e ortográfica, de acordo com o idioma.

Os autores devem encaminhar, juntamente com o manuscrito, carta de autorização assinada por todos, transferindo os direitos de publicação do artigo, assegurando que ele é inédito e não está sendo avaliado por outro periódico.

Aceito para publicação, fica entendido que o trabalho torna-se propriedade permanente da RBN que reserva os direitos autorais do artigo publicado, permitindo, entretanto, sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação da fonte, mediante autorização prévia por escrito.

Os manuscritos serão analisados pela comissão editorial para verificação da adequação do tema ao periódico, encaminhados para revisão e, posteriormente, quando necessário, reenviados aos autores para as devidas modificações. O manuscrito poderá ser aceito ou recusado, decisão tomada pela comissão editorial e parecer dos revisores.

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

A RBN adota as normas editoriais do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (http://www.icmje.org/). Os autores devem submeter o original em Word fonte 12 (Arial ou Times New- Roman), espaço simples.

O texto deve conter, nesta ordem:

1. Apresentação (página de rosto):

a. Título sintético e preciso, com até 150 caracteres; incluir título abreviado até 30 caracteres;

b. Autor: nome e sobrenome, este como desejado para indexação;

c. Informações complementares: nome da instituição em que foi feito o estudo, cidade e país; grau e cargo do autor; declaração de conflito de interesses; financiadora; endereço eletrônico do autor correspondente.

2. Resumo e Abstract:

a. Artigos originais, de revisão, nota histórica e relato de caso: Até 250 palavras, contendo informação estruturada quanto a: Fundamento, objetivos, métodos, resultados, conclusão; palavras-chave e keywords: De acordo com os Descritores de Ciências da Saúde (http:// decs.bvs.br/);

b. Outras modalidades: sem resumo ou abstract, assim como sem palavras-chave e keywords.

3. Texto:

a. Artigos originais: até 3.000 palavras, sem contar as referências, contendo: Introdução e objetivo; métodos (sujeitos e procedimentos), referência explícita quanto ao cumprimento das normas éticas aplicáveis, incluindo o nome da comissão de ética que aprovou o estudo e a obtenção do Consentimento Informado assinado; resultados; discussão; conclusão; agradecimentos; referências (até 40). Evitar repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações;

b. Artigos de revisão: até 5.000 palavras, sem contar as referências, contendo análise de dados de outros autores ou metanálise, avaliação crítica dos dados da literatura e considerações baseadas em sua experiência pessoal, outras informações semelhantes ao item anterior, referências (até 100);

c. Nota histórica: até 2.000 palavras e até 20 referências;

d. Relato de caso: até 1.000 palavras e até 15 referências;

e. Imagens em neurologia: até 150 palavras, com resumo dos dados pertinentes e comentários sobre as imagens, referências (até 5).

4. Tabelas:

a. Artigos originais e de revisão: Até cinco, apresentadas em páginas separadas, constando: número de ordem, título e legenda;

b. Nota histórica: Até duas, com formato semelhante ao dos artigos.

c. Relato de caso: Uma, com formato semelhante ao dos artigos.

5. Ilustrações:

a. Artigos originais e de revisão: até seis gráficos e/ou fotos (excepcionalmente mais, a critério dos editores), de qualidade adequada para impressão, com legendas em páginas separadas;

b. Nota histórica: Até duas, com formato semelhante ao descrito para os artigos;

c. Relato de Caso: Até duas;

d. Imagens em neurologia: Até quatro, em uma única página.

Obs.: Todas as figuras devem ser submetidas em formato JPG ou TIFF (300 dpi) . Reproduções de ilustrações publicadas – informar sobre a autorização do detentor do direito, e caso se encontre em domínio público, citar a fonte.

Obs.: O local de inserção de tabelas e figuras deve ser assinalado no texto.

6. Referências:

Seguir o estilo Vancouver baseado no NLM http:// www.nlm.nih.gov/ bsd/ uniform_requirements.html; as referências devem ser ordenadas de acordo com sua citação no texto (preferencialmente); incluir todos os autores quando até cinco; quando seis ou mais, listar os três primeiros seguidos de "et al.".

RESPONSABILIDADES

Autores: Estudos envolvendo seres humanos devem conter menção da aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa e o número desta, e da obtenção de assinatura de Consentimento Informado pelo participante ou responsável legal. Os estudos conduzidos com animais experimentais deverão também conter aprovação ética adequada. Os autores assumem plena responsabilidade intelectual e legal pelo conteúdo do artigo, incluindo texto, tabelas e figuras. O consentimento do participante (ou responsável legal) para a elaboração do "relato de caso" é essencial e deve ser obtida PREVIAMENTE à publicação ou divulgação, por meio de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), acompanhado do termo de assentimento quando necessário.

LISTA DE VERIFICAÇÕES DE SUBMISSÃO

Esta lista pode ser usada para realizar uma verificação final do seu manuscrito antes de submetê-lo à Revista Brasileira de Neurologia.

1- Títulos em português, inglês e curto;

2- Autores e filiação;

3- Assinatura com a cessão de direitos sobre a publicação à Revista Brasileira de Neurologia, associada à declaração de conflito de interesses e financiamento;

4- Autor designado como correspondente, com detalhes de contato, máxime o seu e-mail:

5- Resumo com palavras-chave e abstract com key-words;

6- Todas as citações de figura e tabela no texto correspondem aos arquivos fornecidos;

7- Indispensável revisão 'ortográfico' e 'gramatical'.

8- Todas as referências mencionadas na lista de referências são citadas no texto e vice-versa

9- Obtida permissão para uso de material protegido por direitos autorais de outras fontes (incluindo a Internet).

10- Cuidados especiais referentes a estudos envolvendo seres humanos (vide RESPONSABILIDADES)..

Os manuscritos devem ser enviados em forma eletrônica para RBN: http:// https://revistas.ufrj.br/index.php/rbn