REVISTA BRASILEIRA DE

# NEUROLOGIA

Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto

JAN/FEV/MAR - 2022

Vol. 58 N°1


ABN-RJ
ANERJ
ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA
REGIONAL RIO DE JANEIRO

UFRJ
UNIVERSIDADE FEDERAL
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

REVISTA BRASILEIRA DE
# NEUROLOGIA
Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto



**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

O presente número, primeiro do ano 2022, contém seis artigos. Os autores são de diversas regiões do país e do exterior, apresentando os mais diversos temas, como segue.

- *Comparação entre os Domínios da Função Cognitiva e a Capacidade Funcional de Centenários* de Mazo e coautores, onde é comparado o desempenho cognitivo e funcional dessa classe especial de idosos, os raros centenários.
- *Neurological Impacts of Covid-19 and Worldwide Scientific Production about the Subject: A Bibliometric Analysis* de Pereira e coautores, mostrando o impacto nas publicações de artigos científicos sobre a epidemia que está assolando o mundo.
- *Aspectos anatômicos, fisiopatológicos e clínicos da Síndrome de Horner: um guia ilustrado* de Mazza e Oliveira, apresentando bem ilustrado artigo sobre o tema.
- *Lesão Medular por Traumatismo Raquimedular e Malformação de Chiari tipo I:* Uma Comparação de Características Clínicas de Galvão e coautores, que comparam as características dessas condições e sua importância no planejamento da reabilitação.
- *Periodic limb movements during sleep vs seizures and epileptiform discharges: some supposedly shared pathomechanisms* de Najar e Gomes, onde esclarecem os mecanismos fisiopatológicos dessas condições.
- *The arterial circle described by Willis, and the contribution of his successors* de Engelhardt e Levy, onde são revisados os trabalhos que resultaram no conhecimento dessa estrutura arterial, em termos anatômicos e de nomenclatura.

Os Editores e a Direção agradecem a todos os autores e revisores que vem prestigiando a Revista Brasileira de Neurologia, órgão oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ, em parceria com a Academia Brasileira de Neurologia-RJ (ANERJ).

Editores

# Comparação entre os Domínios da Função Cognitiva e a Capacidade Funcional de Centenários

## Relationship between the Domains of Cognitive Function and Functional Capacity in Centenarians

Giovana Zarpellon Mazo[1] , Bruna da Silva Vieira Capanema[2] , Priscila Rodrigues Gil[3] , Raquel Ester Lima da Silva[4] , Felipe Fank[5] , Pedro Silvelo Franco[6]

**ABSTRACT**

**Objective:** To verify the relationship between the domains of cognitive function and functional capacity for basic activities of daily living in centenarians.
**Methods:** This is a descriptive study with 66 elderly aged 100 years or more, 45 females and 21 males, mean age 102.14 ± 2.71 years, residents in Greater Florianópolis/SC. The domains of cognitive function (Mini Mental State Examination - MMSE) and functional capacity (Katz scale) of the centenarians were evaluated. The data were treated by Kruskal-Wallis and Bonferroni post hoc, with a 5% significance level.
**Results:** There was significant difference between MF and Mf centenarians in all domains of MMSE: temporal orientation (p<0.001), spatial orientation (p<0.002), immediate memory (p<0.001), attention and calculation (p<0.013), memory and recall (p<0.012) and language (p<0.001) and, Mf (More Functional) and with FI (Less Functional) in the domains of MMSE immediate memory (p<0.004) and language (p<0.004).
**Conclusion:** the domains of cognitive function are related to functional capacity, that is, centenarians who have good functionality have good cognitive function, with respect to temporal and spatial orientation, memory, calculation, evocation and language.

**Keywords:** Aged, centenarians, activities of daily living, function, cognition

**RESUMO**

**Objetivo:** Comparar os domínios da função cognitiva com a capacidade funcional para as atividades básicas de vida diária de centenários.
**Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo com 66 idosos com 100 anos ou mais de idade, 45 do sexo feminino e 21 do masculino, com média de idade 102,14 ± 2,71 anos, residentes na Grande Florianópolis/SC. Foram avaliados os domínios da função cognitiva (Mini Exame do Estado Mental- MEEM) e a capacidade funcional (escala de Katz) dos centenários. Os dados foram tratados por meio do Kruskal-Wallis e o post hoc de Bonferroni, com nível de significância de 5%. Também analisou-se com o modelo de regressão multinominal, com intervalo de confiança de 95%.
**Resultados:** Houve diferença significativa entre os centenários MF (Mais Funcional) e Mf (Menos Funcional) em todos os domínios do MEEM: orientação temporal (p<0,001), orientação espacial (p<0,002), memória imediata (p<0,001), atenção e cálculo (p<0,013), memória e evocação (p<0,012) e linguagem (p<0,001) e, os Mf e com FI nos domínios do MEEM memória imediata (p<0,004) e linguagem (p<0,004).
**Conclusão:** Os domínios da função cognitiva estão relacionados à capacidade funcional, ou seja, centenários que apresentam uma boa funcionalidade nas atividades da vida diária básica, possuem uma boa função cognitiva, no que diz respeito a orientação temporal e espacial, memória, cálculo, evocação e linguagem.

**Palavras-chave:** Idosos, centenários, atividades de vida diária, funcionalidade, cognição

[1] Doutora em Ciências do Esporte, Professora de Educação Física, Departamento de Educação Física Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil;
[2] Doutoranda em Ciências da Saúde e do Esporte, Departamento de Educação Física, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil;
[3] Mestranda em Ciências da Saúde e do Esporte, Departamento de Educação Física, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil;
[4] Doutoranda em Atividade Física e Saúde, Departamento de Educação Física, Universidade do Porto- Portugal;
[5] Doutorando em Ciências da Saúde e do Esporte, Departamento de Educação Física, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil;
[6] Doutorando em Ciências da Saúde e do Esporte, Departamento de Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

**Autor correspondente:** Pedro Silvelo Franco
**E-mail:** pedsilfra@gmail.com
**Declaração de conflito de interesses:** Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses em relação ao presente artigo
**Declaração de financiamento:** A bolsa de produtividade Pq do CNPq. Ao Conselho de Nacional de Desenvolvimento Tecnológico CNPq.
Apoio do Centro de Investigação em atividades física e saúde- CIAFEL, Portugal e ao Projeto Santander Universidades do Banco Santander Totta.

## INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a expectativa de vida no mundo aumentou e o número de idosos com 100 anos ou mais, conhecidos como centenários, cresceu, de 95 mil para 451 mil, entre 1990 e 2015 e, estima-se que, para 2050, serão 3.676 milhões[1].

Com o aumento da idade e a mortalidade reduzida, haverá um crescimento no número de idosos com disfunções sistêmicas, capacidade funcional diminuída, doenças crônicas e comprometimento na saúde mental[2, 3].

A função cognitiva dos centenários é uma área de interesse de investigação, mas varia de acordo com o método de avaliação utilizado[4]. É considerada um dos parâmetros difíceis de estudar, visto que os centenários com baixos valores cognitivos, não se encontram aptos para serem avaliados nesta componente[5]. Esta função basicamente é constituída por um conjunto de funções corticais, formadas pela memória, função executiva, linguagem, praxia, gnosia e função visuoespacial e é de extrema importância ao idoso, pois permite compreender e resolver os problemas do cotidiano[6].

Outro aspecto importante a ser pesquisado é a capacidade funcional, que é acompanhada por um processo gradativo de perda com o avançar da idade[7]. O idoso é considerado saudável quando é capaz de realizar suas atividades básicas de vida diária (AVDs) de forma independente e autônoma[8, 9], mantendo suas aptidões físicas e cognitivas[9]. As AVDs referem-se aquelas com a finalidade de ter a capacidade de cuidar de si próprio, sendo muito importante, principalmente para os idosos mais longevos, como os centenários[5]. Estudo de Jopp et al.[5] verificou que a capacidade funcional de centenários americanos foi elevada para desempenhar as AVDs e mais limitada para as atividades instrumentais da vida diária (como exemplos: fazer refeições, limpezas domésticas etc.).

Segundo de Zeng et al.[2] as funções cognitivas e a capacidade funcional são fatores preditores de sobrevivência em centenários. Assim, questiona-se a relação entre os domínios das funções cognitivas e a capacidade funcional para realizar as AVDs. Também, investigar os centenários permite, aprofundar o conhecimento sobre o processo de envelhecimento e as funções cognitivas e a capacidade funcional, que tendem a diminuir em idades mais avançadas, mesmo na ausência de demência[4, 5]. Assim, este estudo tem como objetivo verificar a relação entre os domínios da função cognitiva com a capacidade funcional para as atividades básicas de vida diária de centenários.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo e aspectos éticos

O presente estudo é caracterizado como transversal descritivo analítico. A pesquisa faz parte do Projeto SC 100: Estudo Multidimensional dos Centenários de Santa Catarina (Projeto SC100), desenvolvido no Laboratório de Gerontologia (LAGER) do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), e aprovado pelo Comitê de Ética Envolvendo Seres Humanos (CEPSH) desta instituição, nº 1.468.034/2014, sob o CAAE 21417713.9.0000.0118. A pesquisa cumpre com as exigências do Conselho Nacional de saúde sob a resolução 466/2012. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo centenário ou por seu familiar/cuidador principal.

### População e amostra

A população foi composta por 90 centenários da mesorregião da Grande Florianópolis, SC, Brasil, conforme o censo demográfico de 2010, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brazilian Institute of Geography and Statistics, 2010). Para localizar esses indivíduos foi efetuado um levantamento junto às secretarias municipais de saúde, grupos de convivência e instituições de longa permanência para idosos, situadas nos 21 municípios desta mesorregião. Realizou-se o cálculo amostral de 95% e com a margem de erro de 5%, desta forma chegou-se uma amostra de 74 idosos. No entanto, para este estudo foi utilizado a amostra de 66 centenários sendo 45 do sexo feminino e 21 do masculino, considerado 73,3% composta pela população do estudo.

A amostragem do estudo foi intencional, com os seguintes critérios de inclusão: ter idade comprovada de 100 anos ou mais, ter respondido, com ou sem auxílio do cuidador principal, as questões do Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso Centenário - PAMIC[10]. Dentre os critérios de exclusão, aqueles idosos que não responderam e/ou deixaram em branco alguma avaliação, foram excluídos das análises.

### Instrumento

O instrumento de coleta de dados utilizado foi o Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso Centenário- PAMIC[10], que segue as recomendações do Manual do Entrevistador: Aplicação e Análise do Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso Centenário[11], os quais foram desenvolvidos para o projeto SC100 do LAGER/CEFID/UDESC. O PAMIC é composto por diferentes instrumentos que foram traduzidos, modificados e validados para o Brasil, distribuídos em 16 Blocos e composto por 217 questões.

Para o presente estudo foram utilizados alguns blocos e questões do PAMIC, de acordo com os seus objetivos. Para caracterizar a amostra deste estudo foram utilizados os seguintes blocos e questões: Bloco 1- Identificação do Idoso (Questões 3 e 4): dados sobre idade e sexo; Bloco 4- Informações Sociodemográficas do Idoso (Questões 47, 50 e 51): dados sobre estado civil, escolaridade e se possui cuidador; Bloco 7- Condições de saúde e hábitos de vida do idoso (Questões da 86 a 108): dados sobre doenças relatadas e queda no último ano. Para identificar a orelha que o idoso ouve melhor para direcionar as perguntas da pesquisa foi aplicada a questão 11 (qual o ouvido que o senhor(a) escuta melhor?) do Bloco 2- Avaliação Auditiva.

Para avaliar a função cognitiva e seus domínios dos centenários foi aplicado às questões (12 a 46) do Bloco 3- Saúde Mental do Idoso, referentes ao Mini Exame do Estado Mental –MEEM, versão brasileira modificada[12]. O MEEM apresenta os seguintes domínios e pontuações máximas: orientação temporal (5 pontos) orientação espacial (5 pontos), memória imediata (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória de evocação (3 pontos) e linguagem (9 pontos)[12]. Para o presente estudo foi calculada a média total de cada domínio.

Para avaliar a capacidade funcional dos centenários para realização das atividades da vida diária (AVDs) foi aplicado às questões (129 a 134) do Bloco 8- Avaliação da Capacidade Funcional do Idoso, referente a Escala de Katz adaptada transculturalmente para o Brasil[13]. Para o presente estudo, as funções para as AVDs- tomar banho, vestir-se, ir ao vaso sanitário, transferir-se, manter-se continente e alimentar-se (Índex de Katz) foram classificadas de acordo com Katz e Akpom[14], e a classificação da capacidade funcional[15].(Quadro 1)

**Quadro 1.** Classificação das funções da capacidade funcional (Escala de Katz).

| Index de Katz ᵃ | Tipo de classificação para as funções das AVDs |
|---|---|
| A | Independente para todas as atividades; |
| B | Independente para todas as atividades menos uma; |
| C | Independente para todas as atividades menos banho e mais uma adicional; |
| D | Independente para todas as atividades menos banho, vestir-se e mais uma adicional; |
| E | Independente para todas as atividades, menos banho, vestir-se, ir ao banheiro e mais uma adicional. |
| F | Independente para todas as atividades, menos banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferência e mais uma adicional. |
| G | Dependente para todas as atividades; |
| **Itens ᵇ** | **Classificação da capacidade funcional** |
| A e B | Mais Funcionais (MF) |
| C, D e E | Funcionalidade Intermediária (FI) |
| F e G | Menos Funcional (Mf) |

AVDs= atividades da vida diária.
Fontes: a= (Katz e Akpom, 1976); b= (Rubenstein et al., 1984).

**Procedimentos de coleta**

Anterior à coleta foi realizado treinamento para capacitar os entrevistadores, conforme recomendações do Manual do Entrevistador: Aplicação e Análise do Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso Centenário[11]. Após, foi realizado contato telefônico com o responsável e/ou centenário, e feito o convite para participação da pesquisa. Com o aceite, foi agendado uma data para início da coleta. Anterior a coleta foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE pelo centenário ou seu cuidador principal, posteriormente foi identificado o ouvido que o centenário melhor escutava (Bloco 2- Avaliação Auditiva: questão 1) para direcionar as perguntas e aplicar o MEEM (Bloco 3- Saúde Mental do Idoso: questões da 12 a 46). As outras questões referentes aos blocos do PAMIC (Bloco 1: questões 3 e 4; Bloco 4: questões 47, 50 e 51; Bloco 7: questões da 86 a 108; Bloco 8: questões da 129 a 134) foram aplicadas em forma de entrevista, principalmente com o cuidador principal, para evitar que o idoso ficasse cansado. A coleta de dados ocorreu no período de março de 2015 a março de 2017.

**Análise dos dados**

Os dados foram organizados no programa *Excel*® para *Windows* e analisados no IBM SPSS Statistics versão 20.0. Foi realizada a análise descritiva, com medidas de posição e dispersão (variáveis numéricas), frequência absoluta e relativa (variáveis categóricas). Para verificar a normalidade dos dados utilizou-se o Teste de Kolmogorov-Smirnov. Utilizou-se o teste Kruskal-Wallis com post hoc de Bonferroni para comparar as médias entre os domínios do MEEM e a classificação da capacidade funcional. Para verificar a associação entre a capacidade funcional e os domínios da função cognitiva, foi realizada a regressão logística multinominal. A categoria de referência da variável dependente (capacidade funcional) foi "menos funcional". Foram calculadas a razão de chances (OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%). O modelo ajustado foi controlado pela variável escolaridade. Utilizou-se um nível de significância de 5%.

# RESULTADOS

Participaram do estudo 66 centenários, 45 do sexo feminino e 21 do masculino, com média de idade de 102,14 ± 2,71 anos. Verifica-se, na tabela 1, que a maioria dos centenários é viúvo (78,7%), possui cuidador (95,4%) e tem dificuldade auditiva (69,2%). Quanto à escolaridade, 42,4% é analfabeto e 31,8% tem menos de 4 anos de estudo. As doenças mais presentes foram a hipertensão (35,5%), osteoporose (23,6%) e cardiovasculares (18,4%).

**Tabela 1.** Caracterização dos participantes do estudo.

| Variáveis | f | % | Variáveis | f | % |
|---|---|---|---|---|---|
| **Estado Civil** | | | **Quedas** | | |
| Solteiro | 8 | 12,1 | Sim | 13 | 20 |
| Casado | 5 | 9,2 | Não | 53 | 80 |
| Viúvo | 52 | 78,7 | | | |
| | | | | | |
| **Escolaridade (anos)** | | | **Classificação da Capacidade Funcional** | | |
| Analfabeto | 28 | 42,4 | MF | 24 | 36,5 |
| 1 - 4 | 21 | 31,8 | FI | 19 | 28,7 |
| 5 - 8 | 5 | 7,5 | Mf | 23 | 34,8 |
| > 9 | 12 | 18,2 | | | |
| | | | | | |
| **Possui cuidador** | | | **Com Declínio Cognitivo** | | |
| Sim | 63 | 95,4 | MF | 14 | 21,2 |
| Não | 3 | 4,6 | FI | 16 | 24,2 |
| | | | Mf | 21 | 31,8 |
| **Doenças** | | | Total | 51 | 77,2 |
| Hipertensão | 27 | 35,5 | | | |
| Osteoporose | 18 | 23,6 | **Sem Declínio Cognitivo** | | |
| Cardiovasculares | 14 | 18,4 | MF | 10 | 15,1 |
| Depressão | 10 | 13,1 | FI | 3 | 4,5 |
| Diabetes | 7 | 9,2 | Mf | 2 | 3,2 |
| | | | Total | 15 | 22,8 |
| **Dificuldades auditivas** | | | | | |
| Sim | 45 | 69,2 | | | |
| Não | 21 | 30,8 | | | |

Em relação a classificação da capacidade funcional dos centenários, 36,5% foram classificados como “Mais Funcional” (MF), 34,8% com “Funcionalidade Intermediária” (FI) e 28,7% “Menos Funcional” (Mf).

Os centenários MF obtiveram maior pontuação em todos os domínios da função cognitiva (MEEM): orientação temporal (média=2,88; DP=1,98), orientação espacial (média=3,46; DP=1,85), memória imediata (média=2,29; DP=1,26), atenção e cálculo (média=1,88; DP=2,13), memória e evocação (média=0,92; DP=1,24) e linguagem (média=5,92; DP=2,79), quando comparados com os FI e Mf.

No presente estudo, 77,2% (51) centenários apresentaram déficit cognitivo. Os Mf obtiveram a menor pontuação de acordo com o ponto de corte para idosos longevos (KAHLE-WROBLESKI et al. (2007), com 31,8% (21) centenários. Nos idosos sem declínio cognitivo, os idosos com maior pontuação foram os MF, com 15,1% (10) centenários.

**Tabela 2.** Comparação entre os domínios da função cognitiva e a classificação da capacidade funcional de centenários (n=66).

| Função cognitiva | Classificação da Capacidade Funcional | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Mais Funcional Mediana (DP) (n=24) | Funcionalidade Intermediária Mediana (DP) (n=19) | Menos Funcional Mediana (DP) (n=23) | p-valor |
| Orientação Temporal$^{H, B}$ | 4,00 (1,98)$^{\#}$ | 1,00 (1,76) | 0,00 (1,10)$^{\#}$ | <0,001 |
| Orientação Espacial$^{H, B}$ | 4,00 (1,85)$^{\#}$ | 2,00 (1,66) | 0,00 (1,97)$^{\#}$ | 0,005 |
| Memória Imediata$^{H, B}$ | 3,00 (1,26)$^{\#}$ | 3,00 (1,26)$^{*}$ | 0,00 (1,25)$^{*,\#}$ | <0,001 |
| Atenção e Cálculo$^{H, B}$ | 0,50 (2,13)$^{\#}$ | 0,00 (1,37) | 0,00 (1,30)$^{\#}$ | 0,019 |
| Memória e Evocação$^{H, B}$ | 0,00 (1,24)$^{\#}$ | 0,00 (1,04) | 0,00 (0,28)$^{\#}$ | 0,014 |
| Linguagem$^{H, B}$ | 6,00 (2,79)$^{\#}$ | 5,00 (2,49)$^{*}$ | 2,00 (2,49)$^{*,\#}$ | <0,001 |

MF= Mais Funcionais; FI= Funcionalidade Intermediária; Mf= Menos Funcionais; DP = Desvio padrão; H= Teste de Kruskal-Wallis; B= Teste de Bonferroni; # = diferença significativa do grupo MF com Mf; * = diferença significativa dos grupos FI e Mf.

Verifica-se, na Tabela 2, diferença significativa entre entre os domínios do MEEM e as classificações da capacidade funcional. Entre a classificação MF e Mf houve diferença significativa em todos os domínios do MEEM: orientação temporal (p<0,001), orientação espacial (p<0,002), memória imediata (p<0,001), atenção e cálculo (p<0,013), memória e evocação (p<0,012) e linguagem (p<0,001). Entre a classificação Mf com a FI houve diferença significativa nos domínios memória imediata (p<0,004) e linguagem (p<0,004) do MEEM.

**Tabela 3.** Associação entre a capacidade funcional (mais funcional) e os domínios da função cognitiva.

| | OR Bruta | | OR Ajustada | |
|---|---|---|---|---|
| | Mais funcional OR (IC95%) | Intermediário OR (IC95%) | Mais funcional OR (IC95%) | Intermediário OR (IC95%) |
| Orientação Temporal | 2,22 (1,43-3,44) € | 1,66 (1,08-2,56) | 2,24 (1,43-3,50)€ | 1,67 (1,07-2,61) |
| Orientação Espacial | 1,73 (1,22-2,43) | 1,22 (0,88-1,70) | 1,95 (1,32-2,87)€ | 1,35 (0,95-1,95) |
| Memória Imediata | 2,37 (1,46-3,85)€ | 2,04 (1,25-3,32) | 3,33 (1,71-6,48)€ | 2,94 (1,50-5,77) € |
| Atenção e Cálculo | 1,73 (1,12-2,67) | 1,30 (0,81-2,09) | 2,18 (1,28-3,72) € | 1,57 (0,91-2,72) |
| Memória e Evocação | 4,74 (1,25-17,97) | 4,11 (1,07-15,80) | 6,96 (1,67-30,9)€ | 6,06 (1,37-27,2) |
| Linguagem | 1,56 (1,22-2,00)€ | 1,43 (1,12- 1,83) | 1,18 (1,45-3,27)€ | 1,99 (1,33-2,98)€ |
| Sômatório MEEN | 1,19 (1,09-1,30) € | 1,12 (1,03-1,22) | 1,27 (1,13-1,44)€ | 1,20 (1,06-1,35)€ |

MEEN= Mini Exame do Estado Mental; OR = Odds Ratio; IC95% = Intervalo de confiança de 95%; € = p<0,001.

A tabela 3 apresenta a associação entre a capacidade funcional e os domínios do MEEM. Na análise bruta, ser “mais funcional” se associou a todos os domínios da função cognitiva, bem como ao somatório do MEEM. A CF intermediária se associou à orientação temporal, memória imediata, memória e evocação, linguagem e ao somatório do MEEM. Já na análise ajustada, todos os domínios da função cognitiva apresentaram uma associação com a capacidade funcional. A cada aumento em um ponto na escala da orientação temporal, os centenários apresentam 2,24 vezes (IC95%:1,43-3,50) mais chance de ser mais funcionais em comparação aos menos funcionais, independentemente da sua escolaridade. O mesmo foi verificado para a orientação espacial (OR=1,95; IC95%: 1,32-2,87), memória imediata (OR=3,33; IC95%:1,71-6,48), atenção e cálculo (OR=2,18; IC95%:1,28-3,72), memória e evocação (OR=6,96; IC95%:1,67-30,90), linguagem (OR=1,18; IC95%:1,45-3,27) e somatório do MEEM (OR=1,27; IC95%:1,13-1,44).

O modelo ajustado também mostrou que o aumento em um ponto na escala da orientação temporal aumenta em 67% (IC95%:1,07-2,61) a chance de o centenário ter um CF intermediária em relação aos idosos menos funcionais. Além disso, a cada ponto a mais nas escalas da memória imediata, memória e evocação, linguagem e do somatório do MEEM, há um aumento de 2,94 vezes (IC95%:1,50-5,77), 6,06 vezes (IC95%:1,37-27,21), 1,99 vezes (IC95%:1,33-2,98) e 1,20 vezes (IC95%:1,06-1,35), respectivamente, na chance de os centenários terem CF intermediária em comparação aos idosos menos funcionais, independentemente da escolaridade.

## DISCUSSÃO

Os resultados do estudo indicam relação significativa entre todos os domínios do MEEM com os centenários classificados como “mais funcionais-MF” e “menos funcionais-Mf” e entre os domínios do MEEM “memória imediata” e “linguagem” com os idosos Mf e “Funcionalidade Intermediária- FI”. Também verificou-se que os centenários MF obtiveram maior pontuação em todos os domínios do MEEM quando comparados com os idosos FI e Mf.

Pesquisa realizada com idosos institucionalizados e diagnosticados com Alzheimer, mostrou que a capacidade funcional pode auxiliar na redução de danos cognitivo[16], o que é confirmado em nossos resultados onde os centenários, mesmo não apresentando uma doença neurológica como o Alzheimer, demonstraram que um bom desempenho funcional tem associação com uma boa capacidade cognitiva quando comparados com indivíduos que possuem funcionalidade intermediária. Estas evidencias são consoantes com a presente pesquisa, pois as análises de regressão evidenciaram que a cada aumento em um ponto nos domínios do MEEM, os centenários apresentam maiores chance de ser mais funcionais em comparação aos menos funcionais, independentemente da sua escolaridade.

Ainda, na presente pesquisa os centenários com menores resultados no domínio cognitivo da orientação temporal demonstraram ser menos funcionais. É evidente a ligação existente entre a memória e a orientação temporal, visto que esta depende das experiências vividas e armazenadas na memória[17]. Logo, um declínio na capacidade da memória está diretamente relacionado com as principais dificuldades psicomotoras dos idosos, a nível de orientação temporal. Um estudo de coorte realizado em São Paulo com idosos acima de 65 anos, este domínio teve grande capacidade de predição para perceber a perda cognitiva, mostrando que os idosos que acertaram mais questões nesse domínio do MEEM, tem uma tendência a fazer mais tarefas executivas[18] presentes nas funções diárias e corroborando com nosso estudo.

Ademias, os resultados evidenciam que os centenários MF parecem ter melhor orientação espacial quando comparados com os idosos Mf. Durante o envelhecimento, existe uma perda progressiva da capacidade de orientação espacial, espaços grandes ou desconhecidos e da velocidade e flexibilidade de integração espacial, o que acaba afetando, até mesmo, a capacidade do idoso de se deslocar no ambiente[19]. Esse resultado pode ser explicado pela teoria a qual evidencia que a capacidade temporal depende da memória, ou seja, o cérebro tem o papel de antecipar futuros eventos durante o deslocamento[20]. Esse mesmo comportamento é presente em várias atividades motoras da vida diária[21]. A redução do trabalho motor diário pode comprometer o domínio da orientação espacial e o déficit de atenção, também, pode ser prejudicial nessa função cognitiva[22]. Quanto as habilidades cognitivas, a Orientação Espacial, é a capacidade de se localizar e deslocar a partir da elaboração de rotas considerando um espaço já conhecido, além de criar trajetos novos a partir da interação com o meio ambiente[23].

Estudos relatam que idosos com funções executivas intactas são capazes de reter informações na memória de curto prazo, que ao identificar certos padrões, retém informações simultaneamente ao conhecimento armazenado em sua memória de longo prazo para as codificar, ou seja, utilizam a memória imediata[22, 24]. No envelhecimento ocorre um declínio esperado da aptidão da memória imediata, especialmente quando é necessária a manipulação ativa de informações[25]. Por sua vez, as dificuldades da memória colocam limites na capacidade funcional e outras aptidões cognitivas complexas, prejudicando de forma importante a aprendizagem, o raciocínio, a recordação de novas informações, decisões imediatas, e restringindo, portanto, a autonomia do indivíduo[25], o que concorda com os dados encontrados na presente pesquisa, onde se obteve escores mais baixos no domínio memória imediata em centenários “Menos Funcionais”.

Pesquisa com centenários poloneses destaca que os idosos classificados com boa funcionalidade, demonstraram ter melhores desempenhos em atividades que exigiam atenção e cálculo e citam que os melhores preditores de sobrevida de idosos longevos são o desempenho cognitivo e funcional, além disso, a cognição alterada reflete em modificações na função cerebral, que consequentemente afetarão as funções fisiológicas do organismo, dentre elas, as tarefas cotidianas que exigirão atenção e cálculo[26].

A mobilidade na vida diária requer o desempenho simultâneo de tarefas cognitivas e motoras que, para pessoas idosas, exigem esforço adicional de atenção[27]. Em nosso estudo, os centenários que foram classificados com melhor funcionalidade (MF) apresentaram melhores pontuações no domínio atenção e cálculo. Isso se justifica, pois, a perda de atenção, que é natural no processo de envelhecimento, com o tempo, pode levar ao comprometimento da mobilidade funcional[28], já que esta função é importante na regulação da mobilidade[29].

A memória de evocação pode ser influenciada pelo o avanço da idade, e as alterações ficam bastante visíveis nos erros (reconhecimento) acometidos devido ao comprometimento dessa função[30], dentre seus componentes destaca-se a atenção, a qual é necessária para o processo de codificação das informações visuais, onde as funções executivas, também, tendem a diminuir por estarem relacionadas com a dificuldade de evocar informações visuais (cartas com dígitos e letras)[31]. Esses comprometimentos estão ligados à funcionalidade do idoso no dia a dia, como na realização de tarefas simples (tomar banho, vestir-se ou ir ao banheiro sozinho)[32], as quais necessitam das funções executivas da memória de evocação para serem cumpridas, e isso fica evidente no presente estudo, onde os centenários com FI e Mf apresentaram pontuação baixa para função cognitiva de memória de evocação.

Quanto ao domínio da linguagem do MEEM, verificou-se, na presente pesquisa, que os centenários Mf apresentaram diferença significativa com os MF e os FI. Estudo[31] evidenciou a influência da linguagem com o grau de funcionalidade de idosos com 60 anos ou mais de idade. Os autores verificaram a linguagem e o grau de dependência para as atividades instrumentais de vida diária (AIVDs), comparando os idosos que participavam das atividades com os que não participavam, com isso notou-se uma dependência parcial de 20% nas AIVDs e um déficit na linguagem de 6,7% dos idosos que não participavam do grupo. Além do que, o grupo com intervenção eram idosos 90% independentes.

Ainda, a linguagem está diretamente relacionada a consciência fonológica e ao léxico mental[33], sendo comum em distúrbios auditivos e fonológicos em idosos, e quando não identificados podem alterar resultados de avaliações cognitivas, em especial, habilidades linguísticas[34]. As habilidades do processamento da capacidade motora, envolve diversas estruturas anatômicas que vão desde o córtex cerebral ao músculo do órgão que realizará o movimento, e pode envolver outras habilidades como a Orientação Espacial, possibilitando a capacidade de realização de movimentos aprendidos[35].

A presente pesquisa possui limitações, devido a amostra reduzida da população centenária e o déficit auditivo dos centenários, no qual dificulta o diálogo entre o entrevistador e o idoso. Ainda, é válido destacar que utilizamos apenas o instrumento que avalia as AVDs básicas, isto é, o protocolo utilizado foi direcionado às particularidades do centenário, evitando ao máximo o cansaço do idoso durante as avaliações. Por se tratar de um estudo transversal com protocolo a seguir, os pesquisadores não puderam interferir nas respostas e nem fazer deduções. Em contrapartida, nota-se que um dos pontos fortes deste estudo é a sua originalidade, ao tratar dos domínios da função cognitiva e da capacidade funcional para as atividades básicas de vida diária de idosos muito longevos, como é o caso dos centenários.

## CONCLUSÃO

Ao comparar os domínios da função cognitiva com a capacidade funcional, os centenários que apresentam uma boa funcionalidade apresentaram dados significativos, no que diz respeito à orientação temporal e espacial, memória, cálculo, evocação e linguagem. A manutenção dessas habilidades é fundamental para que o idoso tenha independência nas atividades da vida diária básica à medida que envelhece. Estudos adicionais são necessários para complementar nossos resultados, visto que na literatura existem poucos estudos sobre esta temática em idosos muito longevos, como é o caso dos centenários.

**Agradecimentos**

A Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). Aos órgãos de fomento, CAPES e FAPESC. A todos os participantes do projeto "SC100: Estudo Multidimensional dos Centenários de Santa Catarina", incluindo os idosos, os cuidadores e os pesquisadores.

## REFERÊNCIAS

1. Nations U. Annual Population by Age Groups - Both Sexes. [Online].; 2017. [cited 2021 January 04. Disponível em: https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/
2. Zeng Y, Feng Q, Hesketh T, Christensen K, Vaupel JW. Survival, disabilities in activities of daily living, and physical and cognitive functioning among the oldest-old in China: a cohort study. Lancet. 2017;389(10079): 1619-1629.
3. Jaul E., Barron J.Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85 years old and over population. Frontiers in public health. 2017; 5 (335): 01-07.
4. Ailshire JÁ, Beltran-Sanches H, Crimmins EM. Becoming centenarians: disease and functioning trajectories of older US Adults as they survive to 100. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(2): 193-201.
5. Jopp DS, Park MKS, Lehrfeld J, Paggi ME. Physical, cognitive, social and mental health in near-centenarians and centenarians living in New York City: findings from the Fordham Centenarian Study. BMC Geriatr. 2016;16(1): 1-10.
6. Tonietto L, Wagner PG, Trentini CM, Sperb TM, Parente AMP. Interfaces entre funções executivas, linguagem e intencionalidade. Paidéia (Ribeirão Preto). 2011; 21: 247-255.
7. World Health Organization. W. S. World report on ageing and health. Geneva, [Online].; 2015. [cited 2022 January 04. Disponível em: https://www.who.int/ageing/publications/ world-report-2015/en/
8. Inoye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. J Am Geriatr Soc. 2007; 55(5): 780-791.
9. Cardoso JDC, Oliveira AD, Cunha CRT, Silva KM. Capacidade funcional de idosos residentes em zona urbana. Rev. Enferm. UFSM. 2019; 9(19): 01-14
10. Mazo GZ. Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso Centenário. Florianópolis: UDESC/CEFID/LAGER, [Online].; 2017a.[cited 2021 November 09. Disponível em: https://drive.google.com/ file/d/18O8sBJa_L8PCHa3OQzK 1uOW1Da95LMK3/view.
11. Mazo GZ.Manual do Entrevistador: Aplicação e Análise do Protocolo de Avaliação Multidimensional do Idoso Centenário. Florianópolis: UDESC/CEFID/LAGER, [Online].; 2017b.[cited 2021 November 09. Disponível em: https://drive.google.com/ file/d/1US53JWBOaSfQa0sLliqmHCwxbSO elq_V/view.

12. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3): 777-781.
13. Lino VT, Pereira SR, Camacho LA, Ribeiro Filho ST, Buksman S. Cross-cultural adaptation of the Independence in Activities of Daily Living Index (Katz Index). Cad Saude Publica. 2008; 24(1): 103-112.
14. Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. Int J Health Serv. 1976; 6(3): 493-508.
15. Rubenstein LZ, Wieland D, English P, Josephson K, Sayre JA, Abrass IB. The Sepulveda VA Geriatric Evaluation Unit: data on four-year outcomes and predictors of improved patient outcomes. J Am Geriatr Soc. 1984; 32(7): 503-512.
16. Sampaio A, Marques EA, Mota J, Carvalho J. Effects of a multicomponent exercise program in institutionalized elders with Alzheimer's disease. Dementia (London). 2019;18(2): 417-431.
17. Dos Santos SL, Soares JGO, Ravagni E, Costa MML, Fernandes MGM. Walking performance of elderly practitioners of psychomotricity. Rev Bras Enferm. 2014; 67(4): 617-622.
18. Poren-Clark et al. The Temporal Association Between Executive Function and Life-Space Mobility in Old Age. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018; 73(6): 835-839.
19. Taekema DG. et al. Temporal relationship between handgrip strength and cognitive performance in oldest old people. Age Ageing. 2012; 41(4): 506-512.
20. Baddeley A, Jarrold C, Vargha-Khadem F. Working memory and the hippocampus. J Cogn Neurosci. 2011; 23(12): 3855-3861.
21. Coutinho G, Drummond C, Oliveira-Souza R, Moll J, Tovar-Moll F, Mattos P. Immediate story recall in elderly individuals with memory complaints: how much does it contribute to memory assessment? Int Psychogeriatr. 2015; 27(10): 1679-1686.
22. Morinoto SS, Alexopoulos GS. Cognitive deficits in geriatric depression: clinical correlates and implications for current and future treatment. Psychiatr Clin North Am. 2013; 36(4): 517-531.
23. Da Costa Sobrinho P, De Souza GG, De Macedo JOR, Aniceto RR, Oliveira LS. Capacidade funcional, nível de atividade física e risco de quedas de idosas participantes de um centro de convivência no interior da Paraíba. RBPFEX-Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício. 2017; 11(68): 588-595.
24. Sun M, Lanctot K, Herrmann N, Gallagher D. Exercise for Cognitive Symptoms in Depression: A Systematic Review of Interventional Studies. Can J Psychiatry. 2018; 63(2): 115-128.
25. Bhattacharya SE, Shumsky JS, Waterhouse BD. Attention enhancing effects of methylphenidate are age-dependent. Exp Gerontol. 2015; 61: 1-7.
26. Montero-Odasso et al. Quantitative gait analysis under dual-task in older people with mild cognitive impairment: a reliability study. J Neuroeng Rehabil. 2009; 6(1): 01-06.
27. Sanches-Cubillo I. et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. J Int Neuropsychol Soc. 2009; 15(3): 438-450.
28. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Ver. 2014; 15: 28-43.
29. Paiva SCE, Viapiana VF, Cardoso CO, Fonseca RP. Bells Test: Are there differences in performance between adult groups aged 40-59 and 60-75? Dement Neuropsychol. 2017; 11(1): p. 40-47.
30. Lugtmeijer S, De Haan EHF, Kessels RPC. A comparison of visual working memory and episodic memory performance in younger and older adults. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2019; 26(3): 387-406.
31. Albuquerque AG, De Oliveira SM, Silva VL, Do Nascimento CB. Capacidade funcional e linguagem de idosos não-participantes e participantes de grupos de intervenção multidisciplinar na atenção primária à saúde. Revista CEFAC. 2012; 14(5): 952-962.
32. Wong CEI, Branco L, Cotrena C. Memória episódica visual no envelhecimento: estudo comparativo entre jovens e idosos. Neuropsicologia Latinoamericana. 2015; 7: p. 47-56.
33. Silva C, Capellini S. Desempenho cognitivo-linguístico de escolares com distúrbio de aprendizagem. Psicol. Estud. 2011; 16:131-137.
34. Brandão L, Parente MAMP. Os estudos de linguagem do idoso neste último século. Estud. interdiscip. Envelhec. 2001; 3: 37-53.
35. Andrade A, Lufit CB, Rolim, MKSB. O desenvolvimento motor, a maturação das áreas corticais e atenção na aprendizagem motora. educacion fisica y desportes. 2004; 10(78):1-14.

# Neurological Impacts of Covid-19 and Worldwide Scientific Production about the Subject: A Bibliometric Analysis

## Impactos Neurológicos da Covid-19 e Produção Científica Mundial sobre a Temática: Uma Análise Bibliométrica

Brenda Chayná do Nascimento Pereira[1], Lilian Maramaldo Oliveira[1], Alice Cristine Cortez Barros Santos[1], Hitesh Babani[2], Marjorie Bindá Leite[2], Julia Augusta Guimarães Dourado[3], Dalva Mendes de Queiroz Carneiro Leão[4], Francisco das Chagas Ferreira de Melo Júnior[5], Adilson JM de Oliveira[6]

**ABSTRACT**

**Introduction:** The novel Coronavirus (COVID-19) was first reported by officials in Wuhan City, in December 2019. It has rapidly spread with confirmed cases in almost every country across the world and has caused a global public health crisis.[1] The epidemiological update of the World Health Organization on 9th March 2021 showed that over 2.7 million new cases were reported. In this article, a biblometrical analysis of trending topics and what is being researched regarding COVID-19 and its neurological involvement is done.
**Methods:** This research was conducted on the Web of Science Core Collection (WoS). For research in WoS, keywords in English were used, according to DeCS - Descriptors in Health Sciences. The search strategy with Boolean operators was: TS = (SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND TS=(Neurologic Findings OR Neurology OR Neurologic Manifestations).
**Results:** In total, 392 scientific productions were identified and included in this bibliometric analysis. The studies were published in the period between March 2020 and March 2021, with records prevalent in the themes of clinical neurology (n=234) and neurosciences (n=134), as well as several other areas. The thirty studies collected a total of 3395 citations, with variations from 1433 to 26 and average of 113 citations per study. All were published in 2020, with bigger prevalence in July (nine articles) and June (six articles).
**Conclusion:** It is expected that this bibliometric survey will serve as a manner of presenting the main topics of study within neurology before COVID-19, in addition providing guidance for future research.

**Keywords:** SARS-CoV-2. COVID-19. Neurologic Findings. Neurology. Neurologic Manifestations.

**RESUMO**

**Introdução:** O novo Coronavírus (COVID-19) foi relatado pela primeira vez por autoridades na cidade de Wuhan, em dezembro de 2019. Ele se espalhou rapidamente com casos confirmados em quase todos os países do mundo e causou uma crise global de saúde pública. A atualização epidemiológica da Organização Mundial da Saúde em 9 de março de 2021 mostrou que mais de 2,7 milhões de novos casos foram relatados. Neste artigo, é feita uma análise biblométrica dos trending topics e do que está sendo pesquisado sobre o COVID-19 e seu envolvimento neurológico.
**Métodos:** Esta pesquisa foi realizada na Web of Science Core Collection (WoS). Para a pesquisa na WoS, foram utilizadas palavras-chave em inglês, conforme DeCS - Descritores em Ciências da Saúde. A estratégia de busca com operadores booleanos foi: TS = (SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND TS= (Neurologic Findings OR Neurology OR Neurologic Manifestations).
**Resultados:** No total, 392 produções científicas foram identificadas e incluídas nesta análise bibliométrica. Os estudos foram publicados no período entre março de 2020 e março de 2021, com registros prevalentes nos temas de neurologia clínica (n=234) e neurociências (n=134), além de diversas outras áreas. Os trinta estudos coletaram um total de 3.395 citações, com variações de 1.433 a 26 e média de 113 citações por estudo. Todos foram publicados em 2020, com maior prevalência em julho (nove artigos) e junho (seis artigos).
**Conclusão:** Espera-se que este levantamento bibliométrico sirva como forma de apresentar os principais tópicos de estudo dentro da neurologia antes da COVID-19, além de fornecer orientações para pesquisas futuras.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2. COVID-19. Achados Neurológicos. Neurologia. Manifestação Neurológica.

[1] Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil.
[2] Centro Universitario Fametro, Manaus, Brazil.
[3] Universitatea “Ovidius” din Constanța, Constanta, Romania.
[4] Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil.
[5] Universidade Estadual do Piauí, UESPI, Piauí, Brazil.
[6] Neuroscience Center, Clínica Girassol, Luanda, Angola.

**Corresponding author:** Dr. Adilson JM de Oliveira **Email:** adilsonvalmont@gmail.com **Phone:** +244 928 565 345
**Conflict of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.
**Funding:** : This article was not funded by any research entity or institution.

## INTRODUCTION

The novel Coronavirus (COVID-19) was first reported by officials in Wuhan City, in December 2019. It has rapidly widespread with confirmed cases in almost every country across the world and has become a global public health crisis[1]. Weekly epidemiological update of the World Health Organization on 9th March 2021 showed that over 2.7 million new cases were reported[2].

The designation of the etiological agent is Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Human transmission may occur through contact with respiratory secretions of infected people. The World Health Organization declared this novel coronavirus disease a pandemic on March 11, 2020[1].

Although the main clinical manifestations are from the respiratory tract, neurological disorders related to COVID-19 have been reported increasingly in literature, ranging from non-specific viral symptoms (such as headache and myalgia) to severe damage to the central and peripheral nervous system, as well as cerebrovascular diseases, which demonstrates the neuroinvasive potential of SARS-CoV-2[3]. As disease cases increase, the number of reports of neurological complications rise, which can be directly related to the systemic or immune-mediated effects of the virus[4].

The alarming growth of the disease evidenced the importance of investments in scientific research productions on Covid-19. To provide better guidance to the health coordination sector, knowledge on the subject has to be aligned with measures to combat the infection[5]. One of the best ways to do this is through bibliometric analysis, whose principle it is to analyze the scientific or technical activity through quantitative studies of publications[6].

In this perspective, knowledge on the world scientific production about COVID-19 and its neurological reflexes is necessary to guide future research, as well as to summarize and disseminate the productions. Therefore, we sought to develop a bibliometric analysis and answer the research question: What is being researched and what are the trending topics regarding COVID-19 and its neurological involvement?

## METHODS

### Search strategy

This research was conducted on the Web of Science Core Collection (WoS) to survey the scientific production relevant to the topic. There was no cut by publication time of articles or languages. Searches were conducted online on March 11, 2021 with inclusion of all results, no exclusion criteria were used for greater data coverage.

For research in WoS, keywords in English were used, according to DeCS - Descriptors in Health Sciences. The search strategy with Boolean operators was: TS = (SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND TS = (Neurologic Findings OR Neurology OR Neurologic Manifestations). Advanced search in the Topic (TS) field includes searching for terms in the following record fields: title, abstract, author keywords, and Keywords Plus®.

### Data extraction and analysis

Data collection and analysis were performed using the RStudio® Software (version 1.4.1103), with the appliance of the Bibliometrix and Biblioshiny packages. The graphic productions generated from this software were: Figure 1. Journals with respective number of publications related to COVID-19 and neurological impact, Figure 2. World Cloud with the most frequent keywords of the authors and Figure 3. Country collaboration map for publications related to COVID-19 and neurological impact.

The parameters applied in Graph 1 were the Top 15 of the most relevant sources from the quantity of scientific productions published until March 11th. For the word cloud, the field “Author's keywords” was analyzed by measuring the frequency of the 50 most registered words.

The other elements analyzed in this article were: Top 30 most cited studies, with name of the first author, month and countries of study; Classification of study types; Top 15 authors affiliations or institutions with number of studies published.

## RESULTS

In total, 392 scientific productions were identified and included in this bibliometric analysis. The studies were published in the period March 2020 and March 2021, with records prevalent in the themes of clinical neurology (n=234) and neurosciences (n=134), as well as several other areas.

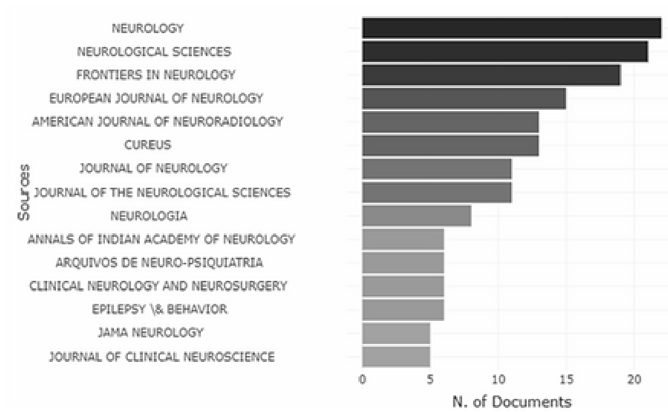
Table 1 lists, in descending order, the 30 most cited studies, with their respective titles, main author, country of affiliation, month and year of publication, and number of citations. The thirty studies collected a total of 3395 citations, with variations from 1433 to 26 and average of 113 citations per study. All were published in 2020, with bigger prevalence in July (nine articles) and June (six articles). Regarding the first author's country of affiliation, three deserve mention: United States of America (USA), with fifteen affiliations, United Kingdom (UK), seven, and Spain, four. The most cited study was “Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China” with 1433 citations, published in June 2020, authored by Mao, Ling, China being his country of affiliation.

**Table 1.** Top 30 most cited studies, with name of the first author, month and authors affiliation countries. Date accessed: March 2021.

| Publication Title | First authors | Month (Year) | Authors affiliation countries | Quotations no |
|---|---|---|---|---|
| Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China | Mao, Ling et al.[4] | JUN (2020) | China | 1433 |
| Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review | Asadi-Pooya, Ali A. et al.[7] | JUN (2020) | USA; Iran | 197 |
| Extrapulmonary manifestations of COVID-19 | Gupta, Aakriti et al.[8] | JUL (2020) | USA | 192 |
| Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 | Gutierrez-Ortiz, Consuelo et al.[9] | AUG (2020) | Spain | 175 |
| Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019 A Review | Zubair, Adeel S. et al.[10] | AUG (2020) | USA | 110 |
| Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence | Sardu, Celestino et al.[11] | MAY (2020) | Italy; USA | 109 |
| The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings | Paterson, Ross W. et al.[12] | OCT (2020) | UK | 108 |
| Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study | Varatharaj, Aravinthan et al.[13] | OCT (2020) | UK | 105 |
| Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 The ALBACOVID registry | Romero-Sanchez, Carlos Manuel et al.[14] | AUG (2020) | Spain | 95 |
| Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review | Montalvan, V. et al.[15] | JUL (2020) | USA | 90 |
| Brain MRI Findings in Severe COVID 19: A Retrospective Observational Study | Kremer, Stephane et al.[16] | NOV (2020) | France | 61 |
| Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review | Ahmad, Imran et al.[17] | JUL (2020) | Pakistan | 61 |
| Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report | Karimi, Narges et al.[18] | MAR (2020) | Iran | 58 |
| The Neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological register | Roman, Gustavo C. et al.[19] | JUL (2020) | UK; USA; France; Morocco; India; Spain; Honduras, Japan; Turkey; Pakistan | 57 |
| COVID-19: A Global Threat to the Nervous System | Koralnik, Igor J. et al.[20] | JUL (2020) | USA | 54 |
| Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update | Whittaker, Abigail et al.[21] | JUL (2020) | UK | 49 |
| Guillain-Barre syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing | Dalakas, Marinos C.[22] | SEP (2020) | USA; Greece | 39 |
| Neurologic manifestations in an infant with COVID-19 | Dugue, Rachelle et al.[23] | JUN (2020) | USA | 39 |
| Neurobiology of COVID-19 | Fotuhi, Majid et al.[24] | 2020 | USA | 39 |
| Mechanical Thrombectomy in the Era of the COVID-19 Pandemic: Emergency Preparedness for Neuroscience Teams A Guidance Statement From the Society of Vascular and Interventional Neurology | Nguyen, Thanh N. et al.[25] | JUN (2020) | USA | 34 |
| Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection | Gonzalez-Pinto, T. et al.[26] | SEP (2020) | Spain | 33 |
| Cerebrovascular Disease in COVID-19 | Goldberg, Michael F. et al.[27] | JUL (2020) | USA | 32 |
| COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective | Kwong, Koy Chong Ng Kee et al.[28] | JUL (2020) | UK; Canada | 32 |
| Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children | Abdel-Mannan, Omar et al.[29] | NOV (2020) | UK | 31 |
| Neurosurgery and Neurology Practices during the Novel COVID-19 Pandemic: A Consensus Statement from India | Gupta, Prakamya et al.[30] | MAR-APR (2020) | India | 29 |
| Rapid implementation of virtual neurology in response to the COVID-19 pandemic | Grossman, Scott N. et al.[31] | JUN (2020) | USA | 28 |
| Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection | Wong, Po Fung et al.[32] | MAY (2020) | UK | 27 |
| Brain Imaging Use and Findings in COVID-19: A Single Academic Center Experience in the Epicenter of Disease in the United States | Radmanesh, A. et al.[33] | JUL (2020) | USA | 26 |
| Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020 | Liu, Kaiming et al.[34] | JUN (2020) | China | 26 |
| Preparing a neurology department for SARS-CoV-2 (COVID-19): Early experiences at Columbia University Irving Medical Center and the New York Presbyterian Hospital in New York City | Waldman, Genna et al.[35] | MAY (2020) | USA | 26 |

**Source:** the authors, 2021.

The fifteen most relevant sources of the analyzed scientific productions (Graphic 1) add up to a total of 167 published documents, representing 42.6% of the grand total included. Neurology being the most relevant source with 22 records, followed by Neurological Sciences, with 21, Frontiers in neurology, 19, European Journal of Neurology, 15, and American Journal of Neuroradiology, and Cureus, with 13.




**Graphic 1.** Journals with respective number of publications related to COVID-19 and neurological impact.

**Source:** the authors, 2021.

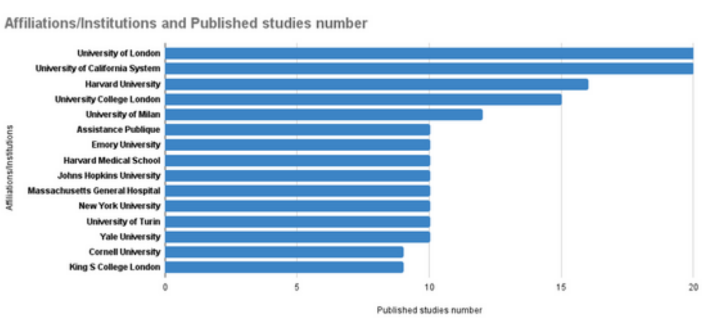
Table 2 presents the classification of the studies in 7 categories: 1) Article; 2) Review; 3) Editorial material; 4) Early Access; 5) Letter; 6) Correction and 7) meeting abstract. With approximately 56% of the total, articles were the most published type of study (220), followed by secondary productions such as bibliographic reviews (24%-95 publications), editorials (11% - 44 publications), Early access (9% - 37 publications), Letter (7.6% - 30 publications) and corrections and Meeting abstracts with, respectively, 2 and 1 publishing.

**Table 2.** Classification of study types and number of articles published.

| Type of documents | Articles Published N | % of 392 |
| --- | --- | --- |
| Article | 220 | 56.12 |
| Review | 95 | 24.26 |
| Editorial material | 44 | 11.22 |
| Early access | 37 | 9.44 |
| Letter | 30 | 7.65 |
| Correction | 2 | 0.51 |
| Meeting abstract | 1 | 0.26 |

**Source:** the authors, 2021.

The authors' Top 15 affiliations/link institutions ( Graphic 2) show the highlight of studies carried out by the University of London, with 22 scientific productions on COVID-19 and its neurological manifestations. The institutions of the United States of America were the most productive in the subject (105 studies), making the country the biggest world research center on the disease, with emphasis on the University of California System (n=20), Harvard University (n=16), Emory University (n=10), Harvard Medical School (n=10), Johns Hopkins University (n=10), Massachusetts General Hospital (n=10), New York University (n=10), Yale University (n=10) and Cornell University (n=9).




**Graphic 2.** Top 15 authors affiliations or institutions with number of studies published.

**Source:** the authors, 2021.

Figure 1 shows a cloud of keywords most frequently used by authors, demonstrating that the more recurrent, the greater the word length. The most discussed topics were coronavirus, present in 208 studies, associated with neurological manifestations such as stroke, encephalitis, Guillain–Barré syndrome, epilepsy, headache, inflammation and delirium. The association of the neurological study with telemedicine occurred in a relevant way, as observed in the terms teleneurology, telehealth and telemedicine highlighted. In addition, words such as mortality, pandemic, anosmia and neuroinflammation are also highlighted.


**Figure 1.** World Cloud with the most frequent keywords of the authors.

Figure 2 represents a map of collaboration between countries, in which the red lines symbolize this exchange. There is an intense collaboration between European countries, with emphasis on Italy and the United Kingdom (13 studies), Italy and France (12 studies), United Kingdom and France (12 studies). In addition, the United States of America makes contributions with countries from several continents, such as France (10 studies), Canada (9 studies), China (8 studies) and India (7 studies).

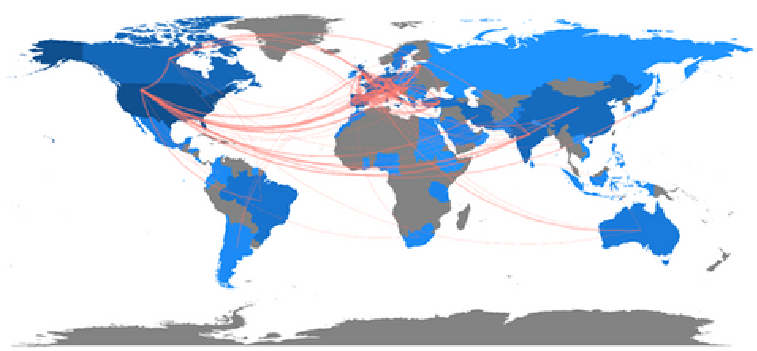


**Figure 2.** Country collaboration map for publications related to COVID-19 and neurological impact.

## DISCUSSION

An increased production about Covid-19 and its relationship with neurological disorders is observed within the scientific community with a strong social collaboration in the context of the pandemic. When analyzing Table 1, it is prominent that the top 30 articles were all published in 2020. Since the new virus emerged at the end of 2019, there was no relevance for scientific production until then.

The highest observed frequency of publications was in the months of June and July, likely because it was the period after the first major peak of the pandemic. The global wave of contamination lessened for a few days and again jumped to a higher peak. This period was inviting for scientific production because of the extreme need to find not only treatment but also prevention of infection.

Furthermore, the most cited article from Table 1 was published in Wuhan, China, likely because it was the cradle of the first contaminations. The exponential growth in COVID-19 cases results from its high capacity for infection, the lack of previous immunity of the populations and the lack of vaccination or treatment for the virus[36].

Rapid neuroinvasion of COVID-19 generates symptoms relating to the central nervous system such as dizziness, headache, impaired consciousness, acute cerebrovascular disease, ataxia and convulsions, manifestations of the peripheral nervous system such as impairment of taste, impairment of smell, impairment of vision and nervous pain and manifestations of skeletal muscle injury. In patients with COVID-19 that present neurological manifestations, physicians should suspect SARS-CoV-2 infection as a differential diagnosis to avoid late diagnosis or misdiagnosis and lose the chance to treat and prevent neurological sequelae and even avoid further transmission, according to Mao, Ling et al[4,37].

According to the publications listed in Table 1, the highest symptomatic incidences were myalgia, headache, anosmia, encephalitis, encephalopathies, epileptic seizures, Guillan Barre syndrome. SARS-Cov-2 has been shown to be neuroinvasive and penetrates the central nervous system through the medulla, olfactory and the infection extends through extraneuronal pathways and other regions of the brain[38].

According to graph 2, the countries with most publications are the United States of America and the United Kingdom, with 105 and 31 publications on COVID-19 and its neurological manifestations, respectively. These two countries have esteemed research institutes that do research on clinical observation of patients and their post-infectious effects.

Figure 2 shows the geographical links between scientific publications, which highlights the United States and Europe as the main vectors for the propagation and production of relevant information regarding COVID-19 and its neurological impact. These countries have a strong economy with high public spending on scientific production related to these research topics.

There were 392 observed publications in the bibliometric analysis for this study. The medical scientific society, through various scientific productions, has had a fundamental role in improving the well-being of patients after a COVID-19 infection. In the case of this article the focus is on the neurological effects, but there are many other long-term effects to be investigated that will need scientific support to provide reliable information for good management of these patients.

## CONCLUSION

This bibliometric analysis presented a detailed survey of worldwide publications on the relationship between SARS-CoV-2 and its neurological effects. Thus, it is expected that this bibliometric survey will serve as a manner of presenting the main topics of study within neurology before COVID-19, in addition providing guidance for future research.

## REFERENCES


1. Mohan B, Vinod N. COVID-19: An Insight into SARS-CoV2 Pandemic Originated at Wuhan City in Hubei Province of China. J Infect Dis Epidemiol. 2020;6(4):1-8.
2. WHO. COVID-19 weekly epidemiological update. World Heal Organ [Internet]. 2022;(58):1–23. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update.
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol [Internet]. 2020;19(9):767–83. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0: 767-83
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683–690.
5. Costa ICP, Sampaio RS, de Souza FAC, Dias TKC, Costa BHS, Chaves E de CL. Scientific production in online journals about the new coronavirus (Covid-19): Bibliometric research. Texto e Context Enferm. 2020;29:1–18.
6. Silva MR da, Hayashi CRM, Hayashi MCPI. Análise bibliométrica e cientométrica: desafios para especialistas que atuam no campo. I nCID Rev Ciência da Informação e Doc. 2011;2(1):110–29.
7. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. J Neurol Sci [Internet]. 2020;413(April):116832. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832 :1-4.
8. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med [Internet]. 2020;26(7):1017–32. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3: 1017-1032.
9. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology. 2020;95(5):e601–5.
10. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. JAMA Neurol. 2020;77(8):1018–27.
11. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is covid-19 an endothelial disease? a comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. J Clin Med. 2020;9(5).:1-22.
12. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020;143(10):3104–20.
13. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric

complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. The Lancet Psychiatry. 2020;7(10):875–82.
14. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. Neurology. 2020;95(8):e1060–70.
15. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2020;194(April):105921. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921:1-7.
16. Kremer S, Lersy F, Seze J. Brain MRI Findings in Severe COVID-19 : A Retrospective. Radiology. 2020; : 1-18.
17. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. J Clin Neurosci [Internet]. 2020;77:8–12. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017 :8-12.
18. Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. Iran Red Crescent Med J. 2020;22(3):19–21.
19. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. J Neurol Sci [Internet]. 2020;414(April):116884. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884: 1-12.
20. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. Ann Neurol. 2020;88(1):1–11.
21. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta Neurol Scand. 2020;142(1):14–22.
22. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. Neurol Neuroimmunol neuroinflammation. 2020;7(5). : 1-6.
23. Dugue R, Cay-Martínez KC, Thakur KT, Garcia JA, Chauhan L V., Williams SH, et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. Neurology. 2020;94(24):1100–2.
24. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. J Alzheimers Dis. 2020;76(1):3–19.
25. Nguyen TN, Abdalkader M, Jovin TG, Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Mechanical Thrombectomy in the Era of the COVID-19 Pandemic: Emergency Preparedness for Neuroscience Teams: A Guidance Statement from the Society of Vascular and Interventional Neurology. Stroke. 2020;1896–901.
26. González-Pinto T, Luna-Rodríguez A, Moreno-Estébanez A, Agirre-Beitia G, Rodríguez-Antigüedad A, Ruiz-Lopez M. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection. Eur J Neurol. 2020;27(9):e35–6.
27. Goldberg MF, Goldberg MF, Cerejo R, Tayal AH. Cerebrovascular Disease in COVID-19. Am J Neuroradiol. 2020;41(7):1170–2.
28. Kwong KCNK, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. J Clin Neurosci. 2020;77(January):13–6.
29. Hacohen Y, Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated with COVID-19 Infection in Children. Vol. 77, JAMA Neurology. 2020. p: 1440–5.
30. Gupta P, Muthukumar N, Rajshekhar V, Tripathi M, Thomas S, Gupta S, et al. Neurosurgery and Neurology Practices during the Novel COVID-19 Pandemic: A Consensus Statement from India. Neurol India. 2020;68(2):246–54.
31. Grossman SN, Han SC, Balcer LJ, Kurzweil A, Weinberg H, Galetta SL, et al. Rapid implementation of virtual neurology in response to the COVID-19 pandemic. Neurology. 2020;94(24):1077–87.
32. Wong PF, Craik S, Newman P, Makan A, Srinivasan K, Crawford E, et al. Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. Clin Med J R Coll Physicians London. 2020;20(3):293–4.
33. Radmanesh A, Raz E, Zan E, Derman A, Kaminetzky M. Brain i maging utilization and findings in COVID-19: A single academic center experience in the epicenter of disease in the united states. Am J Neuroradiol. 2020;41(7):1179–83.
34. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(6):669–70.
35. Waldman G, Mayeux R, Claassen J, Agarwal S, Willey J, Anderson E, et al. Preparing a neurology department for SARS-CoV-2 (COVID-19): Early experiences at Columbia University Irving Medical Center and the New York Presbyterian Hospital in New York City. Neurology. 2020;94(20):886–91.
36. Lopes LFD, Faria RM de, Lima MP, Kirchhof RS, Almeida DM de, Moura GL de. Descrição Do Perfil Epidemiológico Da Covid-19 Na Região Sul Do Brasil. Hygeia - Rev Bras Geogr Médica e da Saúde. 2020;16(October):188–98.
37. de Sousa CDK, Morais TC, Daboin BEG, Portugal I, Cavalcanti MPE, de Oliveira Echeimberg J, et al. Epidemiological profile of COVID-19 in the State of Espírito Santo, Brazil, from march 2020 to june 2021. J Hum Growth Dev. 2021;31(3):507–20.
38. Carod Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol. 2020;70(09):311-322.

# Aspectos anatômicos, fisiopatológicos e clínicos da Síndrome de Horner: um guia ilustrado

## Anatomical, pathophysiological and clinical aspects of Horner Syndrome: illustrated guide

Giordanno Santana Mazza[1], Giuliano da Paz Oliveira [2,3]

**ABSTRACT**

Horner Syndrome (HS) is classically characterized by a triad of symptoms: miosis/anisocoria, ptosis and facial anhidrosis. It's pathophysiology is related to the interruption of the oculosympathetic pathway, but the mechanisms that lead to the onset of the syndrome are diverse, and some are even potentially lethal, highlighting the importance of it's early diagnosis. This article elucidates main anatomical, etiopathogenic and clinical aspects of this neurological disorder.

**Keywords:** Horner's Syndrome, Neuroanatomy, Multiple Causations.

**RESUMO**

A Síndrome de Horner (SH) é classicamente caracterizada por uma tríade clínica: miose/anisocoria, ptose e anidrose facial. Sua fisiopatologia está relacionada à interrupção da via oculossímpatica, no entanto os mecanismos que levam a instalação da síndrome são diversos, e alguns até potencialmente fatais, evidenciando a importância de sua identificação precoce. Elucidamos ao longo deste artigo os principais aspectos anatômicos, etiopatogênicos e clínicos desta condição neurológica.

**Palavras chave:** Síndrome de Horner, Neuroanatomia, Causas múltiplas.

1- Aluno de Medicina do programa de Iniciação Científica Voluntária da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (ICV-UFDPar), Parnaíba-PI, Brasil.
2- Professor Adjunto do curso de Medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPar), Parnaíba-PI, Brasil.
3- Professor Adjunto do curso de Medicina do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba-PI, Brasil.

**Autor correspondente:** Giuliano da Paz Oliveira
**e-mail:** giulianopoliveira@gmail.com
Av. São Sebastião 2819, Fátima. Parnaíba-PI, CEP 64001-020
**Declaração de conflito de interesses:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse nesta pesquisa.
**Declaração de financiamento:** Os autores declaram que não receberam financiamento para execução desta pesquisa.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Claude Bernard-Horner ou simplesmente Síndrome de Horner (SH) é uma condição clínica resultante de uma disrupção da via óculo-simpática, cuja apresentação típica é a tríade que envolve ptose, miose/anisocoria e anidrose facial.[16]

A SH ocorre, em geral, secundariamente a lesões da via oculossimpática, iatrogenias, condições genéticas ou até mesmo de maneira idiopática.[22] O complexo percurso das fibras simpáticas é extenso e podem ser interrompidas em diversos pontos em seu trajeto. Uma vez que algumas destas etiologias são potencialmente graves, é fundamental ter uma abordagem sistemática para diagnóstico e tratamento.[7, 20]

Apesar de incomum, dada à importância clínica da síndrome de Horner como um sinal de alerta para condições mais graves, o presente estudo objetivou realizar uma breve revisão acerca da SH e suas várias facetas, envolvendo aspectos anatômicos e as mais diversas etiologias envolvidas. [1, 19]

## Um breve histórico

A SH possui sinonímia variada, podendo também ser denominada de síndrome de Claude Bernard-Horner (principalmente em países de língua francesa), paralisia oculossimpática e síndrome de Von Passow, nome dado à associação da síndrome de Horner com heterocromia de íris.[12]

As primeiras descrições da síndrome datam de 1727, após observação de alterações na face e olho ipsilaterais de animais submetidos à ressecção dos nervos intercostais. Posteriormente, ela seria descrita de maneira pormenorizada pelo fisiologista francês, Claude Bernard, em 1852 e por diversos outros médicos, os quais ofereceram suas respectivas interpretações .[12, 9]

No entanto, somente em 1869 ela seria formalmente descrita pelo oftalmologista suíço Johann Friedrich Horner. Horner relatou o caso de uma mulher de 40 anos com cefaleia, ptose, miose e anidrose à direita, relacionando esses sintomas a danos cervicais simpáticos por meio do uso de fármacos.[10]

Desse modo, o trabalho de Horner foi fundamental para a compreensão das implicações clínicas e abordagem farmacológica da síndrome. No entanto, a despeito dessa grande contribuição, deve-se ressaltar que a construção do conhecimento em torno da síndrome da interrupção da via oculossimpática deu-se através da soma das contribuições de muitos outros médicos e fisiologistas. [9]

## Anatomia e Etiopatogenia

A via oculossimpatica é composta basicamente pela associação de três neurônios: o de primeira ordem ou central, o de segunda ordem ou pré-ganglionar e o de terceira ordem ou pós-ganglionar.[12] A ilustração desta via pode ser visualizada na Figura 1.

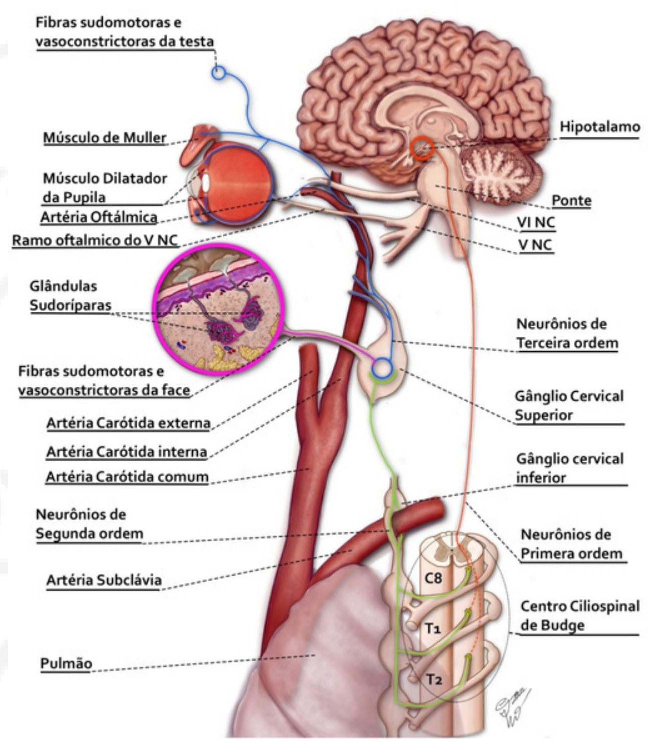



**Figura1.** Ilustração demonstrando a anatomia da via oculossimpática, composta por três neurônios. Fonte: Ilustração original de Giordanno Santana Mazza.

A compreensão da anatomia envolvida na inervação simpática do olho é fundamental tanto para o entendimento da fisiopatologia da SH como para o rastreio de suas possíveis causas.[13] (Tabela 1)

**Tabela1.** Diversas etiologias possíveis para Síndrome de Horner, classificadas de acordo com o sítio anatômico lesado.

| | Neurônios de 1ª ordem (Central) | Neurônios de 2ª ordem (Pré-ganglionar) | Neurônios de 3ª ordem (pós-ganglionar) |
|---|---|---|---|
| Etiologias | Acidente Vascular Cerebral (AVC) | Abscesso dentário com acometimento mandibular | Aneurisma |
| | Aneurisma | Aneurismas | Arterite temporal |
| | Encefalite | Câncer de mama | Carcinoma nasofaríngeo |
| | Doenças desmielinizantes (esclerose mútipla) | Câncer de pulmão (Síndrome de Pancoast) | Cefaleia em Trovoada |
| | Hérnia de disco cervical | Iatrogênica | Dissecção da artéria carótida interna |
| | Meningite | Linfadenopatia mediastinal | Fístula carótido – cavernosa |
| | Síndrome de Arnold-Chiari | Lesões da artéria subclávia | Herpes zoster |
| | Síndrome de Wallenberg | Massas Mediastinais | Iatrogênica |
| | Siringomielia | Neuroblastomas | Síndrome paratrigeminal Raeder |
| | Traumas | Schwannoma | |
| | Tumores intracrânianos | Trauma de plexo braquial | |
| | Tumores da Medula espinal | | |
| Localização anatômica | Hipotálamo, Troco cerebral, mesencéfalo e Medula espinhal (C1 – T2) | Ápice do pulmão, cavidade torácica, mediastino e pescoço | Artéria carótida interna, base do crânio, fissura orbital superior e seio cavernoso |

A partir do hipotálamo o neurônio de primeira ordem segue atravessando o mesencéfalo e a ponte, terminando no nível C8-T2 da medula espinhal nas colunas de células intermediolaterais (centro ciliospinal de Budge).[15]

O neurônio de segunda ordem, por sua vez, sai da medula e segue ao longo do ápice do pulmão. Em seguida, ascende pelo gânglio estrelado e pela bainha carotídea até fazer a sinapse no gânglio cervical superior (GCS), situado ao nível da bifurcação da artéria carótida comum, próximo ao ângulo da mandíbula.[20]

Deste ponto, o neurônio de terceira ordem parte da adventícia da artéria carótida interna e atravessa o seio cavernoso. Suas as fibras viajam brevemente com o nervo abducente antes de se unir à divisão oftálmica do nervo trigémeo e entrar na órbita com o seu ramo nasociliar. Uma vez na a órbita do olho, inerva o músculo dilatador da pupila, bem como o musculo de Müller, responsável por uma pequena parte da elevação da pálpebra.8 Além disso, parte das fibras também viajam com o ramo frontal do nervo oftálmico para inervar a pele da testa.[28]

O estudo de Maloney e colaboradores avaliou 450 casos de SH em um estudo retrospectivo ao longo de 13 anos (1964-1977). Observou-se que apenas 60% dos pacientes possuíam uma etiologia primária identificável. Dentre as etiologias encontradas, 13% dos pacientes apresentavam lesão central, 44% tinham lesão pré-ganglionar e 43%, lesão pós-ganglionar. O estudo destaca ainda que a despeito de toda investigação e reavaliação clínica, um percentual significativo de 40% dos casos ficou classificado com causa idiopática ou incerta.[17]

Ressalta-se ainda que em muitos casos o diagnóstico da SH é feito sem confirmação farmacológica, geralmente observado de forma retroativa, como uma consideração tardia identificada em pacientes já hospitalizados.[1, 24]

O quadro clínico do paciente com uma SH de etiologia central (envolvimento do nervo de 1ª ordem) pode envolver vertigem, cefaleia e déficits neurológicos focais.[27] As principais causas de SH pré-ganglionar envolvem iatrogenia, neoplasias torácicas e cervicais.[27] A síndrome de Pancoast é decorrente de tumores da região apical da caixa torácica e frequentemente cursa com dor neuropática e fraqueza no membro superior ipsilateral à disrupção simpática. Esta síndrome é um exemplo clássico SH pré-ganglionar. O carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma são as principais neoplasias que cursam com síndrome de Pancoast. O neuroblastoma é uma outra neoplasia que também é frequentemente associado à SH, entretanto, diferentemente da Síndrome de Pancoast, acomete predominantemente a população pediátrica.[18]

Embora raro, Vinod e seus colegas citam o procedimento de acesso venoso central como uma causa iatrogênica possível para SH. Ademais, procedimentos cirúrgicos que envolvem a parte superior do tórax ou o pescoço (tireoidectomias, cirurgias ortopédicas e neurocirurgias abordando a coluna cervical ou medula espinal cervical) também são causas iatrogênicas possíveis para esta síndrome. [29,19]

A SH que ocorre por lesão de neurônio de terceira ordem também é chamada de SH incompleta, uma vez que não apresenta anidrose.[20] AS dissecções de artéria carótida comum e a de artéria carótida interna (ACI) são causas comuns de SH pós-ganglionar.[3,24] Devem ser suspeitadas quando há cefaleia em trovoada, unilateral e de início súbito, podendo cursar ainda com sintomas isquêmicos focais. Estima-se que a dissecção de ACI cursa com SH em até 44% dos casos, boa parte deles como sintoma isolado.[4] (Figura2)

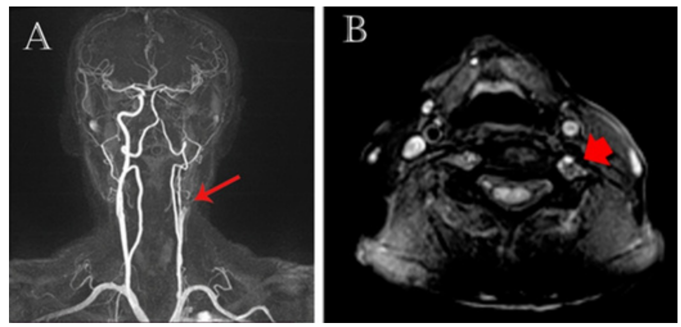



**Figura 2.** Homem de 75 anos com quadro de cefaleia hemicraniana esquerda de instalação súbita associada a SH ipsilateral secundária a dissecção de artéria carótida interna esquerda. A. Angiorresonância arterial de vasos cervicais e intracranianos evidenciando oclusão de ACI esquerda secundária a dissecção na sua origem, com "flame sign" (seta). B. Ressonância Magnética cervical ponderada em T1 com saturação de gordura demonstrando hipersinal na ACI esquerda com sinal do crescente, sugerindo dissecção arterial (seta). Fonte: Arquivo pessoal dos autores. O (a) paciente autorizou e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, CAAE: 03106518.3.0000.5214.

Entre as possíveis etiologias da SH pós-ganglionar, destacamos a cefaleia em salvas, responsável por cerca de 10% das causas diagnosticáveis de SH.[24,25,17] Outras causas de SH pós-ganglionar incluem: lesões do seio cavernoso (estas frequentemente associadas a oftalmoparesia) e, mais raramente, tumores da base do crânio.[14,11]

## SINAIS E SINTOMAS

Os sinais clínicos da SH podem ser sutis e em diversos casos a tríade clássica pode não estar presente. A análise de fotos e vídeos antigos do paciente são por diversas vezes a chave para a percepção da clínica.[6]

A ptose é discreta, em torno de 1 a 2 mm quando presente, ipsilateral à lesão, e é causada pela paresia do músculo Müller, um músculo liso inervado pelo ramo oculossimpático que funciona como afastador da pálpebra superior.[2] (Figuras 3 e 4) Um estudo verificou que por volta de 12% dos pacientes com SH, de fato, não apresentavam o sintoma.[17]

**Figura 3.** Paciente com diagnóstico de Síndrome de Horner em que se nota nítida anisocoria com pupila esquerda miótica, além de discreta enoftalmia e semiptose ipsilateralmente. Fonte: Arquivo pessoal dos autores. O (a) paciente autorizou e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, CAAE: 03106518.3.0000.5214**.**

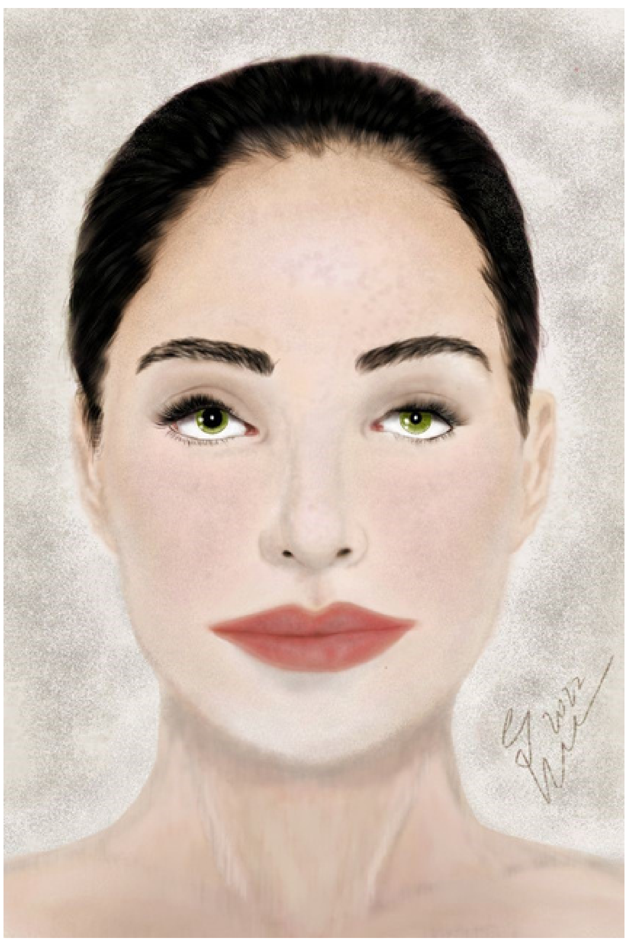


**Figura 4.** Ilustração de uma mulher com síndrome de Horner à esquerda, demonstrando semiptose palpebral ipsilateral e anisocoria com pupila esquerda menor que a direita. Fonte: Ilustação original feita por Giordanno Santana Mazza.

Com relação aos sinais pupilares, a miose ipsilateral, e consequente anisocoria, são bem aparentes nos primeiros 5s ao se apagar as luzes, no entanto, logo a diferença de dilatação torna-se menos aparente devido à acomodação pupilar retardada.[6] A fraqueza do músculo dilatador da íris deve-se a paresia oculossimpática, uma vez que não há ação simpática para se opor ao músculo constritor da íris.[31]

O grau anisocoria na SH varia a depender de vários fatores como o diâmetro pupilar em repouso das pupilas, a atenção do paciente, a correta técnica de propedêutica, o local e a gravidade da lesão.[20]

A anidrose facial é característica das lesões de primeiro e segundo nervos da via. A sudorese facial pode estar preservada em lesões pós-ganglionares distais porque as vias anatômicas estão separadas das fibras oculossimpáticas (Figura1). A anidrose pode de difícil percepção pelo controle de temperatura de ambientes por ar condicionado e dificilmente é uma queixa ativa do paciente. Além disso, este sintoma pode estar associado a outros como o rubor facial, hiperemia conjuntival e congestão nasal, sobretudo durante a fase aguda.[26]

A anidrose pode ser percebida em alguns pacientes com base na história clínica obtida em anamnese ou através do exame clínico.[20,23] Outro sinal clínico importante na SH é a heterocromia de íris, que acompanha apenas os casos congênitos ou adquiridos até os dois anos de idade. A heterocromia ocorre em consequência do fato de os melanócitos serem estimulados pela via simpática, sabiamente lesada na SH. [30]

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da síndrome de Horner em geral combina a avaliação clínica em conjunto com testes farmacológicos sendo eles: o teste de cocaína, o teste da hidroxianfetamina e o teste da apracloridina.[13,21]

Cocaína tópica 2 -10% causa midríase nas pupilas normais, inibindo a recaptação de noradrenalina nas extremidades nervosas simpáticas, logo, a não dilatação da pupila mediante a admnistração deste fármaco indica desnervação simpática, e assim confirma o diagnóstico de SH.[26]

A hidroxianfetamina a 1% estimula o terminal pré-sináptico a liberar noradrenalina. No olho normal, a hidroxianfetamina provocará midríase. Este teste só pode ser aplicado 24h após o uso de cocaína e ou apraclonidina. Ela é utilizada para fazer a localização da lesão entres as três partes da via oculossimpática, respectivamente: não dilatando em lesões pós-ganglionares, dilatando pouco em lesões pré-ganglionares e dilatando normalmente em lesões do neurônio de primeira ordem.[21] No entanto, por se tratar de um medicamento de difícil acesso em muitos países, uma alternativa apresentada é a fenilefrina a 1%, que apresenta resultados comparáveis a hidroxianfetamina.[5]

A apraclonidina é um agonista alfa adrenérgico e pode ser utilizada para confirmar o diagnóstico de SH. A instilação tópica de 1% de apraclonidina provoca uma dilatação da pupila atuando sobre receptores alfa, que são estimulados no olho ipsilateral à denervação. Quando aplicada no olho não afetado, a dilatação da pupila ocorre em uma intensidade menor, inferior a 0,5 mm.[26]

Além disso, exames de imagem são de fundamentais investigação etiológica. O exame a ser escolhido depende do quadro clínico, do tempo de instalação dos sintomas e também da relação com outros métodos diagnósticos, como os farmacológicos.[6]

Davagnanam e colaboradores [6] criaram um algoritmo diagnóstico combinando analise clínica, testes farmacológicos e o uso de exames de imagem. Esse protocolo sugere que a investigação de para as SH de segunda e terceira ordem sejam investigadas de preferência através da angiotomografia de tórax e região cervical, uma vez que se trata de um exame com uma sensibilidade adequada, ampla cobertura de trajeto, incluindo uma varredura de padrão ouro dos ápices pulmonares e uma boa velocidade de captura, permitindo celeridade diagnostica, bem como a diminuição de variações na posição do paciente e conquanto a geração de artefatos. Além disso, muito embora a ressonância magnética (RM) forneça uma resolução melhor que a tomografia de crânio (TC) é um exame pouco disponível na maioria das instituições além de mais dispendioso. Ademais os autores ressaltam que o uso de outros métodos de avaliação por imagens como a angiografia digital e angiorressonância podem ser utilizados a critério clinico, levando em conta possível o quadro clínico, a disponibilidade do exame e as eventuais dificuldades no diagnostico por outras técnicas. Diante da suspeita de SH central, os autores sugerem ressonância magnética de crânio.[6]

## CONCLUSÃO

Embora incomum, é importante saber reconhecer, diagnosticar e investigar adequadamente os pacientes com SH. A via oculossimpática envolve três neurônios: primeira ordem (central), segunda ordem (pré-ganglionar) e terceira ordem (pós-ganglionar). As etiologias da SH são variadas e incluem infecções, neoplasias, vasculopatias e até lesões iatrogênicas. Além do quadro clínico composto pela tríade clínica clássica, testes farmacológicos e neurorradiológicos são frequentemente indicados para o investigação diagnóstica da SH.

Apresentamos um guia ilustrado com informações direcionadas sobre anatomia, quadro clínico e exames complementares mais importantes no contexto da SH, no intuito de fornece r um guia didático sobre esta síndrome para os neurologistas e a comunidade médica geral.

## REFERÊNCIAS


1. Almog Y, Gepstein R, Kesler A. Diagnostic Value of Imaging in Horner Syndrome in Adults. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2010;30(1):7–11.
2. Beard C. Müller′s Superior Tarsal Muscle: Anatomy, Physiology, and Clinical Significance: Annals of Plastic Surgery. 1985;14(4):324–333.
3. Beebe JD, Kardon RH, Thurtell MJ. The Yield of Diagnostic Imaging in Patients with Isolated Horner Syndrome. Neurologic Clinics. 2017;35(1):145–151.
4. Biousse V, Touboul P-J, D'Anglejan-Chatillon J, Lévy C, Schaison M, Bousser M-G. Ophthalmologic manifestions of internal carotid artery dissection. American Journal of Ophthalmology. 1998;126(4):565–577.
5. Danesh-Meyer HV, Savino P, Sergott R. The correlation of phenylephrine 1% with hydroxyamphetamine 1% in Horner's syndrome. Br J Ophthalmol2004;88(4):592–593.
6. Davagnanam I, Fraser CL, Miszkiel K, Daniel CS, Plant GT. Adult Horner's syndrome: a combined clinical, pharmacological, and imaging algorithm. Eye. 2013;27(3):291–298.
7. Gao Z, Crompton JL. Horner Syndrome: A Practical Approach to Investigation and Management. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2012;1(3):175–179.
8. Garbo GM, Harmatz AJ, Isaacson G. Incomplete Horner Syndrome: Report of a Case and Description of the Sympathetic Nervous System Anatomy Involved in Horner Syndrome. Ear Nose Throat J.2011;90(2):E16–18.
9. Gomes M M. On the shoulders of giants: the case of the Claude Bernard Horner. Revista Brasileira de Neurologia.. Rev Bras Neurol. 2019;55(1):42-46.
10. Horner, JF. #213 - Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. ... v.7 1869. - Full View | HathiTrust Digital Library [Internet]. [citado 1o de março de 2022]. Disponível em: https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=uc1.b4114981&view=1up&seq=213&skin=2021
11. Jiménez Caballero PE, Marsal Alonso C, Álvarez Tejerina A. Síndrome de Horner como primera manifestación del cáncer de cavum . A propósito de dos casos. Rev Neurol. 2005;40(09):541.
12. Khan Z, Bollu PC. Horner Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 1o de março de 2022]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500000/
13. Knyazer B, Smolar J, Lazar I, Rosenberg E, Tsumi E, Lifshitz T, et al. Iatrogenic Horner Syndrome: Etiology, Diagnosis and Outcomes. The Israel Medical Association journal : IMAJ2017;19:34–38.
14. Kurihara T. Abducens nerve palsy and ipsilateral incomplete Horner syndrome: a significant sign of locating the lesion in the posterior cavernous sinus. Intern Med. 2006;45(17):993–994.

15. Lee JH, Lee HK, Lee DH, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. Neuroimaging Strategies for Three Types of Horner Syndrome with Emphasis on Anatomic Location. American Journal of Roentgenology. 2007;188(1):W74–81.
16. Lykstad J, Reddy V, Hanna A. Neuroanatomy, Pupillary Dilation Pathway. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 1o de março de 2022]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books /NBK535421/
17. Maloney WF, Younge BR, Moyer NJ. Evaluation of the Causes and Accuracy of Pharmacologic Localization in Horner's Syndrome. American Journal of Ophthalmology. 1980;90(3):394–402.
18. Martin TJ. Horner's syndrome, Pseudo-Horner's syndrome, and simple anisocoria. Curr Neurol Neurosci Rep. 2007;7(5):397–406.
19. Martin TJ, Corbett JJ. The Pupil. In: Practical Neuroophthalmology [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2013 [citado 1o de março de 2022]. Disponível em: neurology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1101633040
20. Miller N, Kanagalingam S. Horner syndrome: clinical perspectives. EB. 2015;35.
21. Morales J, Brown SM, Abdul-Rahim AS, Crosson CE. Ocular Effects of Apraclonidine in Horner Syndrome. Archives of Ophthalmology.2000;118(7):951–954.
22. Reede DL, Garcon E, Smoker WRK, Kardon R. Horner's Syndrome: Clinical and Radiographic Evaluation. Neuroimaging Clinics of North America. 2008;18(2):369–85.
23. Rosenberg ML. The Friction Sweat Test as a New Method for Detecting Facial Anhidrosis in Patients With Horner's Syndrome. American Journal of Ophthalmology. 1989;108(4):443–447.
24. Sabbagh MA, De Lott LB, Trobe JD. Causes of Horner Syndrome: A Study of 318 Patients. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2020;40(3):362–369.
25. Sadaka A, Schockman SL, Golnik KC. Evaluation of Horner Syndrome in the MRI Era. Journal of Neuro-Ophthalmology.2017;37(3):268–272.
26. Smit DP. Pharmacological testing in Horner's syndrome: a new paradigm. SAMJ: South African Medical Journal. novembro de 2010;100(11):738–40.
27. Smith PG, Dyches TJ, Burde RM. Topographic Analysis of Horner's Syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 1986;94(4):451–457.
28. Thakker MM, Huang J, Possin DE, Ahmadi AJ, Mudumbai R, Orcutt JC, et al. Human Orbital Sympathetic Nerve Pathways. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2008;24(5):360–366.
29. Vinod KV, Sivabal V, Vidya MV. Iatrogenic Horner's syndrome: A cause for diagnostic confusion in the emergency department. World Journal of Emergency Medicine. 2017;8(3):235.
30. Weinstein JM, Zweifel TJ, Thompson HS. Congenital Horner's Syndrome. Archives of Ophthalmology. 1980;98(6):1074–8.
31. Wilhelm H, H O, E K, S T-K, U S, E Z. Horner's syndrome: a retrospective analysis of 90 cases and recommendations for clinical handling. German journal of ophthalmology [Internet]. 1992 [citado 1o de março de 2022];1(2). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1477633/

# Lesão Medular por Traumatismo Raquimedular e Malformação de Chiari tipo I: Uma Comparação de Características Clínicas

## Spinal Cord Injury and Chiari Type I Malformation: A Comparison of Clinical Features.

Miroval Léo Andrade Galvão[1] ORCID 0000-0001-5391- 9991, Tiago de Oliveira Freitas[2] ORCID 0000-0001-8936-5951, Fábio Ribeiro Mendes Mota Pelegrini[3] ORCID 0000-0002-1753-1268, Hyrlando Moreira Sampaio[4] ORCID 0000-0002-1722-9114

**ABSTRACT**

Clinical and epidemiological characteristics of patients with traumatic tetraplegia and Chiari malformation type I treated at a neurorehabilitation center were compared through an analytical and retrospective observational study, carried out through electronic medical record analysis. In the group of patients with Chiari malformation type I predominated female gender, with gait, the presence of syringomyelia and anxiety disorders. In the group with traumatic tetraplegia predominated male gender, use of wheelchair and presence of spasticity and neurogenic dysfunctions of the bowel and lower urinary tract. Patients with Chiari malformation type I represent a group with different clinical and epidemiological characteristics in relation to patients with sequelae of spinal cord injury, traditionally the main group treated within neurorehabilitation. Thus, patients with Chiari malformation type I need a differentiated approach that addresses their needs in neurorehabilitation.

**Keywords:** Arnold-Chiari malformation; Physical and Rehabilitation Medicine; Spinal cord diseases.

**RESUMO**

Foram comparadas características clínicas e epidemiológicas de pacientes com tetraplegia traumática e Malformação de Chiari tipo I, atendidos em centro de neurorreabilitação através de estudo observacional analítico e retrospectivo, realizado por meio de análise de prontuário eletrônico. No grupo de pacientes com Malformação de Chiari tipo I predominaram mulheres, com marcha e que apresentavam transtornos de ansiedade e a presença de siringomielia. No grupo com tetraplegia traumática predominaram os homens, com locomoção em cadeira de rodas e maior presença de espasticidade e disfunções neurogênicas do intestino e do trato urinário inferior. Os pacientes com Malformação de Chiari tipo I representam um grupo com diferentes características clínicas e epidemiológicas em relação aos pacientes com sequelas de traumatismo raquimedular, tradicionalmente o principal grupo atendido dentro dos programas de neurorreabilitação. Desta forma, os pacientes com Malformação de Chiari tipo I necessitam de uma abordagem diferenciada que contemplem suas necessidades nos programas de neurorreabilitação.

**Palavras-chave:** Malformação de Arnold-Chiari; Medicina Física e Reabilitação; Doenças da Medula Espinhal

[1]Médico do setor de Neurorreabilitação em Lesão Medular.
[2]Médico do setor de Neurorreabilitação em Lesão Medular.
[3]Fisioterapeuta do setor de Neurorreabilitação em Lesão Medular.
[4]Fisioterapeuta do setor de Neurorreabilitação em Lesão Medular.

Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade SARAH Fortaleza
Av. Pres. Juscelino Kubitschek, 4500 - Passaré, Fortaleza - CE, 60861-634

**Autor correspondente -** Miroval Léo Andrade Galvão
**e-mail:** miroval@sarah.br / galvaomiroval@gmail.com
**Declaração de conflito de interesses:** Não temos.
**Financiamento:** não informado

## INTRODUÇÃO

A lesão medular (LM) caracteriza-se pelo desenvolvimento de déficits motores e/ou sensoriais, disfunção vesical e/ou intestinal, dor neuropática, espasticidade, dentre outras consequências, resultantes de lesão em medula espinhal, seja ela traumática ou não traumática [1]. A LM traumática ocorre em decorrência principalmente de acidentes de trânsito, atos de violência e quedas. A LM não traumática pode ocorrer em decorrência de compressão medular, inflamação, infecção, isquemia, dentre outras causas e pode manifestar-se de forma aguda ou de forma insidiosa. A malformação de Chiari do tipo I (MC-I) e sua forte associação com siringomielia, com consequente compressão medular, representa uma causa de lesão medular não traumática [2].

Até onde sabemos, nenhum estudo anterior comparou características clínicas e epidemiológicas de pacientes com tetraplegia traumática e malformação de Chiari tipo I. Os pacientes deste estudo foram recrutados após admissão no Programa de Reabilitação em Lesão Medular na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação Unidade SARAH Fortaleza, no período de janeiro de 2017 até janeiro de 2020. Os grupos foram comparados em variáveis como idade, gênero, procedência, escolaridade, idade do início dos sintomas, realização de procedimento cirúrgico, presença de siringomielia e escoliose, dor neuropática, espasticidade, disfunção neurogênica do trato urinário inferior, disfunção neurogênica do intestino, transtornos de humor, ocupação e renda, uso de auxílio-locomoção e alterações de exames neurofisiológicos. As hipóteses testadas foram geradas antes da análise dos dados da experiência clínica. Essas hipóteses eram de que pacientes com Malformação de Chiari I, quando comparados àqueles com tetraplegia traumática, 1) seriam mais propensos a ser do sexo feminino, 2) apresentariam maior idade, 3) teriam maior probabilidade de ter um transtorno de ansiedade e/ou humor, 4) seriam menos propensos a necessitar de auxílio à locomoção e 5) seriam menos propensos a apresentar disfunções neurogênicas do intestino e bexiga e 6) seriam menos propensos a apresentar espasticidade.

## MÉTODOS

**Cenário**

Os pacientes com traumatismo raquimedular e malformação de Chiari do tipo I que participaram deste estudo foram atendidos no Programa de Reabilitação em Lesão Medular na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade SARAH Fortaleza. Desde a inauguração da Unidade SARAH Fortaleza em 2001 até outubro de 2020, foram atendidos no Programa de Reabilitação em Lesão Medular 5971 pacientes. As lesões medulares traumáticas representam a maioria dos casos atendidos (52,5%), sendo constituída principalmente de jovens (72,7% entre 16 e 51 anos) do sexo masculino (86,3%).

A Rede SARAH de hospitais de reabilitação possui 9 unidades em diversas capitais do Brasil, sendo 2 unidades na cidade de Brasília, e as demais distribuídas em Fortaleza-CE, Belo Horizonte-MG, Salvador-BA, São Luís-MA, Rio de Janeiro-RJ, Macapá-AP e Belém-PA. A reabilitação é centrada no paciente e no seu potencial funcional, em atividades contextualizadas, com participação ativa da família e apoiados por equipe interdisciplinar. Em 2019, os hospitais da Rede SARAH atenderam[11,12] mais de 2,5 milhões de pessoas.

**Recrutamento e seleção**

A população estudada foi composta por adultos, com diagnóstico de Malformação de Chiari do tipo I e tetraplegia traumática, admitidos no Programa de Reabilitação em Lesão Medular na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade SARAH Fortaleza, no período de janeiro de 2017 até janeiro de 2020. Foram excluídos pacientes com outras comorbidades neurológicas. Foi adotada técnica de amostragem não probabilística e intencional. Os dados foram coletados por meio de um formulário com as seguintes variáveis: idade, gênero, procedência, escolaridade, idade do início dos sintomas, realização de procedimento cirúrgico, presença de siringomielia e escoliose, dor neuropática, espasticidade, disfunção neurogênica do trato urinário inferior, disfunção neurogênica do intestino, transtornos de humor, ocupação e renda, uso de auxílio-locomoção e alterações de exames neurofisiológicos.

**Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo observacional analítico e retrospectivo, realizado por meio da análise de prontuário eletrônico. O projeto foi elaborado conforme recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional Saúde/MS e aprovado pelo Comitê Científico e de Ética em Pesquisa da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. A presente pesquisa não apresenta conflitos de interesses entre os autores e os resultados obtidos.

**Análise Estatística**

Foram realizadas análises estatísticas descritivas para traçar os perfis dos pacientes e compará-los. Para análise estatística foram utilizadas distribuição de frequência e os testes T de student, ANOVA, qui-quadrado, Tukey e análise de correlação de Pearson com auxílio do programa SPSS versão 21. O nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTS

De janeiro de 2017 a janeiro de 2020, um total de 150 pacientes foram selecionados, sendo 77 pacientes com MC-I e 83 pacientes com tetraplegia traumática. Conforme os dados contidos na tabela 1, observamos heterogeneidade em relação a parâmetros epidemiológicos nos grupos estudados, sendo que, no grupo com MC-I, houve predomínio de mulheres, maior escolaridade, maior média de idade, maior participação no mercado de trabalho e menor recebimento de benefício social.

**Tabela 1.** Parâmetros Demográficos

| | MC-I | Tetraplegia traumática | Valor de p |
|---|---|---|---|
| Sexo Masculino | 9,6% | 90,4% | < 0,05 |
| Sexo Feminino | 77,9% | 22,1% | < 0,05 |
| Idade média | 45,9 anos | 37,2 anos | |
| Ensino médio completo | 37,7% | 22,9% | |
| Ensino superior completo | 18,2% | 6% | |
| Trabalho | 19,5% | 0 | |
| Aposentados | 18,4% | 28,9% | 0,12 |
| Auxílio-doença | 19,5% | 25,3% | 0,38 |
| Amparo social | 7,8% | 19,3% | < 0,05 |

A siringomielia esteve presente em 37 pacientes com MC-I (48,1%) e nenhum dos 83 pacientes com tetraplegia traumática apresentava esta complicação. Nos pacientes que apresentavam siringomielia, a localização cervicotorácica predominou (67,6%), seguida das seguintes localizações: cervical (18,9%), torácica (10,8%) e toracolombar (2,7%). A presença de escoliose apresentou baixa prevalência e foi semelhante nos dois grupos (p: 0,538), ocorrendo em 9,6% dos pacientes com tetraplegia traumática e 16,8% no grupo com MC-I . A escoliose predominou na região torácica nos dois grupos (53,8% dos pacientes com escoliose e MC-I e 62,5% dos pacientes com escoliose e tetraplegia traumática).

A maior parte dos potenciais evocados realizados nos pacientes com MC-I não apresentava alterações (42 dos 57 pacientes que realizaram o exame). O oposto ocorreu nos pacientes com tetraplegia traumática, em que 33 dos 36 pacientes que realizaram o exame o apresentava alterado.

O percentual de pacientes com marcha foi superior no grupo com MC-I em relação ao grupo de pacientes com tetraplegia traumática (98,7% x 22,9%; p <0,05).

A cadeira de rodas representou o auxílio-locomoção mais utilizado no grupo de pacientes com tetraplegia traumática em relação aos pacientes com MC-I (85,5% x 5,3%; p <0,05). As demais formas de auxílio à locomoção utilizadas pelos pacientes estão especificadas na tabela 2.

**Tabela 2.** Locomoção

| | MC-I | Tetraplegia traumática | Valor de p |
|---|---|---|---|
| Marcha | 98,7% | 22,9% | <0,05 |
| Cadeira de rodas | 5,3% | 85,5% | <0,05 |
| Bengala | 14,3% | 9,6% | 0,365 |
| Andador | 11,7% | 10,8% | 0,866 |
| Apoio em terceiros | 13% | 1,2% | <0,05 |
| Órtese | 3,9% | 13,3% | <0,05 |

Uma maior proporção de pacientes com tetraplegia traumática apresentava espasticidade em comparação com o grupo com MC-I (90,4% versus 15,6%; p<0,05). Dos pacientes que apresentavam espasticidade, foi necessário, mais frequentemente, tratamento medicamentoso para os pacientes com tetraplegia traumática em relação aos pacientes com MC-I (84% versus 25%; p<0,05).

A dor neuropática foi frequente nos dois grupos e não houve diferença estatística entre eles (p: 0,159), estando presente em 67,1% dos pacientes com MC-I e em 77,1% dos pacientes com tetraplegia traumática. A maioria dos pacientes nos dois grupos fazia uso de tratamento medicamentoso para dor neuropática (60,3% dos pacientes com MC-I e 67,5% dos pacientes com tetraplegia traumática), também sem diferença estatística (p: 0,384).

Uma maior proporção de pacientes com tetraplegia traumática apresentava disfunção neurogênica do trato urinário inferior em comparação com o grupo com MC-I (97,6% versus 32,9%; p<0,05). O cateterismo vesical intermitente era utilizado por 72,3% dos pacientes com tetraplegia traumática e por apenas um paciente com MC-I.

Um maior percentual de pacientes com tetraplegia traumática apresentava disfunção neurogênica do intestino em comparação com o grupo com MC-I (97,6% versus 11,8%; p<0,05).

Um maior quantitativo de pacientes com MC-I apresentava transtorno de ansiedade em comparação com o grupo com tetraplegia traumática (29,9% versus 6%; p<0,05). A presença de depressão foi semelhante nos dois grupos (p: 0,179) e esteve presente em 39% dos pacientes com MC-I e em 28,9% dos pacientes com tetraplegia traumática.

Maior número de pacientes foi submetido a tratamento neurocirúrgico no grupo com tetraplegia traumática em relação ao grupo com MC-I (p <0,05). Enquanto 79,5% dos pacientes tetraplégicos realizaram cirurgia, apenas 42,9% dos pacientes com MC-I a realizaram.

## DISCUSSÃO

As malformações de Chiari formam um grupo heterogêneo de doenças definidas por anormalidades anatômicas, com deslocamento do cerebelo, isoladamente ou em conjunto com o tronco encefálico, para o canal vertebral [3]. Hans Chiari classificou em 1891 essas malformações em três tipos (malformações de Chiari I, II e III) e, quatro anos depois, acrescentou a malformação de Chiari IV [4]. O diagnóstico da malformação de Chiari do tipo I (MC-I) é baseado na documentação em ressonância magnética do deslocamento das tonsilas cerebelares abaixo do forame magno em mais de 5 mm [5]. Deslocamento limítrofe das tonsilas cerebelares (entre 3 e 5 mm) é considerado patológico se for associada com características adicionais de MC-I, tais como outras anomalias de junção craniocervical ou siringomielia [6].

Os dados disponíveis na literatura sobre as características clínicas dos pacientes com malformação de Chiari do tipo I atendidos nos programas de reabilitação são escassos e essa condição neurológica tem sido cada vez mais diagnosticada nos últimos anos, devido à maior disponibilidade de exames de ressonância magnética [7].

Com o maior número de casos evidentes, torna-se necessário uma melhor visão sobre o perfil clínico desses pacientes e identificação de suas principais demandas, a fim de serem adequadamente abordadas em programas de reabilitação.

Os pacientes com MC-I podem apresentar lesão medular cervical e por este motivo foram comparados com uma população que apresenta lesão medular nesta mesma topografia, no caso, os pacientes com tetraplegia por traumatismo raquimedular, já que esta é a principal causa de lesão medular atendida nos programas de reabilitação ao redor do mundo. Essas condições neurológicas podem apresentar consequências semelhantes, como alteração de força nos quatro membros, dor neuropática, espasticidade, além de disfunções neurogênicas do intestino e do trato urinário inferior.

No grupo de pacientes com MC-I predominaram as mulheres, os transtornos de ansiedade e a presença de siringomielia. No grupo com tetraplegia traumática predominaram os homens, um maior percentual de realização de neurocirurgia, a presença de espasticidade e de disfunções neurogênicas do intestino e do trato urinário inferior.

A frequência de siringomielia nos pacientes com MC-I encontrada no nosso trabalho (48,1%) esteve de acordo com o relatado na literatura, que varia entre 40 e 75 por cento [10]. A prevalência de hidrocefalia associada a MC-I é de aproximadamente 10% [8]. As malformações de Chiari do tipo I estão também associadas a uma alta incidência de anomalias esqueléticas da coluna cervical e da junção craniocervical. Estas incluem impressão basilar, fusão atlanto-occipital, assimilação atlanto-axial e síndrome de Klippel-Feil [11].

A escoliose é a apresentação clínica mais comum da siringomielia e é geralmente secundária a uma siringomielia espinhal assimétrica [12]. Em nosso estudo, a presença de escoliose associada à siringomielia apresentou baixa prevalência.

Enquanto a maioria dos pacientes com MC-I apresentava marcha sem necessidade de auxílio à locomoção, a maioria dos pacientes com tetraplegia traumática utilizava cadeira de rodas para locomoção. Dentre os pacientes com tetraplegia traumática que apresentavam marcha, houve maior necessidade de uso de auxílio-locomoção e órtese quando comparados aos pacientes com MC-I.

Não houve diferença estatística em relação à dor neuropática na comparação entre os grupos, sendo que, em ambos, esta condição foi altamente prevalente e merece uma abordagem apropriada. Também não houve diferença estatística em relação ao diagnóstico de depressão na comparação entre os grupos, porém o transtorno de ansiedade apresentou prevalência quase cinco vezes maior nos pacientes com MC-I em comparação aos pacientes com tetraplegia traumática. Tal resultado é de grande relevância, visto que, os transtornos de ansiedade influenciam de forma significativa o desempenho dos pacientes nos programas de reabilitação.

Os pacientes com MC-I, apesar da ocorrência em menor frequência, não estão isentos da presença de espasticidade e disfunções neurogênicas do intestino e do trato urinário inferior. Em relação a este último, apesar da possibilidade de sua ocorrência, a chance da necessidade de procedimento artificial para o esvaziamento vesical neste grupo é ínfima, ao contrário dos pacientes com tetraplegia traumática, cuja necessidade de realização do cateterismo vesical é extremamente frequente. Este dado é muito relevante, dada a influência das consequências orgânicas e psicossociais que a disfunção neurogênica do trato urinário inferior determina aos pacientes com lesão medular.

A escolha do manejo mais apropriado nos pacientes com MC-I permanece discutível e enfrenta-se, cada vez mais, a decisão de como conduzir o cuidado de pacientes assintomáticos e pacientes que apresentam sintomas que podem ou não estar relacionados a esta malformação [13]. A decisão sobre a realização de procedimento cirúrgico após um traumatismo raquimedular é mais objetiva, baseada em critérios de instabilidade vertebral, o que pode explicar o resultado de nosso estudo, onde houve maior realização de procedimentos neurocirúrgicos nesta população, quando comparada aos pacientes com MC-I.

Os pacientes assintomáticos com diagnóstico incidental de MC-I que não têm siringomielia podem ser tratados conservadoramente com vigilância clínica e por ressonância magnética. A cirurgia descompressiva é indicada para pacientes com MC-I que são claramente sintomáticos, apresentado-se com paralisia de nervo craniano, mielopatia, sintomas cerebelares ou cefaleia occipital grave. Para pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos com MC-I que estão neurologicamente intactos, mas têm siringomielia na ressonância magnética, o manejo é controverso [13].

Se os pacientes forem levemente sintomáticos, a MC-I não é necessariamente uma condição progressiva e os sintomas leves podem permanecer estáticos ou melhorar com o tempo. Portanto, é razoável observar pacientes que apresentam sintomas leves, embora haja raros relatos de casos de deterioração súbita. A cirurgia deve ser oferecida se os sintomas piorarem subsequentemente [9].

**Limitações**

A principal limitação deste trabalho se relacionada ao seu caráter observacional e as implicações inerentes a este tipo de estudo, bem como a análise retrospectiva e baseada apenas em informações contidas em prontuários.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, o atendimento de pacientes com MC-I representa um desafio, em virtude do diferente perfil das demandas apresentadas por esses indivíduos em relação àquelas presentes em pacientes com traumatismo raquimedular, tradicionalmente o principal grupo atendido nos programas de reabilitação que envolvem pessoas com lesão medular. Diante de pacientes com o diagnóstico de MC-I, entender suas características clínicas e epidemiológicas, bem como suas principais demandas é essencial para uma melhor organização e individualização de seus programas de reabilitação. Diante disso, mais estudos são necessários para o melhor entendimento das peculiaridades da população com MC-I.

## REFERÊNCIAS

1 - Harrison CL, Dijkers M. Spinal cord injury surveillance in the UnitedStates: an overview. Paraplegia. 1991;29(4):233–246.
2 - Samuel G. McClugage III, MD, and W. Jerry Oakes, MD. The Chiari I malformation; Department of Neurosurgery, University of Alabama at Birmingham, Alabama; J Neurosurg Pediatr. 2019; 24:217–226.
3. Sarnat HB. Disorders of segmentation of the neural tube: Chiari malformations. Handb Clin Neurol. 2008; 87: 89-103.
4. Azahraa Haddad F, Qaisi I, Joudeh N, Dajani H, Jumah F, Elmashala A, Adeeb N, Chern JJ, Tubbs RS. The newer classifications of the chiari malformations with clarifications: An anatomical review. Clin Anat. 2018; 3: 314-322.
5. Epstein NE. Definitions and treatments for chiari-1 malformations and its variants: Focused review. Surg Neurol Int. 2018; 9: 152.
6. Elster AD, Chen MY. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. Radiology. 1992; 183: 347-353.
7. Speer MC, Enterline DS, Mehltretter L. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. J Genet Couns. 2003; 12: 297-311.
8. Nohria V, Oakes WJ. Chiari I malformation: a review of 43 patients. Pediatr Neurosurg. 1990; 16: 222-227.
9. Langridge B, Phillips E, Choi D. Chiari Malformation Type 1: A Systematic Review of Natural History and Conservative Management. World Neurosurg. 2017; 104: 213-219.
10. Avellaneda Fernández A, Isla Guerrero A, Izquierdo Martínez M, Amado Vázquez ME, Barrón Fernández J, Chesa i Octavio E, et al. Malformations of the craniocervical junction (chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment). BMC Musculoskeletal Disorders [Internet]. 2009;10(Suppl 1):S1.
11. Steinbok P. Clinical features of Chiari I malformations. Childs Nerv Syst. 2004; 20: 329-331.
12. Caldarelli M, Di Rocco C. Diagnosis of Chiari I malformation and related syringomyelia: radiological and neurophysiological studies. Childs Nerv Syst. 2004; 20: 332-335.
13. Novegno F, Caldarelli M, Massa A, Chieffo D, Massimi L, Pettorini B, Tamburrini G, Di Rocco C. The natural history of the Chiari Type I anomaly. J Neurosurg Pediatr. 2008 Sep;2(3):179-87.

# Periodic limb movements during sleep *vs* seizures and epileptiform discharges: some supposedly shared pathomechanisms

## Movimentos periódicos dos membros durante o sono *vs* crises e descargas epileptiformes: alguns patomecanismos supostamente compartilhados

Lucas Lima Najar[1]
Marleide da Mota Gomes[2]

**SUMMARY**

This is a narrative review that assesses some possible underlying abnormal mechanisms shared between periodic limb movements during sleep (PLMS) and interictal epileptiform discharges (IEDs) or epileptic seizures.

The underlying abnormal mechanisms of PLMS are not clearly defined, but the hypotheses raised include a pure motor mechanism originating in the brainstem, spinal cord or a cortico-subcortical interaction, influenced by predisposing factors, through neural networks.

PLMS rhythmicity appears to be closely linked to sleep microarchitecture, and also to cortical arousals, as with some types of epilepsy, which involve both the underlying sleep rhythms and their intrinsic functions as well as the so-called central pattern generators that produce rhythmic motor patterns. However, the relationship between PLMS and epilepsy has not yet been fully clarified. Rhythmicity and sleep fragmentation appear to be common denominators between them, at least more closely in sleep-related hypermotor epilepsy. To some extent, the electroencephalographic changes of PLMS would express an epiphenomenon of the involvement of some underlying brain networks common to epileptic seizures and IEDs.

**Keywords:** Periodic limb movements, sleep, seizure, pathophysiology

**RESUMO**

Esta é uma revisão narrativa que avalia alguns possíveis mecanismos anormais subjacentes compartilhados entre os movimentos periódicos dos membros durante o sono (MPMS) e as descargas epileptiformes interictais (DEIs) ou crises epilépticas.

Os mecanismos anormais subjacentes dos MPMS não estão claramente definidos, mas as hipóteses levantadas incluem mecanismo motor puro originado no tronco cerebral, medula espinhal ou uma interação córtico-subcortical, por influência de fatores predisponentes, através das redes neurais.

A ritmicidade dos MPMS aparece estar intimamente ligada à microarquitetura do sono, e também aos despertares corticais, como acontece com alguns tipos de epilepsia, o que envolve tanto os ritmos subjacentes do sono e suas funções intrínsecas quanto os chamados geradores de padrões centrais que produzem padrões motores rítmicos.

No entanto, a relação entre PLMS e epilepsia ainda não foi totalmente esclarecida. Ritmicidade e fragmentação do sono parecem ser denominadores comuns entre eles, pelo menos mais intimamente na epilepsia hipermotora relacionada ao sono. Em certa medida, as alterações eletroencefalográficas de PLMS expressariam um epifenômeno do envolvimento de algumas redes cerebrais subjacentes comuns a crises epilépticas e IEDs.

**Palavras-chave:** Movimentos periódicos dos membros, sono, convulsão, fisiopatologia

[1]Graduate Program in Psychiatry and Mental Health, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro
[2]Institute of Neurology Deolindo Couto, School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro

**Corresponding author:** Dr Lucas Najar, llnajar@yahoo.com.br

**Conflict of interest:** There's no conflict of interest to declare.
**Funding:** There's no funding to declare.

## INTRODUCTION

There is a spectrum of motor events related to sleep and paroxysmal nocturnal epilepsy that have clinical similarities and perhaps also shared neurophysiological mechanisms, not yet fully characterized.

Rhythmic movements during sleep include normal variants of physiological movements, some related disorders, and types of epilepsy such as sleep-related hypermotor epilepsy (SHE). Recently, models for sleep arousal have sought to clarify their etiology[12].

Periodic limb movements during sleep (PLMS), one of these rhythmic movements, are involuntary, sleep-related phenomena characterized by periodic episodes of repetitive and stereotyped limb movements that can cause significant sleep fragmentation and daytime functional impairment[3].

Polysomnographically, PLMS are recognized only if they occur in a series of at least four consecutive movements, each lasting 0.5 to 5 seconds but separated by 4 to 90 seconds. The number of PLMS per hour of sleep constitutes its index (PLMI) and according to the ICSD-3, it is considered abnormal when >15/h in adults and >5/h in children[11]. Their identification can be a challenge in clinical practice, as they are also associated with primary motor disorders and respiratory disorders related to sleep and associated awakenings[3].

Regarding periodic limb movement disorder (PLMD), it refers to patients with an abnormal PLMI, and clinical sleep disturbance that cannot be explained by another sleep disorder[1]. So other associated sleep disorders need to be excluded: namely RLS, narcolepsy, REM sleep behavior disorder (RBD) and sleep-related respiratory disorder[3].

There are recent advances that have clarified some aspects of the impact of periodic motor activity on the microstructure and macrostructure of sleep and its effect on daytime functioning[3]. However, it is still unclear whether the electrophysiological changes would be functional epiphenomena of some common underlying brain networks of sleep and periodic movements. Here we try to clarify the pathogenetic similarities between the electroencephalographic expression of the PLMS and the phenomena linked to epileptic seizures, regarding predisposing factors and the neural networks of both seizures and PLMS.

## EPIDEMIOLOGY OF PERIODIC LIMB MOVEMENT OF SLEEP: PREVALENCE AND RISK FACTORS

The prevalence of PLMS is estimated to be 4%–11% in adults[17]. In population studies, age, male gender, and restless legs syndrome (RLS) were all recorded as independent risk factors for PLMS in adults (PLMI > 15/h)[3].

PLMS usually increase with aging. They are often comorbid with other sleep disorders such as restless legs syndrome (RLS ) and various clinical comorbidities (eg, congestive heart failure, diabetes, migraine, cardiovascular, liver and kidney disease, alcohol dependence, syringomyelia), in addition to neurological or psychiatric [3]. PLMS can be precipitated by medications and psychoactive substances, such as antidepressants and lithium[3], and several psychotropic drugs have been associated with PLMI, increasing or decreasing them.

Serum ferritin has been the focus of several studies with controversial results, probably reflecting different phenotypes, but iron supplementation is routine for patients with RLS/PLMD and low serum ferritin levels[1,3] .

The efficiency of dopaminergic agonists in PLMD[16] seems to be linked to iron and dopamine deficiencies in the CNS which supports the idea that the brain dopaminergic hypoactivity is under PLMS pathophysiology.

Chronic kidney disease and renal failure were similarly associated with RLS and PLMS. Diabetes has also been listed as a potential risk factor for PLMI > 15/h, but this relationship decreases when proper adjustment of confounding was undertaken[3].

## MACRO AND MICROSTRUCTURE OF SLEEP VS PERIODIC LIMB MOVEMENT AND SEIZURES

Sleep is generally analyzed through its macrostructural stages, which, by themselves, cannot provide information about its functional structure and stability. Sleep is characterized by the cyclical occurrence of REM (rapid eye movement) and NREM (non-rapid eye movement) sleep phases, the latter comprising slow-wave sleep (N3 stage) and the lighter stages of sleep (N1 and N2). However, the microstructure characteristics and the phasic phenomena that occur during sleep also provide complementary information about it. In NREM sleep, the cyclic alternating pattern (CAP) is a recurrent physiological EEG activity that occurs in the brain during sleep and captures the microstructure of sleep and can be used to identify its instability[10].

The CAP is composed of a higher excitation A phase (k complexes, delta bursts, polyphasic bursts, arousals) and a lower excitation B phase (baseline interval between consecutive A phases)[9]. The different A phases express the arousability-reactivity of the sleeping brain at different ages and sleep stages; A1 is prevalent in younger subjects during N3, whereas A2 and A3 express more sleep disruption in adults[12].

Regarding the segments of REM sleep, it also has two distinct microstates: phasic and tonic. Phasic REM sleep is the portion of REM sleep during which there are bursts of rapid eye movements, which may be associated with brief bursts of EMG activity and/or sudden increases in sympathetic activity. Tonic REM sleep is the portion of REM sleep that exists between the phasic bursts, in which low muscle tone is consistent[6]. Consequently, sleep stages and cycles represent the macrostructure of sleep and the CAP and segments of REM sleep, their microstructure.

PLMS are more frequent during stages 1 and 2 of NREM sleep, especially with their CAP and their rapid activity subtypes (A2 and A3). Besides, PLMS become less frequent during stage 3 of NREM sleep and REM sleep[1,3]. Furthermore, PLMS are rarely recorded during the CAP B-phase, a period of low EEG activation that does not appear to support the emergence of PLMS, which are typically confined to CAP A-phases[3].

The number of PLMS-related awakenings (ie, PLMIar) can be seen as a marker of sleep fragmentation, but several studies have failed to relate PLMIar to the severity of reported sleep complaints or subjective or objective sleepiness[3].

There are two main PLMS night patterns. One begins shortly after sleep onset and dominates early sleep cycles, influenced by circadian as well as homeostatic influences, and a second type, where PLMS are more evenly distributed across sleep cycles, with a predominant peak commonly occurring in the middle of sleep cycles. Being that in both patterns, the PLMI can vary significantly between consecutive nights. Furthermore, it is recognized that certain body positions in susceptible individuals can affect the genesis of PLMS[3].

Regarding sleep and interictal epileptiform discharges (IED) or seizures, the main physiological issues are presented as follows[4].

Epileptic discharges may occur only during sleep or potentialize during the sleep, or the wake-up time. Besides, sleep deprivation may trigger seizures in some kinds of seizures, mainly genetic generalized epilepsies, like juvenile myoclonic epilepsy. Also, electrical activity in different areas of the brain tends to be synchronized during NREM sleep when IEDs and seizures are most activated, and epileptiform activity during lighter stages of sleep is related to sleep instability and the CAP patterns[4].

Neuronal networks commonly shared between sleep and epilepsy produce a vicious cycle, as nocturnal seizures can disrupt sleep, on the other hand, antiepileptic drugs and sleep disorders can contribute to sleep fragmentation, which can worsen seizures. Most sleep-related seizures are followed by arousal. In addition, many predisposing factors can facilitate the occurrence of micro-arousals and sleep instability, which increases or modulate the occurrence of minor motor events and other sleep disorders, which in turn induce IEDs and sleep-related seizures[4].

## SIMILARITIES AND DIFFERENCES BETWEEN PERIODIC LIMB MOVEMENT AND SEIZURES

Neural oscillations or brain waves are observed throughout the central nervous system and at all levels of the organization, and synchronization is a widespread natural phenomenon occurring in networks of oscillators. The types of brain waves are usually divided into the delta, theta, alpha, beta, and gamma, measured in cycles per second or hertz. However, specific types of neural oscillations and also synchronization can appear in functional situations, such as sleep and consciousness, and also in abnormal situations, such as epilepsy – currently understood as a network disease. Besides, neocortical synchronization along sleep and wakefulness is frequently linked with rhythmic oscillations of neuronal activity: slow oscillation, delta, spindle, beta, gamma and ripples[14]. In this section, we intend to outline the main known pathological mechanisms for epileptic seizures and IED, as well as PLMS, unfolding the questionable common neuronal pathways.

The epileptic activity must be considered in terms of the functional and dynamic connectivity of dysfunctional neuronal networks[13]. Since some of these networks are interconnected through reentrant connections, this means that some nodes tend to receive connections from others, such as the cortico-thalamic-cortical system[13]. It is also known that seizures occur in neuronal networks due to a change in the dynamic balance between excitatory and inhibitory processes, with the predominance of the first[13]. At the local neuronal network level, neurons and associated glia became increasingly coupled in the transition to a seizure, recruiting more distant neuronal networks[13]. Consequently, these circuits have been described in various forms of epilepsy, such as the thalamocortical system involved in absence epilepsies, and also in several other forms of epilepsy[13].

It has been postulated that in seizures with altered consciousness or with certain motor behaviors, such as those of a repetitive nature or innate behavior, there is the involvement of circuits in both cortical and subcortical pathways[8].

On the other side, PLMS is often associated with transient autonomic arousal, with tachycardia and oscillation of blood pressure. This involves several cortical and subcortical centers in the so-called “central autonomic network” modulators of the brainstem mechanisms that directly regulate autonomic functions[15]. Consequently, this also involves many subcortical areas of the brain, but their origin and pathophysiology remain unclear[5,16].

In the review by Drakatos *et al*.[3], three main anatomical loci were discussed as the potential *locus minoris resistentiae*: neocortical, subcortical, and the spinal cord. Two distinct underlying pathological mechanisms were discussed in this context: a pure motor, possibly originating in the spinal cord, and a more cortico-subcortical interaction given the PLMS rhythmicity closely linked to sleep microarchitecture and its CAP periodicity, not unlike the events apneic/hypopneic in obstructive sleep apnea.

The link between the periodic limb movement and intrinsic periodic fluctuations of the nervous system affecting motor and autonomic systems during NREM sleep suggested the existence of a common brainstem generator[16]. Central pattern generators (CPG) have been shown to exist in the spinal cord of many animals[7]. These CPGs are genetically determined networks of neurons capable of generating rhythmic motor patterns that have been found to underlie vital functions like respiration, locomotion and mastication[10]. CPGs are independent of higher brain centers or peripheral sensory input[7]. Such generators modulate their periodicity by descending influences, probably reticular. This concept is supported by previous studies with functional MRI, which point to the red nucleus and other regions of the brainstem as generators of PLMS. The lack of EEG cortical potentials and other findings in the literature support the origin and induction mechanism of the PLMS as subcortical[16].

It has been considered that in patients with PLMS, functional alterations in the cortico-subcortico-spinal networks involved in the generation of locomotion may induce these motor patterns. However, it is still unknown whether this reflects a process in which dysfunction in the brainstem leads to an immediate movement of the legs with delayed processing through the thalamus to the cortex or somatosensory feedback of the leg movement to the cortex, or perhaps a combination of the two mechanisms[2].

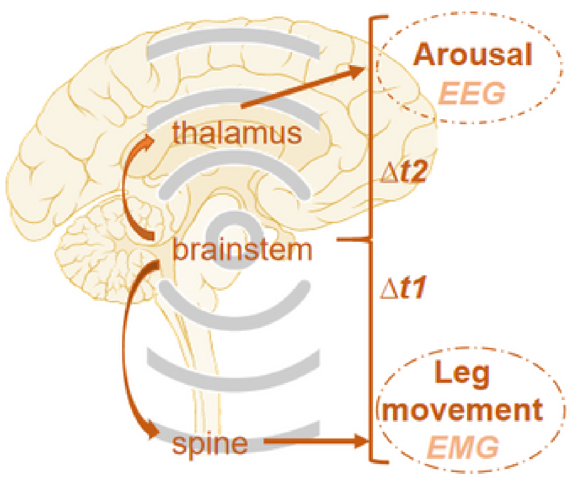



**Figure 1.** The hypothesis regarding CNS areas involved in the leg movements during sleep is associated with cortical arousals. Δt1: quick delay from the brainstem event to the beginning of the leg movement. Δt2: slow delay between the brainstem event and its transmission to the cortex. Diagram based on Bansal et al[2]. The oscillations would be generated from the brainstem, with supraspinal influence and electroencephalographic manifestation, as well as with spinal influence and motor repercussion and electromyographic manifestation.

A fascinating question relates to some possible shared pathogenesis of NREM sleep parasomnias and sleep-related hypermotor epilepsy - SHE - the only type of epilepsy that has rhythmic features. The description of the different nosological entities belonging to these groups elucidates a possible common origin of the pathology of awakening and outlines relevant characteristics that allow a differential diagnosis. In particular, recognition of an epileptic disorder requires specific medications, while most disorders of arousal do not require any treatment. Also, PLMS are often associated with EEG arousals. Bansal *et al*.[2] in an approach with neuro-extremity analysis researched the causal link between neural activity and leg movements. The initial implementation was consistent with the hypothesis of brainstem dysfunction as a potential source of leg movements during sleep associated with cortical arousals.

Here, we discuss supposedly shared pathomechanisms of sleep movement disorders such as PLMS and the seizure motor phenomenon. The most important researchers on the subject, Parrino *et al*.[10], have already addressed the topic for several years. They recognize the role of arousal systems in giving rise to a continuum of EEG modifications ranging from high-voltage slow rhythms to low-amplitude rapid activities with different characteristics, such as the A-phase subtypes of CAP. These researchers recognize the physiological, paraphysiological, and pathological motor activities during NREM sleep. They suggest that there are CPG expressed by an automatic sequence of EEG-vegetative events that need a trigger (excitement), spontaneous or internal epileptic outburst or external stimuli, expressed by a spectrum of behaviors that appear the same, whether they are part of a seizure or a parasomnia/sleep motor event. These results will depend on several continuum factors (sleep stage, delta power, neuromotor network), but all events share the common trait of arousal-activated phenomena10. The CPG would be a possible mechanism involved and has been seen as a similarity between automatic motor behaviors in both sleep disorders and frontal lobe epilepsy[8].

Along with this, there is the CAP phase A with instability and micro-arousals. Previous studies showed that most seizures occurred in the CAP and always during phase A. Contrarily, there are sleep-related movements, epileptic or not. The PLM periodicity is parallel to the recurrence of CAP cycles. The great majority of limb movements occur during phase A of CAP, which occurs during NREM sleep[10]. And CPGs bring an embryonic origin of these movements that share a final common path to neurophysiological expression. Hyperkinetic automatisms in patients with epilepsy may resemble stereotyped behaviors of our ancestors. Defensive postures, violent gestures, emotional behaviours and sudden arousals resemble archaic automatic motor sequences triggered by CPG situated in subcortical structures[10].

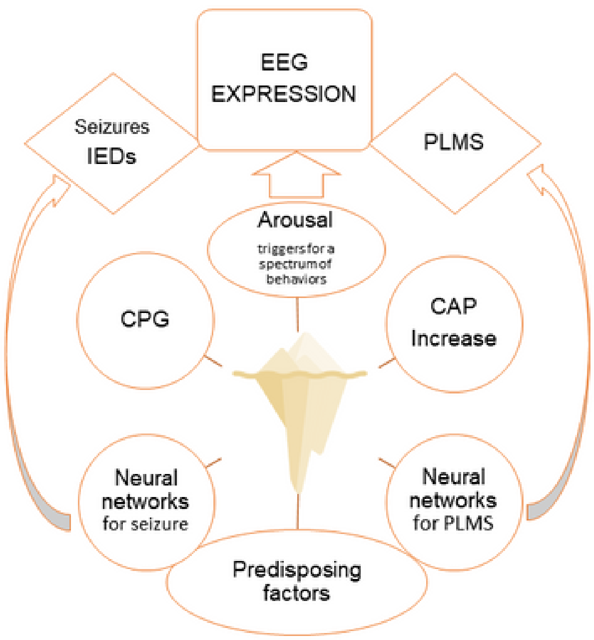



**Figure 2.** Do PLMS and epileptic seizures have some shared pathomechanisms? Would the electroencephalographic alterations represent an epiphenomenon of some dysfunctions, underlying structures, common neural networks?
CAP: cyclic alternating pattern; CPG: central pattern generators; IEDs: interictal epileptiform discharges; PLMS: periodic limb movements of sleep

Regarding arousals, there is a variable temporal relationship between EEG arousals and PLMs: arousals may precede, follow, or accompany PLMs, suggesting that arousals are not only a consequence of PLMS but can be separated expressions of a common mechanism[1]. Sieminski *et al*.[11] evaluated the temporal distribution of arousals around PLMS and the results suggest that PLMs are followed by arousals, but the work described a temporal relation, not a causal one[11].

As briefly presented by Sieminski *et al*.[11] , the appearance of PLMS in their study showed cortical and autonomic activation initiated after PLMS. This was expressed by a significant increase in alpha+beta wave power and heart rate, and shortly thereafter by an increase in systolic blood pressure, moreover, they did not detect changes in EEG, BP, and HR before PLMS. However, some studies demonstrate that some forms of activation begin before PLMS, and those leg movements are part of a continuous activation process as presented by Ferillo et al. apud Sieminski *et al*.[11] showing an increase in EEG activity just before PLMS - about 3 s earlier for delta band activity and 1 s earlier for the other EEG bands[11]. Although, in any case, it appears that there is not a fully shared underlying pathological mechanism, as the manifestations are different. Despite the differences in motor phenomenology between sleep-related epilepsies and PLMS, as these have long duration and long inter movement intervals, they have stereotyped movements as happens in SHE[12].

Concerning sleep fragmentations, it really can be triggered by some limb movements, which are related to cortical arousals[2]. And it is also caused by epileptic activity during sleep. Any sleep disorder can aggravate seizures and it reinforces that the link between epilepsy and sleep is reciprocal[4].

Kim *et al*.[5] investigated the brain regions associated with PLMS and the results suggest that the brain regions activated before PLM onset indicates the cortical contribution of PLMS pathomechanism.

Furthermore, stereotypies and repetitive motor patterns observed in several physiological and pathological conditions are linked to networks between the cortex and basal ganglia. Thus, this framework could be related to the phenomenon of seizures or even PLMS[8].

Previous neurophysiological studies have studied the relationship between sleep and PLMS[2,5,11]. They pointed out the cortical contribution of the MPMS[5] pathomechanism, the temporal relationship of arousals around the MPMS[11] and the hypothesis of brainstem dysfunction as a potential source of leg movements during sleep associated with cortical arousals[2].

Probably, future studies combining functional neuroimaging with stereoelectroencephalography may contribute to testing hypotheses about cortico-subcortical circuits and deeper brain subcortical regions of the brain[8].

## CONCLUSIONS

It is already known that PLMs involve transient autonomic arousal and activation of cortico-subcortico-spinal networks also favoring rhythmic motor patterns. However, a possible shared pathophysiological relationship between PLMS and epilepsy remains an understudied área. There seems to be a temporal relation between PLMs and arousals, but not a causal one, unlike IEDs and seizures, which lead to arousals. EEG changes would furthermore be an epiphenomenon of some common underlying brain networks to both seizures, IEDs and PLMs, all related to arousal mechanisms.

## REFERENCES

1. Alessandria M, Provini F. Periodic Limb Movements during Sleep: A New Sleep-Related Cardiovascular Risk Factor? Front Neurol. 2013; 4:116.
2. Bansal K, Garcia J, Feltch C, Earley C, Robucci R, Banerjee N. "Understanding Cortical Arousals during Sleep from Leg Movements: A Pilot Study.". bioRxiv; 2021.
3. Drakatos P, Olaithe M, Verma D, Ilic K, Cash D, Fatima Y, Higgins S, Young AH, Chaudhuri KR, Steier J, Skinner T, Bucks R, Rosenzweig I. Periodic limb movements during sleep: a narrative review. J Thorac Dis. 2021;13(11):6476-6494.
4. Gomes MM. At the crossroads of epilepsy and sleep: some issues. Rev. Bras. Neurol. 2021;57(4): 23-30.

5. Kim TJ, Cha KS, Lee S, Yang TW, Kim KT, Park BS, Jun JS, Lim JA, Byun JI, Sunwoo JS, Shin JW, Kim KH, Lee SK, Jung KY. Brain regions associated with periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. Sci Rep. 2020;10(1):1615.
6. Kirsch D, Harding SM, Eichler AF. Stages and Architecture of Normal Sleep. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. Last updated: November 08, 2021. Accessed: November 18, 2021.
7. Lu Q. Coupling relationship between the central pattern generator and the cerebral cortex with time delay. Cogn Neurodyn. 2015;9(4):423-436.
8. McGonigal A. Semiology and Epileptic Networks. Neurosurg Clin N Am. 2020 Jul;31(3):373-385.
9. Mutti C, Bernabè G, Barozzi N, Ciliento R, Trippi I, Pedrazzi G, Azzi N, Parrino L. Commonalities and Differences in NREM Parasomnias and Sleep-Related Epilepsy: Is There a Continuum Between the Two Conditions? Front Neurol. 2020;11:600026.
10. Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. Sleep Med Rev. 2006;10(4):267-285.
11. Sieminski M, Pyrzowski J, Partinen M. Periodic limb movements in sleep are followed by increases in EEG activity, blood pressure, and heart rate during sleep. Sleep Breath. 2017;21(2):497-503.
12. Silvestri R, Walters AS. Rhythmic movements in sleep disorders and in epileptic seizures during sleep. Sleep Science Practice 2020:4, 5.
13. Stefan H, Lopes da Silva FH. Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance. Front Neurol. 2013 Mar 1;4:8.
14. Timofeev I, Bazhenov M, Seigneur J, et al. Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al. , editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies Internet. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98144/
15. Valenza G, Passamonti L, Duggento A, Toschi N, Barbieri R. Uncovering complex central autonomic networks at rest: a functional magnetic resonance imaging study on complex cardiovascular oscillations. J R Soc Interface. 2020;17(164):20190878.
16. Vetrugno R, Montagna P. Periodic Limb Movements: Diagnosis and Clinical Associations. Practical Neurology March/April 2009; 23-27.
17. Vetrugno R, D'Angelo R, Montagna P. Periodic limb movements in sleep and periodic limb movement disorder. Neurol Sci. 2007;28 Suppl 1:S9-S14.

Rev. Bras. Neurol. 58(1): 35 - 42, 2022.

# The arterial circle described by Willis, and the contribution of his successors

## *O círculo arterial descrito por Willis e a contribuição de seus sucessores*

Eliasz Engelhardt[1] [https://orcid.org/0000-0003-4168-1992]
Gilberto Levy[2] [https://orcid.org/0000-0002-2422-9825]

**ABSTRACT**

The description of the base of the human brain and its arteries that form a circle or polygon, as described and depicted by Thomas Willis and collaborators (1664), and that received his name – 'circle of Willis', has a long history, where many renowned preceding authors are included – the pre-Willisian anatomists, among which the names of Giulio Casserio (1627), Johann Vesling (1647) e Johann Jakob Wepfer (1658) deserve to be highlighted. However, despite a complete description and correct depiction of the arterial components of the circle, their naming lagged behind. After Willis, a large number of renowned authors – the post-Willisian anatomists, studied this formation further. This period begun with a poor contribution of Isbrand van Diemerbroeck (1672). Next appeared authors who provided names that became ephemeral, followed by those who presented designations that would remain permanently. Among the latter must be cited initially Joseph Lieutaud (1742) and Albrecht von Haller (1756), followed by Xavier Bichat with his posthumous work (1803), and finally the definitive names being established by Jean Cruveilhier (1834), this period closing with Henry Gray's book (1858), who consolidated the knowledge on the subject.

**Keywords:** Willis, arterial circle, nomenclature

**RESUMO**

A descrição da base do cérebro humano e das artérias que formam um círculo ou polígono, como descrito e ilustrado por Thomas Willis e colaboradores (1664) e que recebeu seu nome - 'círculo de Willis', tem uma longa história, onde constam muitos autores de renome que o precederam – os anatomistas pré-Willisianos, entre os quais os nomes de Giulio Casserio (1627), Johann Vesling (1647) e Johann Jakob Wepfer (1658) merecem ser destacados. Entretanto, apesar da descrição completa e ilustração correta dos componentes arteriais do círculo, a denominação dos mesmos ficou atrasada. Após Willis, um grande número de autores renomados – os anatomistas pós-Willisianos, continuaram a estudar essa formação. Este período começou com uma contribuição pobre de Isbrand van Diemerbroeck (1672). A seguir apareceram autores que proveram nomes que se mostraram efêmeros, seguidos por aqueles que apresentaram designações que iriam permanecer de modo permanente. Entre os últimos devem ser citados inicialmente Joseph Lieutaud (1742) e Albrecht von Haller (1756), seguidos por Xavier Bichat com sua obra póstuma (1803), e finalmente, os nomes definitivos sendo estabelecidos por Jean Cruveilhier (1834), o período fechando com o livro de Henry Gray (1858), que consolidou o conhecimento sobre o tema.

**Palavras-chave:** Willis, círculo arterial, nomenclatura

[1]Instituto de Neurologia Deolindo Couto and Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
[2]Independent Scholar, Rio de Janeiro, Brazil

**Conflict of interest**: none
**Funding:** none
**Corresponding author address:** e-mail: eliasz@centroin.net.br

## INTRODUCTION

The arterial circle (or polygon) of Willis is formed by the internal carotid artery (ICA), the anterior cerebral arteries (ACA) (A1), the posterior cerebral arteries (PCA) (P1), the tip of the basilar artery (BA), and the anastomoses that interconnect them, the anterior communicating artery (ACoA) and the posterior communicating arteries (PCoA), establishing links between the carotidal system, and between the carotid and vertebrobasilar systems, i.e., between the right-left and anterior-posterior circulations respectively (Figure 1)[1,2,3] . The arterial circle as described by Willis, and bearing his name, "and Wren's figure of the base of the brain gives an accurate though somewhat stylized view of the arterial circle"[4], and came to constitute a paradigmatic pattern recognized until the present days (Box).

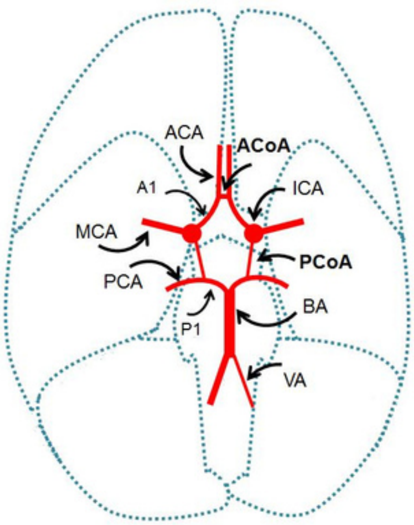



**Figure 1.** Simplified schema of the brain with projection of the arterial circle (of Willis) (based on Gray's "Anatomy of the Human Body")[2] (from Engelhardt and Levy, 2021 – with permission)[1].

ICA=internal carotid artery, ACA=anterior cerebral artery (A1=first segment), MCA=Middle cerebral artery, PCA=posterior cerebral artery (P1=first segment), BA=basilar artery, VA=vertebral arteries, and the anastomotic arteries, ACoA=anterior communicating artery, and PCoA=posterior communicating artery

Thomas Willis (1621-1675), British physician, studied with the collaboration of the physicians Richard Lower, Thomas Millington, and Christopher Wren, the nervous system of man and of experimental animals, which resulted in an advanced knowledge of the gross structure of the nervous system, its coverings, and circulation, published in his *Cerebri Anatome* (1664). There, he described the arteries forming a circle or polygon at the base of the brain, which later was named after him [circle of Willis]. This circle resulted from the branching and anastomosing of the cervicocephalic arteries, the two carotid and the two vertebral arteries. At the level of the base of the brain the trunks of the intracranial [internal] 'carotid arteries' (*arteriae carotidis*) divide in an 'anterior branch' [ACA] and a 'posterior branch' [PCoA] (*ramum anteriorem et posteriorem*), the anterior branch of each side join [ACoA], and then course forward, the 'posterior branches' [PCoA] join with the branches [PCA] of the trunk [BA] resulting from the fusion of the 'vertebral arteries' (*arteriae vertebrales*) [VA]. The basal view of the brain and its vasculature were depicted by Christopher Wren, physician and architect, and excellent draughtsman[1,4,6]. The arterial circle was named after the author – "circle (or polygon) of Willis"[41,42], a designation that endures until the present days.

**Box.** The 'arterial circle' as described by Willis.

A former paper focused on the analysis of the works on the subject of pre-Willisian anatomists, comprising Mondino de Luzzi (1316), Berengario da Carpi (1520), Andreas Vesalius (1543), Realdo Colombo (1559), Gabriele Falloppio (1561), Giulio Casserio (1627), Johann Vesling (1647), and Johann Jakob Wepfer (1658), with emphasis on the last three authors, culminating with the establishment of the anatomy of the arterial circle, described and illustrated in Thomas Willis' book (1664)[1, 5] . This period encompassed almost three and a half centuries.

Besides the description and the illustration of the anatomy of the circle (or polygon), the name of the arterial components of the circle should also be provided. However, at the time, most were only described, and the name of just one component was given – that of the intracranial 'internal carotid artery' [ICA], besides the closely related intracranial 'vertebral arteries' [VA], the union of which originates the common trunk of the 'basilar artery' [BA], which takes part of the structure of the circle, but remained unnamed, in the same way as the other described and depicted component arteries, which also had not received a specific denomination[1,6] .

Here it will be described the additional contributions of the post-Willisian anatomists, mainly related to the denomination of the arterial components of the circle that remained without a proper name, up until the point when the current nomenclature became established. The work of these anatomists lasted almost two additional centuries.

## THE DESCRIPTIONS FOLLOWING THAT OF WILLIS

After the publication of Willis' book, a large number of anatomists continued to study this subject, mentioning, to a variable extent, the existing findings. Among the selected ones, those who provided new information, i.e., the definitive names of the arterial components of the circle, will be commented on with more detail, while the others, despite their significance, will only be mentioned briefly.

**Isbrand van Diemerbroeck** (1609-1674), Dutch physician and anatomist, published the "Anatomy of the Human Body" (*Anatome Corporis Humani*) (1672)[7].

He described a complete arterial circle, but new additional information in relation to Willis', regarding denomination, was not provided. No illustration was presented.

**Thomas Gibson** (1647-1722), English physician and anatomist, authored "The Anatomy of Humane Bodies Epitomized' (1682)[8].

He described a complete arterial circle, added the term 'vertebral trunk', replaced later for 'basilar artery'. The book was illustrated with a figure copied from Willis, as he acknowledged.

**Raymond Vieussens** (1641-1716), French physician and anatomist, published his "General Neurography" (*Neurographia Universalis*) (1684)[9].

Described a complete arterial circle, named the 'cervical artery' (*arteria cervicalis*), and the 'arteriosus channel' (*canalis arteriosus*), later replaced for 'basilar artery', and 'posterior communicating artery', respectively. He provided two illustrations of the base of the brain, which completed the circle in a complementary way.

**Govard Bidloo** (1649-1713), Dutch physician, and anatomist, published the "Anatomy of the Human Body' (*Anatomia Humani Corporis*) (1685)[10].

He did not provide a description. There is an illustration showing a complete arterial circle, although atypical, in which components remained unnamed, as stated in the caption.

**Pierre Dionis** (1643-1718), French surgeon and anatomist, authored 'The Anatomy ofMan According to the Circulation of the Blood' (*L'Anatomie de l'Homme Suivant la Circulation du Sang*) (1690)[11].

The description of the arteries of the base of the brain is incomplete. The illustration was copied from Bidloo, without caption.

**Humphrey Ridley** (1653-1708), British physician and anatomist, published the "Anatomy of the Brain" (1695), the first book on the human brain written originally in English language[12].

He described an incomplete arterial circle, introduced the term 'communicant branches' to designate the 'posterior communicating arteries'. An illustration was provided demonstrating an atypical and incomplete arterial circle.

**William Cowper** (ca 1666-1709), English surgeon and anatomist, published 'The Anatomy of Human Bodies" (1698)[13].

The description did not add new contribution related to denomination of the arterial components. He illustrated his work, initially, with Bidloo's complete, although atypical circle. Next, he provided another figure, incomplete and atypical, already published by Ridley, with the components cited in the caption.

**Frederik Ruysch** (1638-1731), Dutch physician and anatomist, produced "Twelf Problematic Anatomic Letters" (*Epistola Anatomica, Problematica, Duodecima*) (1699)[14].

He described partially the arterial circle, without introduction of new terms. The book was illustrated with a complete circle.

**Herman Boerhaave** (1668-1738), Dutch physician, chemist, and botanist, published the book "Medical Foundations" (*Institutiones Medicae*) (1727)[15,16].

Described without details the arterial circle, without the introduction of new terms. He did not provide an illustration.

**Joseph Lieutaud** (1703-1780), French physician and anatomist, in his book "Anatomical Essays" (*Essais Anatomiques*) (1742) he describes the [intracranial] 'internal carotid' and 'vertebral' arteries. The vertebral arteries, after a short course, approach and join to form a single artery, "which is named basilar artery" (*...qu'on nomme basilaire*) [BA], which divides into two branches [PCA]. The internal 'carotid artery' [ICA] divides into two branches, an internal [anterior] and the other external; the 'internal [anterior] branch' [ACA] approaches the similar one of the opposite side, and exchanges some 'anastomosis' [ACoA], then following forward; before the division, the internal carotid artery emits a branch that communicates [PCoA] with the 'branches' [PCA] of the 'basilar artery'. He provided some well-drawn plates, but none of the base of the brain and its arteries[17].

He described the components of the arterial circle, introduced the term 'basilar artery' (*artère basilaire*). He did not provide an illustration of the circle.

**Albrecht von Haller** (1708-1777), Swiss physician, and anatomist, pupil of Herman Boerhaaven, in his "Anatomical Images" (*Icones Anatomicae*) (1756) includes the "Arteries of the Brain" (*Arteriae Cerebri*) (Fascicle VII), where the base of the brain and the arteries there present are displayed (Plate I) The intracranial segment of the 'internal carotid artery' divides into an anterior and a posterior branch, the 'anterior branch of the carotid artery' or 'artery of the corpus callosum' (*anterior carotidis internae ramus sive arteria corporis callosi*) [ACA] present an anastomosis [ACoA] [absent in caption], then follows forward. The intracranial segment of the 'vertebral arteries' join together to form the 'common vertebral trunk' (*truncum vertebralium communem*), also named 'cervical' (according to Vieussens) or 'basilar' (*basilarem*) [according to Lieutaud][BA], which at the anterior border of the pons divide into four branches, two of which are the 'posterior cerebral arteries' or 'deep arteries' (*arteria posterior aut profunda cerebri*) [PCA]; there are anastomoses between those and the internal carotid arteries, the 'communicating arteries or Willis' circle (*arteriae communicantes sive circulus Willisii*) [PCoA][18]. Another book was published posthumously, the "Anatomical Descriptions of the Arteries of the Human Body" (1813), edited by John Collins Warren, American surgeon and anatomist, based on the last London edition (1811), with additions and revisions, illustrated by coloured engravings selected from the *Icones*, with the division of the arteries adopted from Xavier Bichat's *Anatomie Générale*. There, are described the 'internal carotid artery', or 'cerebral artery', the intracranial segment emitting the 'communicating artery' [PCoA], and an 'anterior branch' or 'callosal artery' [ACA], which inosculates with the opposite one through a short and transverse 'communicating branch' [ACoA]. Next are described the intracranial parts of the 'vertebral arteries' [VA] that join to form the 'basilar artery' [BA], which divides into four branches, the 'superior branches' [PCA] unite with the 'communicating arteries' [PCoA], anastomosing with the internal carotid arteries, and "forming the great circle of Willis"[19,20] .

He described the components of the arterial circle, and introduced the term 'artery of the corpus callosum' (later substituted by the term 'anterior cerebral artery'), named the 'posterior cerebral artery' (or 'deep cerebral artery') [PCA], and the [posterior] 'communicating arteries' [PCoA]. Provided a complete illustration. Both books present similar descriptions and illustrations.

**Giovanni Domenico Santorini** (1681-1737), Italian physician and anatomist, published the "Anatomical Observations" (*Observationes Anatomicae*) (1724), where there is a partial description of the arterial circle[21]. The corresponding illustration was presented in the 'Jo. Dominici Santorini's Principal Seventeen Anatomical Plates' (*Jo: Dominici Santorini Anatomici Summi Septemdecim Tabulae*) (1775), drawn by the painter Giovanni Baptista Piazzetta (intended to be the 2nd volume of the "Anatomical Observations"), compiled and published posthumously by his pupil Michael Girardi, with the collaboration of Giambettista Morgagni, where all unreleased anatomical observations and related illustrations are found[22,23,24] .

He described some components of the arterial circle in the first book. No illustration was provided. Later, posthumously, another book was released, where the components of the circle are described, however without new names. An illustration of the base of the brain is displayed, and the arteries of the circle are partially seen.

**Félix Vicq d'Azyr** (1748-1794), French physician and anatomist, in his book "Tratise of Anatomy" (*Traité d'Anatomie*) (Plate XIX) (1786) are displayed the arteries of the base of the brain, drawn after have being injected. There, it is represented the 'internal carotid artery or cerebral' (*artère carotide interne ou cérébrale*) [ICA], cut after the last curvature, giving origin to the 'communicating artery' (*artère communicante*) [PCoA], which joins with the main branches [PCA] of the 'basilar artery' (*artère basilair*) [BA]. The carotid artery gives origin to two branches, an anterior and an external - the anterior branch curves over the optic nerve, and receives the name of 'callosal artery' (*artère calleuse*) [ACA], which approaches the opposite one, both becoming connected by a short anastomosis [ACoA] [depicted], then running forwards. He further describes the intracranial 'vertebral arteries', converging and forming the 'basilar artery' [BA], which ramifies cephalically into the 'deep cerebral arteries - posterior or deep of Haller) (*artère profonde du cerveau – posterior sive profunda Halleri*) [PCA], which gives origin to the 'communicating arteries' (*artère communicante*) [PCoA]. The superb illustrations were drawn and engraved by Alexandre Briceau, draftsman to the anatomy cabinet of Alfort Royal Veterinary School[25,26] .

He described the components of the arterial circle, without new contribution to the nomenclature. There is a complete and well-drawn illustration.

**Samuel Thomas von Soemmerring** (1755-1830), German physician, and anatomist, published "On the Structure of the Human Body" (*De Corporis Humani Fabrica*) (1792, 1800) in six volumes, among them one about the arteries[27,28] .

He described the components of the arterial circle, without introducing new terms. He did not provide an illustration.

**Marie-François-Xavier Bichat** (1771-1802), French anatomist and pathologist, in his book "Treatise of Descriptive Anatomy" (Volume IV) (*Traité d'Anatomie Descriptive* [*Tome IV*] (1803) (completed posthumously and published by Matthieu François Régis Buisson, and Philibert Joseph Roux, ex-pupils, who were collaborating with Bichat's work), the arterial circulation of the base of the brain is described, comprising the intracranial 'internal carotid artery' [ICA] and its course, ramifying into the 'anterior cerebral artery' [ACA] (and the middle cerebral artery), which runs forwards and anastomoses with the opposite one by a short transversal branch, the 'anterior communicating' [artery] ([*artère*] *communiquante antérieur*) [ACoA]. He, further described the course of the intracranial 'vertebral arteries' [VA] that join to form the 'basilar artery' [BA], which ramifies into the 'posterior cerebral arteries' [PCA], the anterior [carotid] and posterior [vertebrobasilar] circulation are in communication through the 'posterior communicating' [arteries] ([*artère*] *communiquante postérieur*) [PCoA]. He regards these anastomoses as a manner to make the distribution of the blood to the brain livelier and uniform. He added that such anastomoses make the arterial cerebral systems one whole, which may even supplement each other in certain cases. No illustration was provided[29,30,31].

He described the components of the arterial circle, and introduced the terms 'anterior cerebral artery' and 'anterior communicating' artery. This description is a close approximation to the present-day denomination of the components of the arterial circle. An illustration was not provided.

The brothers Bell, Scottish surgeons, anatomists, and skilled draughtsmen made major contributions to the anatomy of the human body, including of the nervous system, and of its vasculature.

**Charles Bell** (1774-1842), authored and illustrated the "Anatomy of the Human Body" (vol III – 'The Anatomy of the Nervous System') (1803), where he inserted a sketch of the arteries of the base of the brain, with a complete circle ('circle of Willis'), and identified some components[32]. Later he published the "Engravings of the Arteries" (1812), showing the base of the brain and the local arteries (Plate V), accompanied by an explanatory caption[33], a complementary book to illustrate the already published "Anatomy of the Human Body" (vol II – 'The Anatomy of the Heart and Arteries') (1808), authored by his older brother John Bell (1763-1820), where there is a full description of arteries of the base of the brain[34,35,36].

Initially, Charles Bell provided a sketch of the complete circle in the book he authored. Later, the description of the components of the arterial circle was presented by John Bell, without new denomination. The illustration, with a caption, also without new names, was published in a complementary book, produced by Charles Bell.

**Jean Cruveilhier** (1791-1874), French anatomist and pathologist, in his "Descriptive Anatomy" (*Anatomie Descriptive*) (1834) describes the 'internal carotid arteries', ramifying into three branches – one anterior, the 'anterior cerebral artery' (or 'artery of the corpus callosum') (*artère cérébrale antérieur*), one external, and one posterior, the 'posterior communicating artery' (*artère communiquante postérieure*). The anterior cerebral artery approaches the opposite one, becoming connected by an anastomotic branch, the 'anterior communicating artery' (*artère communiquante antérieure*), after which they continue their course forward. Next, he describes the 'posterior communicating artery' or Willis' communicating artery, which arises from the internal carotid artery, bilaterally, and course backward to join the 'posterior cerebral arteries' (*artères cérébrales postérieures*), terminal branches of the 'basilar trunk' (*tronc basilaire*), the latter constituted by the junction of the intracranial 'vertebral arteries' [VA]. He emphasizes the anastomosis at the base of the brain, forming an arterial hexagon (*hexagone artérial*). He also underlines that from this polygon, as from a centre, all arteries of the brain leave. Finally, he ponders that considering these large anastomotic communications, one only of the four arterial trunks may suffice for the cerebral circulation in the absence of the other three. The description is perfect, but no illustration was presented[37].

He described the components of the arterial circle with the complete present-day denominations, in a precise manner. However, no illustration was provided.

**Jones Quain** (1796-1865), Irish anatomist, and **William James Erasmus Wilson** (1809-1884), Scottish surgeon and anatomist, published their "A Series of Anatomical Plates" (including 'The Vessels of the Human Body') (1836–42)[38].

They described the components of the arterial circle, without introducing a new term. A well-done illustration was provided.

**Henry Gray** (1827-1861), British anatomist and surgeon, published the first edition of his "Anatomy – Descriptive and Surgical" (1858), based on dissections he performed with the collaboration of Henry Vandyke Carter, anatomist, surgeon, and skilled draughtsman, who also provided the drawings that illustrate the book. There, it is described and displayed correctly the base of the brain and the vessels related to the arterial circle, comprising the 'anterior cerebral artery' [ACA] that arises from the 'internal carotid artery' [ICA], passes forwards, and connects soon after its origin with its congener of the opposite side by a short anastomosing trunk, the 'anterior communicating artery' [ACoA], then the 'posterior communicating artery' [PCoA] arises from the back part of the internal carotid, runs backwards, and anastomoses, on each side, with the 'posterior cerebral artery' [PCA], terminal branches of the 'basilar artery' [BA], the latter formed by the junction of the intracranial 'vertebral arteries' [VA]. He comments, regarding the circle of Willis: "The remarkable anastomosis which exists between the branches of the internal carotid and vertebral arteries, at the base of the brain, constitutes the circle of Willis...It is by this anastomosis that the cerebral circulation is equalized, and provision made for effectually carrying it on, if one or more of the branches are obliterated". The book is still published under the title "Gray's Anatomy" (Figure 2)[39,40] .

He described the components of the arterial circle, with the present-day designations. A complete illustration of the arterial circle was provided.

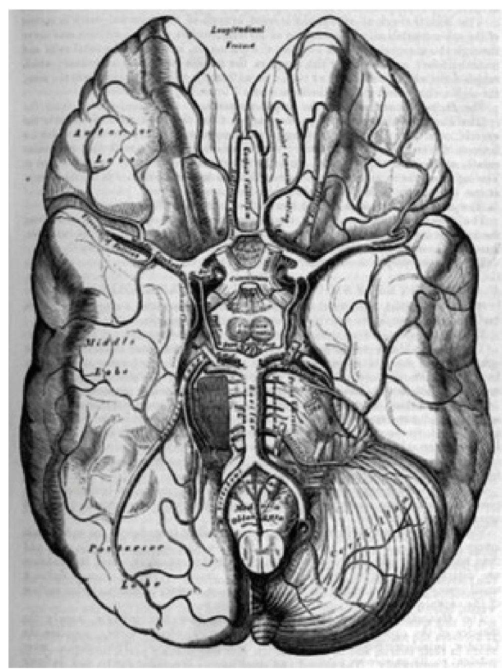


**Figure 2.** Basal view of the brain with the arterial circle. The right half of the cerebellum and pons have been removed (Gray, 1858 - p 337 [Figure 196]). Depicted by Henry Vandyke Carter.[39]

## COMMENTS

The description of arteries at the base of the human brain constituted a focus of interest since the restoration of human dissection. A number of descriptions and illustrations of the arteries that form a circle or polygon of Willis, with variable completeness, were performed by many outstanding pre-Willisian authors, among which the names of Giulio Casserio (1627), Johann

Vesling (1647), and Johann Jakob Wepfer (1658) should be highlighted, culminating with the exemplary work of Thomas Willis (1664), which earned him the eponym that remains in use in the present days. Such initial research lasted over three centuries. Despite a complete description and depiction of the arterial components of the circle, at the end of this period, their naming lagged behind[1].

After Willis, a large number of renowned anatomists, the post-Willisian, studied this formation further. This period begun with a poor contribution of Isbrand van Diemerbroeck (1672). Next appeared authors who provided names that became ephemeral, followed by those who presented designations that would remain permanently, appearing in a gradual manner. Among the latter must be initially cited Joseph Lieutaud (1742), and Albrecht von Haller (1756). They were followed by Xavier Bichat with his posthumous work (1803), where the definitive basis of the nomenclature appeared, and the definitive names were established by Jean Cruveilhier (1834). However, their work was incomplete, as they did not provide an illustration of their findings. This period was closed with Henry Gray's book (1858), who not only utilized the already given definitive names of the components, but also provided a correct illustration of the arterial circle, consolidating the knowledge on the subject. This period spanned almost two centuries of research.

## CONCLUSION

The study of the arteries at the base of the human brain begun with the reintroduction of human dissections, in the beginning of the 14th century. The first period was characterized by the achievement of the structural definition of the component arteries, with the recognition of an arterial circle or polygon – the 'circle of Willis', in the 17th century. A second period comprised the nomenclature of the arterial components of this circle, which gradually came to be established in the middle of the 19th century. The total duration of this work lasted more than a half millennium, requiring a large number of renowned anatomists to be finally completed.

## REFERENCES


1. Engelhardt E, Levy G. The arterial circle described by Willis, and the contribution of his predecessors. Rev Bras Neurol 2021;57(4):40-46.
2. Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Re-Edited by Warren H. Lewis. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918. [13-11-2021] https://www.bartleby.com/107/
3. Hao Q, Liebeskind DS. Arteries to the Brain and Meninges. Medscape, 2013. [10-11-2021] https://emedicine.medscape.com/article/1922921-print
4. Feindel W. Introduction. In: The Anatomy of the Brain and the Nerves. Montreal: McGill University Press, 1978, pp 1-53.
5. Lo WB, Ellis H. The Circle Before Willis: A Historical Account of the Intracranial Anastomosis. Neurosurgery 2010;66:7-18. doi:10.1227/01.NEU.0000362002.63241.A5
6. Willis T. Cerebri Anatome, cui accessit nervorum descriptio et usus. London: J Martyn et J Allestry, 1664. [07-09-2017] http://194.254.96.52/main.phpkey=cGFydGlhbHww NTM0NHgwMXw2NHw3MQ
7. van Diemerbroeck Y. Anatome corporis humani, plurimis novis inventis instructa variisque observationibus, et paradoxis, cum medicis, tum physiologicis adornata. Geneva: Meinardi à Dreunen, 1672, pp 529, 574-576. [04-02-2022] https://books.googleusercontent.com/books/content?req=AKW5QadvfiWu3U4mSPktUmZwfGamvpe6YHphY Aa2cJU-wYtKTDrsOCOgRJpj9nHjns61VnfQf2C2UPK N08OTV-WhCp4TA1EnFFD1oIz2hJ6IFq7MfN1hn8porVP5ITV reibU22mSlqDuuHajYlGt8zwh2SyBfFa9Wr0Al9F3STkGKQH huI39G_63SSRXJyXOLf9PzWq58SIpAHoR6iiLKfZHTIZc EYLxFbs5PSgENSQNpgmywMijVB_CmAYnCn046WI4P846 5hSddYnCVu9cGKuswLN5Rzw5DthBKP3m2grSCZPP2T O2e0g
8. Gibson T. The Anatomy of Humane Bodies Epitomized. London: M. Flesher, 1682.[13-02-2022] https://books.googleusercontent.com/books/content?req=AKW5QadokcLKXYSmJxGmnntdrRbdTXCZclw7W_Xac0DOfkt-zN0mhUR0EbzO2hOcjdpZLnrYIq8FWH5TWhry0k26RMOi6aZAbwM kFfCYCaWNilEbCndBwfSG_vUeu5Dw08YnOtmZzIm3CBc7weKi9d3s fi0VoTchgZsoNlh_4ATavrKhhJFC3i7w699mA3IlI0HZN_MTVrLDVlP-6EEq3sxVjyZOXngV243MSL95UJxISel6idF8XSDcmW2ufeqesm2sta3 h8exx8IKMiTER65j-2K4RyLvEVLp5FJxUbuGAwrkOh3Ej3Jg
9. Vieussens R. Nevrographia Universalis.Lugduni, Apud Joannem Certe, in vico Mercatorio, sub signo Trinitatis, 1684. [19-11-2021] https://services.biusante.parisdescartes.fr/medica-pdf/main.php?key=ZnVsbHwwMDQ0M3x8
10. Bidloo G. Anatomia humani corporis, centum et quinque Tabulis, Amstelodami: Sumptibus viduae Joannis à Someren, haeredum Joannis à Dyk, Henrici & viduae Theodori Boom, 1685. [14-11-202] https://ia801309.us.archive.org/8/items/gri_33125008642049/gri_33125008642049.pdf
11. Dionis P. L'Anatomie de l'Homme Suivant la Circulation du Sang. Paris: Laurent d'Houry, 1690. [06-02-2022] https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5488581t#
12. Ridley H. The anatomy of the brain. Containing its mechanism and physiology; together with some new discoveries and corrections of ancient and modern authors upon that subject to which is annex'd a particular account of animal functions and muscular motion. London: Sam. Smith and Benj. Walford, 1695. [01-02-2022] https://iiif.wellcomecollection.org/pdf/b30339236
13. Cowper W. The Anatomy of Humane Bodies. Oxford: Printed at the Theater, for Sam. Smith and Benj. Walford, 1698. [14-11-202] 1. https://ia800903.us.archive.org/17/items/2328015R.nlm.nih.gov/2328015R.pdf
14. Ruysch F. Epistola Anatomica, Problematica, Duodécima. Amstelodami: Apud Janssonio Waesbergios, 1699. [18-02-2022] https://ia800903.us.archive.org/21/items/b30769425/b30769425.pdf
15. Boerhaave H. Institutiones medicae. IV ed. Lugduni: Boutesteniana, 1727.[21-11-2021]https://tile.loc.gov/storage-services/service/rbc/rbctos/2017toner31734/2017toner31734.pdf

16. Boerhaave H. Academical lectures on the theory of physic. Vol II. London: J Rivington, R Baldwin, W Johnston, 1743. [21-11-2021] https://ia801604.us.archive.org/10/items/drboerhaavesacad02boer/drboerhaavesacad02boer.pdf
17. Lieutaud J. Essais anatomiques, contenant l'histoire exacte de toutes les parties qui composent le corps de l'homme, avec la maniere de dissequer. Paris: chez Pierre-Michel Huart, 1742, pp 494-545 [15-11-2021] https://services.biusante.parisdescartes.fr/medica-pdf/main.php?key=cGFydGlhbHwzMTU4MEF8NDk0fDU0NQ
18. von Haller A. Icones anatomicae quibus praecipuae aliquae partes corporis humani delineatae proponuntur. Fasciculos VII. Gottingae: A Vandenhoeck, 1756, pp 373-445. https://services.biusante.parisdescartes.fr/medicapdf/main.php?key=cGFydGlhbHwwMTYyOHwzNzN8NDQ1
19. Austin RB. Early American Medical Imprints: A Guide to Works Printed in the United States, 1668-1820. Washington: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1961, pp 94-95. [29-03-2022] https://books.google.com.br/books?id=vZAWAQAAIAAJ&pg=PA95&lpg=PA95&dq=John+C.+Warren+and+von+Haller&source=bl&ots=AgyfK_8bto&sig=ACfU3U0ypEmXlKgf7xDVu68ttgedMPh-UA&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwiJu-Pfguz2AhU2uZUCHcxKBusQ6AF6BAgVEAM#v=onepage&q=John%20C.%20Warren%20and%20von%20Haller&f=false
20. von Haller A. Anatomical description of the arteries of the human body: illustrated by several coloured engravings, selected and reduced from the Icones of Haller; exhibiting the parts as they appear on dissection. Boston: Printed by Thomas B. Wait and Co, 1813. [08-02-2022] https://ia600303.us.archive.org/20/items/2556009R.nlm.nih.gov/2556009R.pdf
21. Santorini GD. Observationes anatomicae. Venise: apud Jo. Baptistam Recurti, 1724, pp 48-78. [15-11-2021] https://ia800200.us.archive.org/2/items/observationesana00sant/observationesana00sant.pdf
22. Buzzi AE Giovanni Domenico Santorini. ALMA Cultura y Medicina 2(4), 2016. [23-03-2022]http://almarevista.com/revista/wp-content/uploads/2020/06/ALMA.V2N4.34-42.pdf
23. Kleinerman R, John A, Etienne D, Turner B, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. Giovanni Domenico Santorini (1681-1737): a prominent physician and meticulous anatomist. Clinical Anatomy (New York) 2014;27(4):545-547. https://doi.org/10.1002/ca.22294
24. Santorini DG. Anatomici Summi Septemdecim Tabulae Quas Nunc Primum Edit Atque Explicat. Parmae: Regia typographia, 1775. [24-02-2022] https://ia802806.us.archive.org/13/items/b30448451_0002/b30448451_0002.pdf
25. Parent A. Félix Vicq d'Azyr: Anatomy, Medicine and Revolution. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques 2007; 34(1):30-37. doi:10.1017/S0317167100018722
26. Vicq d'Azyr F. Traité d'anatomie et de physiologie avec des planches coloreies représentant au naturel les divers organes de l'homme et des animaux. Tome I. Paris: Didot; 1786. [31-01-2022]https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k1513765b#
27. von Soemmerring ST. Vom Baue des menschlichen Körpers. 4. Gefäßlehre. Frankfurt am Main: Varrentrapp und Wenner, 1792, pp 158-182. [08-02-2022]https://download.digitale-sammlungen.de/pdf/16443475948888bsb10913120.pdf
28. von Soemmerring ST. De Corporis Humani Fabrica. 5. De Angiologia. Traiecti ad Moenum : Varrentrappius et Wennerus, 1800, 116-172. [15-11-2021] https://download.digitale-sammlungen.de/pdf/16370148598888bsb10369480.pdf
29. Bichat X. Traité d'Anatomie Descriptive. Tome IV. Par MFR Buisson. Paris: Gabon, Brosson, 1803, pp 137-203. [22-02-2022] https://ia800300.us.archive.org/11/items/traitdanatomie04bich/traitdanatomie04bich.pdf
30. Bruce Fye W. Marie-François-Xavier Bichat. Clin Cardiol 1996;19:760-761. https://doi.org/10.1002/clc.4960190918
31. Sue P. Eloge historique de Marie-François-Xavier Bichat. Paris, Imprimerie de Delance et Lesueur, 1803. [22-02-2022] https://ia801002.us.archive.org/21/items/BIUSante_90945x03x04/BIUSante_90945x03x04.pdf
32. Bell C. The anatomy of the human body. Vol III. London: printed for Longman, Hurst, Rees and Orme, 1803, pp 295-317. [10-02-2022] https://ia600207.us.archive.org/4/items/b21688825_0003/b21688825_0003.pdf
33. Bell C. Engravings of the Arteries: illustrating the second volume of the Anatomy of the human body. 2nd edition. Philadelphia: Wiliam Fry, 1812. [10-02-2022] https://ia600705.us.archive.org/5/items/engravingsarter00unkngoog/engravingsarter00unkngoog.pdf
34. Bell J. The anatomy of the human body. Vol II. 3rd edition. London: printed for Longman, Hurst, Rees and Orme, 1808. [10-02-2022]https://ia800201.us.archive.org/31/items/b21688825_0002/b21688825_0002.pdf
35. Pichot A. The life and labours of Sir Charles Bell. London: R. Bentley, 1860.[22-02-2022] https://ia800908.us.archive.org/31/items/lifelaboursofsir00pichiala/lifelaboursofsir00pichiala.pdf
36. van Gijn J. Charles Bell (1774-1842). Journal of Neurology 2011;258):1189-1190. doi:10.1007/s00415-011-5912-5
37. Cruveilhier, Jean. Anatomie descriptive. Tome 3. Paris: Bechet Jeune, 1834, pp 127-130, 138-147. [05-02-2022] https://download.digitale-sammlungen.de/pdf/16440879168888bsb10368080.pdf
38. Quain J, Wilson WJE. The Vessels of the Human Body. In: A series of anatomical plates: with references and physiological comments, illustrating the structure of the different parts of the human body. 2nd edition. Philadelphia: Carey and Hart for G.N. Loomis, 1843. [07-02-2022] https://ia600709.us.archive.org/7/items/61121200R.nlm.nih.gov/61121200R.pdf
39. Gray H. Anatomy Descriptive and Surgical. London: John W. Parker and Son. I858, pp 336-345. [03-02-2022] https://collections.nlm.nih.gov/ext/mhl/06220300R/PDF/06220300R.pdf
40. Pearce JMS. Henry Gray's Anatomy. Clinical Anatomy (New York) 2009;22(3):291-295. https://doi.org/10.1002/ca.20775
41. von Haller A. Bibliotheca Anatomica: qua scripta ad anatomen et physiologiam facienta a rerum initiis recensentur. Tomus I. Lugduni: Haak, 1774, pp 475-477. [10-11-2021] https://books.googleusercontent.com/books/content?req=AKW5QaeWBMzF-mW8CuHNUhe1homaXhrQgzWQPj6_wMBk3Nx4R-1nDOInpsxYpYOcp3-UBOSQ_VJYfqlfAOJR8ceuUnDGcxmTV7i7DIG7uMCm8SItWI4GizrHtk3_hyeXMH7pQAMCP9k5pPMuAzqRfDnDAfzOlx8nwPrECzpdGs8xTQeBz3ibsEQuoTMkD5N3ZRWaYsiMoE06Q12

J_ZA4CnU4NJw8vlpFuDCe96QL-LEmMSS7TQsOH
64dHOvgQMrA8cvDlwzKUgCht7v5HW3ZKZsnRGZ5gprAUA

42. von Haller A. Bibliotheca Anatomica: qua scripta ad anatomen et physiologiam facienta a rerum initiis recensentur. Tomus II. Lugduni: Haak, 1777, p 594. [10-11-2021] https://books.googleusercontent.com/books/content?req=AKW5QadYlicNPHt9-gIMKbWSy-xFxdO4-dHltLnXWvgQN2c9RRQG6K-bizsdT16_OM4iCy51eWHm6TfPvCWZmLNrTSsGcYNVM23CIdSgSdTeiQu4LyvcS7tU_ZQENDQHPt212LO_qXmdY4Zruwz_fhel0E3Vr4utt2gPuncucWOe08h7_m9AN6DzcUPCazN_cDqg_jjHg92eLYC4t-PNr6n1a_cbYYvG_R5hmkIPNFtBwxx5eSp5_j208Col8zo-Y6ENaYFxDN2uU21HXm8dq0Y3fatuWcdc3w