REVISTA BRASILEIRA DE

NEUROLOGIA

Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto

JUL/AGO/SET - 2022

Vol. 58 N°3

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

Efeitos do ômega 3 na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer

Effects of omega 3 in prevention and treatment of Alzheimer's disease

Mariane da Silva Pinheiro[1], Tainara Gabriel Stabelini[1], Guilherme Henrique Dantas Palma[2]

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the main type of existing dementia, it is a chronic neurodegenerative disease resulting from damage to the cells of the nervous system, constituting a disorder due to progressive impairment of memory, language, reasoning and other cognitive functions. In nutrition, several specific nutrients and their effects fueled in Alzheimer's Disease, including omega 3 fatty acids. The aim of this study was to systematically review the literature on the effects of omega 3 in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Medline database was used through PubMed search engine to search for articles to make up this review. At first, 669 articles were found and 11 were selected after the selection process and the results showed that omega 3 supplementation appears to have more positive effects (improvement in memory and in depressive and agitation symptoms, less cognitive decline, delayed hippocampal atrophy and decreased beta amyloid protein in the brain) in individuals with a chance of developing Alzheimer's disease or in the early stages of the disease than in patients in advanced stages.

Keywords: Alzheimer's disease; omega 3 fatty acids; nutritional supplementation; brain; nutrition.

RESUMO

A doença de Alzheimer constitui o principal tipo de demência existente, sendo uma doença crônica neurodegenerativa decorrente de danos nas células do sistema nervoso, constituindo um distúrbio por deficiência progressiva de memória, linguagem, raciocínio e outras funções cognitivas. Na nutrição, diversos nutrientes específicos e seus efeitos vêm sendo estudados na Doença de Alzheimer, incluindo os ácidos graxos ômega 3. O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura, sobre os efeitos do ômega 3 na prevenção e tratamento do Alzheimer. Para a busca dos artigos da presente revisão, foi utilizado a base de dados Medline, por meio do PubMed. A princípio, foram encontrados 669 artigos, dos quais foram selecionados 11 após o processo de seleção. Os resultados mostraram que a suplementação de ômega 3 parece ter mais efeitos positivos (como melhora na memória e em sintomas depressivos e de agitação, menor declínio cognitivo, retardo na atrofia do hipocampo e diminuição da proteína beta amiloide no cérebro) em indivíduos com chances de desenvolver a doença de Alzheimer ou nos estágios iniciais da doença, do que em pacientes em estágios mais avançados.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; ácidos graxos ômega 3; suplementação nutricional; cérebro; nutrição.

[1]Discente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia (UniFil), Londrina – Paraná, Brasil.
[2]Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia.

Conflito de interesse: Os autores declaram não possuir conflito de interesses na execução e planejamento do manuscrito.
Declaração de Financiamento: Os autores declaram que o presente estudo não teve qualquer fonte de financiamento externo.
Autor correspondente: Guilherme Henrique Dantas Palma
e-mail: guilherme.dantas@unifil.br

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica neurodegenerativa sendo o principal tipo de demência, correspondendo de 60 a 80% dos casos. É decorrente de danos nas células do sistema nervoso, sendo um distúrbio por deficiência progressiva de memória, linguagem, raciocínio e outras funções cognitivas[1].

A DA é subdividida de acordo com a idade de aparecimento da doença: o aparecimento precoce e o aparecimento tardio. O aparecimento precoce ocorre entre os 30 anos até 60-65 anos, sendo menor parte dos casos, já o aparecimento tardio acontece após os 65 anos, correspondendo a 90% dos casos[2].

Até o momento, a doença não possui cura; mas há tratamento farmacológico e não farmacológico para amenizar os efeitos que os indivíduos vivenciam com o tempo. Em indivíduos mais velhos, o rastreamento e diagnóstico precoce aliado às estratégias que sejam capazes de atrasar ou atenuar a doença, podem reduzir a gravidade ou a progressão da doença[3].

Nesse sentido, é conhecido que a DA possui três estágios evolutivos, sendo o primeiro o estágio inicial ou leve, momento que surgem as primeiras manifestações na doença, como por exemplo as dificuldades de lembrar nomes de pessoas. O próximo estágio é o intermediário ou moderado, na qual é comum alterações no humor e sentimentos como frustração e medo. Por fim, no estágio final, devido ao déficit na coordenação motora, os movimentos estão mais dificultosos e a memória está ainda mais agravada[4].

Sua etiologia ainda não está definida, porém, assim como outras doenças, diversos fatores podem levar a DA. Dentre os fatores de risco mais conhecidos e que não são modificáveis estão: idade avançada, histórico familiar (sendo que o risco aumenta quando há familiares de primeiro grau com a doença), leve disfunção cognitiva, o genótipo APOE e4 e traumas na região da cabeça[3,5].

Na nutrição, diversos nutrientes específicos e seus efeitos vêm sendo estudados na DA, como: vitamina C, que por ser um antioxidante celular, vai proteger os neurônios de estresse oxidativo; vitamina E, que desempenha um papel de proteção dos fosfolipídios da membrana contra peroxidação; vitamina D, onde a sua deficiência pode estar relacionada à demência, além de também possuir propriedades antioxidantes, que vão proteger os neurônios [6,7].

Além disso, existem os ácidos graxos ômega 3, que podem aumentar a fluidez da membrana plasmática e que atua na neurotransmissão e sinapses cerebrais6. Possuindo mais de uma ligação dupla, o ômega 3 é considerado um ácido graxo poli-insaturado. São considerados ácidos graxos de cadeia longa, apresentando em sua cadeia 18 a 22 átomos de carbono e os mais importantes que se destacam na família do ômega 3 são: o EPA (ácido eicosapentaenoico), o DHA (ácido docosahexaenóico) que são de origem marinha e o ALA (ácido alfa-linolênico), de origem vegetal[8,9] .

Este ácido graxo é encontrado em óleos de peixes de águas frias e profundas, como cavala, sardinha, salmão, truta e fitoplâncton que se constitui a base da cadeia alimentar dos oceanos. Também se encontram em óleos vegetais de sementes de linhaça, canola, milho, girassol, castanhas e pode ser comercializado na forma de suplemento alimentar ou em formulações de vários alimentos[10].

No cérebro com a DA, nas partes mais afetadas da doença (como o hipocampo), vários estudos têm apontado para quantidades menores de DHA. O hipocampo é uma estrutura do sistema límbico que está envolvido nas funções cognitivas, como a formação de memória. Estas descobertas sustentam a possibilidade de uma associação entre o ômega 3 e disfunções cognitivas[3,11].

Ao considerar que a) nos últimos anos, o número de idosos aumentou consideravelmente e, com isso, ocorreu também um aumento na incidência de doenças ligadas a essa população, inclusive a DA; b) a necessidade de compreender medidas não farmacológicas de prevenção e tratamento da DA; e c) a importância clínica e epidemiológica da Doença de Alzheimer, é fundamental compreender os efeitos da ingestão de ômega 3 como medida preventiva e/ou terapêutica, haja vista sua importância biológica e a explicação fisiológica do seu papel na saúde do sistema nervoso.

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi verificar, por meio de revisão sistemática da literatura, os efeitos do ômega 3 em indivíduos que possam apresentar a Doença de Alzheimer e em pacientes que já apresentam a doença tanto nos estágios iniciais, quanto nos estágios mais avançados.

MÉTODOS

Definição da base de dados e estratégia de busca

Para o presente estudo de revisão sistemática, foi utilizada a base de dados *Medline*, por meio do motor de busca *PubMed*. O período de busca selecionado, foi de 2005 até fevereiro de 2021.Em relação à estratégia de busca, foi realizada da seguinte maneira: (polyunsaturated fatty acids[title] OR fatty acids[title] OR omega 3[title] OR PUFA[title] OR Omega-3[title] OR n-3 Fatty Acids[title] OR n 3 Fatty Acids[title] OR n-3 PUFA[title] OR PUFA, n-3[title] OR n 3 PUFA[title] OR EPA OR DHA) AND (Alzheimer disease OR "Alzheimer Dementia" OR Alzheimer[title] OR "Alzheimer Syndrome" OR "Alzheimer Type Dementia").

Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão: estudos clínicos e observacionais, que avaliaram indivíduos com diagnóstico de Alzheimer ou indivíduos pré-Alzheimer, ou seja, indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) ou que possuem algum sintoma, como queixa de memória, de ambos os sexos e que possam ou não apresentar outras

comorbidades. Os sujeitos devem ter sido monitorados quanto à ingestão ou suplementação de ômega 3, demonstrando a dose ofertada, duração da intervenção com ômega 3 ou se os indivíduos já estivessem consumindo, no caso de estudos observacionais. O desfecho do estudo, tem de apresentar algo relacionado à progressão da DA.

Por fim, foram excluídos trabalhos não originais (como editoriais, artigos de revisão sistemática, metanálise, revisões simples, dentre outros), estudos feitos em animais ou células in vitro e que não estivessem relacionados com o tema.

Seleção dos estudos

Inicialmente, foi realizada a leitura do título e resumo dos artigos encontrados na base de dados *Medline*. Em seguida, foram excluídos os artigos que não cumpriram os critérios de inclusão citados acima. Os estudos que apresentaram alguma dúvida em relação aos critérios de elegibilidade, foram selecionados para leitura na íntegra. Ao final, os estudos que preencheram os critérios de inclusão, foram escolhidos para compor esta revisão.

Na Tabela 1, foram compiladas as informações extraídas dos estudos experimentais, como: autor, fator de impacto da revista, amostra, procedimentos (aleatorização, cegamento, dose e o período da oferta de ômega 3) e os resultados principais.

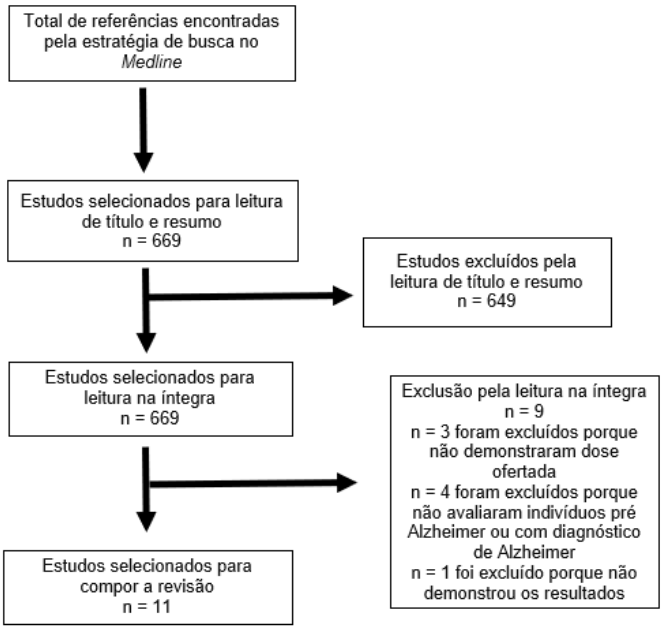
Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(FREUND-LEVI et al., 2006)[12]	18.302	174 pacientes com DA leve a moderada	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1 1,7g de DHA e 0,6g de EPA. Grupo 2: placebo (4g de óleo de milho) por 6 meses e + 6 meses de 1,7g de DHA e 0,6g de EPA para ambos os grupos.	A suplementação de DHA e EPA não melhorou ou atrasou a progressão do declínio cognitivo nos participantes, porém, em um subgrupo de pacientes com DA leve, foram encontrados efeitos positivos.
(KOTANI et al., 2006)[13]	3.304	39 indivíduos, dos quais 21 possuem CCL, 10 possuem lesões orgânicas no cérebro e 8 possuem DA precoce.	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo; dividido em quatro grupos: Grupo 1: 240 mg de ARA e 240 mg DHA. Grupo 2: 240 mg de placebo (azeite de oliva). Grupo 3 e Grupo 4 também receberam suplementação de DHA e ARA. Duração: 90 dias.	A suplementação mostrou melhorias notáveis na memória nos pacientes que possuem alguma lesão cerebral orgânica ou CCL. Pacientes com DA não apresentaram melhora com a suplementação.
(FREUND-LEVI et al., 2008)[14]	3.485	174 pacientes com DA leve a moderada	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: 1,7g de DHA e 0,6g de EPA. Grupo 2: placebo (4g de óleo de milho) por 6 meses e + 6 meses de 1,7g de DHA e 0,6g de EPA para ambos os grupos.	Não foram encontrados efeitos gerais significativos nos sintomas neuropsiquiátricos, nas atividades de vida e na sobrecarga do cuidador. Em portadores da APOE e4, foram observados possíveis efeitos positivos nos sintomas depressivos e de agitação.
(CHIU et al., 2008)[15]	5.067	46 indivíduos dos quais 23 possuem DA leve e 23 possuem CCL.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: 1080 mg de EPA e 720 mg de DHA por dia. Grupo 2: placebo (1,8g de azeite de oliva). Duração: 24 semanas.	A suplementação melhorou a função clínica de modo geral nos pacientes com DA leve ou moderada e CCL, mas não em sua função cognitiva. Os pacientes com CCL podem ser mais favorecidos do que aqueles com DA.
(Continua)				

(Continuação)				
Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(QUINN et al., 2010)[16]	56.272	295 indivíduos com DA leve a moderada.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 171 pacientes receberam 2g de DHA e 124 pacientes receberam placebo (óleo de soja ou milho). Duração: 18 meses.	A suplementação com DHA em comparação com o placebo não diminuiu a taxa de declínio cognitivo e funcional em pacientes com DA leve a moderada.
(LEE et al., 2013)[17]	4.530	36 idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL).	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: óleo de peixe concentrado com 430 mg de DHA e 150 mg de EPA três vezes ao dia; Grupo 2: placebo (óleo de milho isocalórico com 0,6g de ácido linoleico). Duração: 12 meses.	O grupo que recebeu ômega 3 demonstrou melhora significativa na memória de curto prazo e de trabalho, memória verbal imediata e capacidade de recuperação imediata.
(PHILLIPS et al., 2015)[18]	5.923	76 indivíduos, dos quais 57 possuíam comprometimento cognitivo sem demência e 19 possuíam DA.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; um grupo recebeu 600 mg de EPA + 625 mg de DHA por dia e outro grupo recebeu placebo. Duração: 4 meses.	Não houve efeitos significativos da suplementação na cognição ou humor dos indivíduos, podendo ser insignificante para prevenção primária e em indivíduos com Alzheimer.
(ZHANG et al., 2017)[11]	4.472	219 indivíduos com comprometimento cognitivo leve.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; divididos em dois grupos: Grupo 1: 2g de DHA/ dia. Grupo 2: óleo de milho como placebo. Duração: 12 meses.	Os resultados mostraram que a suplementação de DHA pode melhorar significativamente a função cognitiva e aumentar o volume do hipocampo dos indivíduos, diminuindo a progressão da atrofia do hipocampo.
(ZHANG et al., 2017)[19]	10.154	219 indivíduos com comprometimento cognitivo leve.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: 2g de DHA/dia. Grupo 2: óleo de milho como placebo. Duração 24 meses.	A suplementação de DHA pode melhorar a função cognitiva (diminuindo a produção e agregação de beta amiloide) e alterar o biomarcador sanguíneo de autofagia mediada de beta amiloide em pessoas com CCL.
(ANDRIEU et al., 2017)[20]	44.182	1286 indivíduos com fatores de risco para DA	Estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo; dividido em 4 grupos: 1 grupo recebeu intervenção com placebo + múltiplos domínios, 1 grupo recebeu apenas ômega 3 (800 mg de DHA + 225 de EPA), 1 grupo recebeu apenas placebo e outro recebeu ômega 3 + múltiplos domínios. Duração: 3 anos.	Nesta análise primária, a intervenção com ômega 3, sozinha ou em combinação com uma intervenção no estilo de vida, não reduziu significativamente o declínio cognitivo em 3 anos, quando comparado com placebo.
(CHHETRI et al., 2018)[21]	4.472	1286 indivíduos com fatores de risco para DA e com pontuação CAIDE igual ou maior que 6.	Estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo; dividido em 4 grupos: 1 grupo recebeu intervenção com placebo + múltiplos domínios, 1 grupo recebeu apenas ômega 3 (800 mg de DHA + 225 de EPA), 1 grupo recebeu apenas placebo e outro recebeu ômega 3 + múltiplos domínios. Duração: 3 anos.	Nesta análise secundária, os resultados sugeriram que o ômega 3 + intervenção no estilo de vida pode ter um efeito positivo nos déficits cognitivos iniciais do Alzheimer. Porém, foram mínimas as diferenças nos testes cognitivos entre os grupos de intervenções e o grupo placebo.

Legenda: FI: fator de impacto; DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DHA: ácido docosahexaenóico; EPA: ácido eicosapentaenoico; ARA: ácido araquidônico; CAIDE: Cardiovascular risk factors, Aging and Dementia.

RESULTADOS

Os processos de busca, inclusão, exclusão e seleção dos estudos estão descritos no Flowchart apresentado a seguir (Figura 1).



Flowchart do processo de seleção e inclusão.

Descrição dos achados

Características dos estudos

No total, os 11 estudos incluídos na revisão, são datados entre 2006 e 2018 (Tabela 1). Todos os estudos controlaram por meio de placebo e apresentaram alocação aleatória nos grupos que receberam a intervenção ou o placebo. Em 8 estudos houve um duplo-cegamento, mas, em 2 estudos, foi relatado que houve cegamento dos participantes e a equipe do estudo em relação ao ômega 3 e placebo, porém o estudo não teve cegamento no componente de intervenção no estilo de vida (acompanhamento nutricional, treinamento cognitivo e atividade física). Em apenas 1 estudo, não foi descrito se houve ou não duplo-cegamento.

Características dos sujeitos

Um total de 2171 homens e mulheres participaram dos estudos, com faixa etária entre 57 e 76 anos. Em 9 estudos, os pacientes eram diagnosticados ou com Doença de Alzheimer (leve a moderada) ou Comprometimento Cognitivo Leve (condição pré-clínica do Alzheimer). Além disso, 2 estudos inclusos avaliaram sujeitos com fatores de risco para doença de Alzheimer, mas sem qualquer diagnóstico de DA ou CCL.

Oferta de Ômega 3

Em todos os estudos analisados, a forma de administração do ômega 3 foi por meio de cápsulas via oral. As doses administradas variaram de 1025 mg a 2,3g de ômega 3. Vale observar que, em três estudos, foi suplementado 2g de apenas ácido docosahexaenóico (DHA) e em um estudo, além de DHA, foi suplementado ácido araquidônico. O período de suplementação dos estudos variou de 90 dias a 3 anos.

Resultados nas funções cognitivas dos sujeitos

Para avaliar as funções cognitivas dos sujeitos, foram utilizados diversos testes neuropsicológicos. O Mini exame do estado mental (MEEM) foi um dos testes mais utilizados, presente em 6 artigos. A subescala da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-COG) foi utilizada em 3 artigos analisados e a Escala de Inteligência de Adultos Weschsler está presente em 4 artigos. Além disso, foram utilizados: Escala de Avaliação Clínica da Demência, Classificação Clínica da Demência, Escala de avaliação da qualidade de vida na Doença de Alzheimer, Avaliação de incapacidade para demência, Escala de impressão clínica de mudança, CAIDE (Cardiovascular risk factors, Aging and Dementia) e RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status).

Dentre os estudos analisados, a suplementação de ômega 3 mostrou melhora na função cognitiva (principalmente no hipocampo) de indivíduos com comprometimento cognitivo leve em dois estudos.Em um estudo multicêntrico de 3 anos em pacientes com queixas de memória, a análise primária mostrou que a suplementação (sozinha ou combinada) não reduziu o declínio cognitivo. Já na análise secundária deste estudo, houve uma possível melhora nos déficits iniciais do Alzheimer.

Em três estudos, os resultados principais mostraram que a suplementação não reduziu significativamente o declínio cognitivo, nem melhorou a função cognitiva dos pacientes avaliados. Dois estudos demonstraram que o ômega 3 não melhorou, de modo geral, cognitivamente. Porém, foi observado efeitos positivos em alguns subgrupos, como em pacientes que portavam o genótipo APOE e4 e pacientes com DA leve.

Por fim, um estudo que avaliou pacientes com CCL, a suplementação afetou positivamente a memória, principalmente na memória de curto prazo e de trabalho, memória verbal imediata e capacidade de recuperação imediata.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática de literatura verificou os efeitos dos ácidos graxos ômega 3 em estudos experimentais. Nestes estudos, o ômega 3 parece ser mais benéfico nos indivíduos pré-Alzheimer do que naqueles em que a doença já está estabelecida.

A principal relação entre os ácidos graxos ômega 3 e a doença de Alzheimer se dá pelo fato de que o ácido eicosapentaenoico (EPA) é conhecido por ser anti-inflamatório, produzindo e liberando substâncias anti-inflamatórias. Além disso, o ácido docosahexaenóico (DHA) está presente nas membranas fosfolipídicas das células do cérebro, possuindo também uma ação anti-inflamatória, o que leva a uma melhor cognição. Há estudos na literatura que demonstraram que o consumo de ômega 3 (principalmente DHA) está associado a um menor risco de desenvolver demência, principalmente doença de Alzheimer[16,22].

Em 5 estudos avaliados, os resultados principais mostraram que houve uma melhora do declínio cognitivo em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Essa condição representa um estado de transição entre o envelhecimento normal e a demência propriamente desenvolvida, sendo o período ideal para se detectar demências e intervir com alguma terapia visando a prevenção[11,17].

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 desempenham papel fundamental nas funções cerebrais, principalmente o ácido docosahexaenóico (DHA). Zhang et al.[11,19] avaliou o efeito do DHA nas funções do hipocampo, que é uma das áreas mais afetadas na progressão do Comprometimento Cognitivo Leve para Doença de Alzheimer. De modo geral, a suplementação pode melhorar a atrofia do hipocampo e a função cognitiva de indivíduos com CCL, diminuindo o acúmulo da proteína beta amiloide. No estudo de Lee et al.[17] os resultados

também foram positivos para os pacientes com CCL, principalmente em relação à memória de curto prazo e de trabalho, memória visual imediata e capacidade de recordação atrasada. Uma possível explicação para o motivo da suplementação em indivíduos pré-Alzheimer serem mais benéficas é de que, uma vez que a doença se manifestou, o comprometimento neuropatológico estaria muito avançado para ser atenuado por tratamentos anti-inflamatórios[18].

Chiu et al.[15] analisaram pacientes tanto com Comprometimento Cognitivo Leve quanto com Doença de Alzheimer Leve e na análise secundária do estudo, os indivíduos com CCL mostraram uma melhora maior no teste ADAS-cog do que aqueles com DA leve. Kotani et al.[13] além de analisarem pacientes com CCL ou DA, foram incluídos pacientes que continham algum tipo de lesão orgânica no cérebro. A suplementação de ácido araquidônico e ácido docosahexaenóico mostrou melhora nos pacientes com lesão orgânica e CCL, mas não em pacientes com DA.

Nos dois estudos de Freund-Levi et al.[12,14], não houve efeitos significativos de modo geral nos pacientes, exceto em alguns subgrupos avaliados. Os pacientes com Alzheimer leve a moderada foram avaliados, porém os resultados não foram positivos. Em pacientes com menor comprometimento cognitivo, a suplementação com ômega 3 conferiu um declínio mais lento, visto que, aparentemente, quando a doença já está avançada, os efeitos do ômega 3 não conseguem atenuar a progressão da doença.

Em dois estudos que avaliaram a suplementação de ômega 3 em pacientes com Alzheimer, os resultados mostraram que não houve diminuição no declínio cognitivo e nem na cognição e humor de modo geral[16,18].

Um estudo multicêntrico realizado ao longo de 3 anos, ofereceu, além do ômega 3, uma intervenção no estilo de vida dos indivíduos, que são: atividade física, treinamento cognitivo e aconselhamento nutricional. Essa intervenção foi feita isoladamente ou em combinação com ômega 3 ou placebo, porém os resultados não mostraram efeitos significativos no declínio cognitivo ao longo dos anos. Contudo, em uma análise secundária, feita em pacientes que possuíam uma pontuação alta no score CAIDE, os resultados sugeriram um possível efeito benéfico em relação à memória e orientação, no grupo que recebeu ômega 3 + intervenção no estilo de vida[20,21].

Além disso, a dose administrada de ômega 3 também é uma questão importante, pois nos estudos avaliados houve uma variação nas quantidades de EPA e DHA. Phillips et al.18 relataram que a dose pode variar de acordo com a gravidade da doença, visto que a doença tem origem multigênica e multifatorial e deve ser levado em consideração as predisposições genéticas, sendo necessário um ensaio clínico com diferentes doses para diferentes graus de declínio cognitivo.

As recomendações diárias de ômega 3 são de 1,6g/dia para homens e 1,1g/dia para mulheres, porém sem diferenciar EPA e DHA, além de não existir recomendações específicas para pacientes com DA[4,23]. Nos estudos que trouxeram resultados positivos, foi utilizado 2g/dia de apenas DHA em pacientes com CCL. Esta mesma dose também foi suplementada em outro estudo, contudo, os indivíduos apresentavam Alzheimer e os resultados não foram significativos.

Alguns artigos do presente trabalho apresentam algumas limitações e isso pode demonstrar os resultados obtidos. Primeiramente, o estudo de Chiu et al.[15] demonstra que o tamanho da amostra era pequeno com valor de 46 participantes, o que pode limitar todos os valores estatísticos. O índice de desistência dos participantes também influencia durante o período de tratamento e de experiência dos estudos, a quantidade de sujeitos que completaram os estudos foi de 63% no estudo de Chiu et al.[15] a 83% no estudo de Quinn et al.[16]. Apenas estes dois autores testaram se a desistência dos participantes foi diferente entre os grupos após o período de exposição dos mesmos, não encontrando diferenças estatisticamente significativas. As razões para a perda de participantes nos estudos incluem a falta de adesão dos cuidadores, retirada de consentimento, efeitos gastrointestinais e outras doenças ou morte.

Na literatura, há disponíveis outras revisões sistemáticas que abordaram a mesma temática e que tiveram como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de ômega 3 em indivíduos com DA. Uma revisão conduzida em 2018, analisou 10 artigos encontrados pelo *PubMed* e de modo que os autores concluíram que os ácidos graxos ômega 3, para pacientes com a doença leve a moderada, propiciaram benefícios na maioria dos estudos, como: diminuição do estresse oxidativo e da expressão de proteínas pró inflamatórias, aumento das proteínas anti-inflamatórias e inibição/melhora do declínio cognitivo. Entretanto, foi destacada a necessidade de novos estudos, utilizando um maior tempo de intervenção e diferentes doses. Já em uma revisão sistemática realizada em 2019, que também analisou estudos em indivíduos com DA leve a moderada, os resultados foram positivos, mostrando uma redução do declínio cognitivo e da inflamação e melhora nas desordens cerebrais[22,23].

Apesar destes estudos consistirem em revisões sistemáticas, é possível analisar algumas diferenças quando comparado ao nosso estudo. Os dois estudos têm a mesma quantidade de estudos inclusos, que ao final totalizaram 10, apenas 1 a menos do que a presente revisão. O período de busca utilizado por Oliveira et al.[22] foi de 2013 a 2018, totalizando 5 anos. Já Santos e Cardoso[23] delimitaram um período entre 2006 e 2017, quase similar ao nosso estudo. O objetivo geral destas revisões foi avaliar os efeitos da suplementação de ômega 3 (isolado ou associado) apenas em pacientes com DA, sem analisar estudos sobre a prevenção da doença.

De modo geral, esta revisão de literatura mostrou que a suplementação de ômega 3 nos estudos analisados mostrou ter efeitos significativos em relação à pacientes com comprometimento cognitivo leve. Todavia, em indivíduos já com a doença de Alzheimer estabelecida, não foram encontrados efeitos gerais benéficos, apenas em alguns subgrupos de pacientes com DA leve.

CONCLUSÃO

Por fim, os estudos avaliados nesta revisão apontam que a suplementação dos ácidos graxos ômega 3 parece ter mais efeitos positivos (melhora na memória e em sintomas depressivos e de agitação, menor declínio cognitivo, retardo na atrofia do hipocampo e diminuição da proteína beta amiloide no cérebro) em indivíduos com chances de desenvolver a doença de Alzheimer ou nos estágios iniciais da doença, do que em pacientes em estágios mais avançados. Isso demonstra a necessidade de ações preventivas e o cuidado com vistas à promoção da saúde em detrimento de ações meramente curativas. Ressaltamos que é necessário que mais estudos sejam conduzidos futuramente, para avaliar se há dose ótima a ser administrada, bem como seus reais efeitos em fases mais avançadas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Dement 2022;18. Disponível em: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>.
2. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010 Dec;23(4):213-27.
3. Canhada SL. A suplementação de ômega 3 na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
4. Correia A, Filipe J, Santos A, Graça P. Nutrição e doença de Alzheimer: programa nacional para a promoção da alimentação saudável direção geral da saúde. Lisboa, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/292967624_Nutricao_e_Doenca_de_Alzheimer.
5. Brasil. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília, Distrito Federal: 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2020/Portaria-Conjunta-13-PCDT-Alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf.
6. Costa MSRD. O impacto nutricional na Doença de Alzheimer. [Monografia]. Coimbra: Universidade de Coimbra. Disponível em: https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/90048/1/Tese%20Final%20Mariana%20Costa.pdf.
7. Weber ITS, Conte FA, Busnello MB, Franz LBB. Nutrição e Doença de Alzheimer no idoso: uma revisão. Estud. interdiscipl. envelhec. 2019; 24(3): 45-61. Disponível em: https://www.seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/view/85168/57061.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. 2007;88(1): 2-19. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/4yb6jFzgVXd483Y63wxBsCw/?format=pdf&lang=pt.
9. Vaz DSS, Guerra FMRM, Gomes CF, Simão ANC, Junior JM. A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. Rev UNINGA. 2014;20(2): 48-54. Disponível em: http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1592>
10. Scherr C, Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Concentração de ácidos graxos e colesterol de peixes habitualmente consumidos no Brasil. Arq. Bras. Cardiol. 2015;104(2): 152-158. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/WkPhqsxFD3RF3pHMtkCs5Cf/abstract/?lang=pt.
11. Zhang YP, Miao R, Li Q, Wu T, Ma F. Effects of DHA Supplementation on Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Alzheimers Dis. 2017;55(2):497-507.
12. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. Arch Neurol. 2006 Oct;63(10):1402-8.
13. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. Neurosci Res. 2006 Oct;56(2):159-64.
14. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. Int J Geriatr Psychiatry. 2008 Feb;23(2):161-9.
15. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Aug 1;32(6):1538-44.
16. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA. 2010 Nov 3;304(17):1903-11.
17. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacology (Berl). 2013 Feb;225(3):605-12.
18. Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. Int J Mol Sci. 2015 Oct 16;16(10):24600-13.
19. Zhang YP, Lou Y, Hu J, Miao R, Ma F. DHA supplementation improves cognitive function via enhancing Aβ-mediated

autophagy in Chinese elderly with mild cognitive impairment: a randomised placebo-controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;89(4):382-388.

20. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al.; MAPT Study Group. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017 May;16(5):377-389.
21. Chhetri JK, de Souto Barreto P, Cantet C, et al. Effects of a 3-Year Multi-Domain Intervention with or without Omega-3 Supplementation on Cognitive Functions in Older Subjects with Increased CAIDE Dementia Scores. J Alzheimers Dis. 2018;64(1):71-78.
22. Oliveira JP de, Camargo, SB, Manzoli, GN, Navarro, F, Sousa, RAL de. Efeitos do ômega-3 em indivíduos com a Doença de Alzheimer. RBONE. 2018;12(76): 1078-86. Disponível em: http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/855.
23. Santos CRG, Cardoso, CKS. Efeito da suplementação de ômega 3 isolado ou associado em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura científica. Hu Rev. 2019;45(4): 452-464. Disponível em: https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/27797.

Prevalence, phenotype, and academic impact of headache among undergraduate health sciences students: a cross-sectional study

Prevalência, fenótipo e impacto da cefaleia na performance acadêmica de universitários da área de ciências da saúde: um estudo transversal

Ana Gabriella Camelo Oliveira[1], Victor da Silva Teixeira[1], Weslley Medeiros Gois[1], Lívia Cristina Rodrigues Ferreira Lins[2]

ABSTRACT

Background: Headache is a common neurological condition among university students, and it can impact their academic performance.
Objectives: to investigate the prevalence, clinical characteristics, and impact of headache on academic performance among undergraduate students of health sciences.
Methods: The study was undertaken during February-June 2021 among a convenience sample of undergraduate students of Campus Lagarto of Federal University of Sergipe (UFS). Data were collected using an online self-administered questionnaire, which comprised a form with sociodemographic and clinical characteristics data and the Migraine Disability Assessment (MIDAS).
Results: A total of 154 students participated in the study, with a mean of age of 23.35 ± 5.02 years and 75.9% were females. The overall headache prevalence was 93.5% in the past three months. Of those, 94.4% reported experiencing frequent headaches (≥2 episodes/month), 68.1% described the headache duration between 1-4 hours, with frontal predominance (38.9%), bilateral (50.7%), pulsating/throbbing quality (66.7%), moderate intensity (56.2%). Headache was associated with photophobia (53.9%), phonophobia (32.7%) and nausea (30.5%). Stress or anxiety (80.5%), excessive electronic devices use (68.8%), and sleep disturbance (61.7%) were considered as common triggering factors for headache among the participants. The MIDAS score showed that 73.5% of the students had some disability, and 77.1% stated that headache negatively affect their academic achievements.
Conclusion: The prevalence of headache among the students oh health sciences courses was high and negatively impacted their academic performance. Thus, further studies are recommended to design strategies to reduce the headache prevalence and to increase the academic performance of these students.

Keywords: headache, health occupations student, academic performance

RESUMO

Introdução: Cefaleia é uma condição neurológica comum entre estudantes universitários e pode impactar sua performance acadêmica.
Objetivos: Investigar a prevalência, características clínicas e o impacto da cefaleia no desempenho acadêmico de estudantes da área da saúde.
Métodos: Um total de 154 estudantes participou do estudo, com idade média de 23,35 ± 5,02 anos, sendo 75.9% mulheres. A prevalência de cefaleia foi 93,5% (144/154) nos últimos três meses. Dos estudantes com cefaleia, 94,4% relataram cefaleia frequente (≥2 episódios/mês), 68,1% descreveram duração das crises entre 1 e 4 horas, com predominância frontal (38,9%), bilateral (50,7%), caráter pulsátil (66,7%), e intensidade moderada (56,25%). Cefaleia foi associada com fotofobia, fonobia e náusea em 53.9%, 32,7% e 30,5% dos estudantes, respectivamente. Estresse e ansiedade (80,5%), uso excessivo de aparelhos eletrônicos (68,8%) e distúrbios do sono (61.7%) foram considerados os principais fatores desencadeantes de cefaleia entre os participantes. O score do MIDAS mostrou que 73.5% dos estudantes tinham algum grau de incapacidade e 77.1% dos estudantes relataram impacto negativo da cefaleia em sua performance acadêmica.
Conclusão: A prevalência de cefaleia entre os estudantes da área da saúde foi alta e reduziu a performance acadêmica deles. Assim, mais estudos são recomendados para melhorar o conhecimento sobre a epidemiologia da cefaleia entre estes estudantes e aumentar seu desempenho acadêmico.

Palavras-chave: cefaleia, estudantes de ciências da saúde, desempenho acadêmico.

[1] Department of Medicine, Campus Lagarto, Federal University of Sergipe, Lagarto, SE, Brazil.
2 Laboratory of Neurophysiology, Department of Physiology, Federal University of Sergipe, São Cristovão, SE, Brazil.

Corresponding author: : Livia C. R. F. Lins - Neurophysiology Laboratory, Department of Physiology, Federal University of Sergipe – Cidade Universitária Professor José Aloísio de Campos, Av. Marechal Rondon, S/N, Zip code: 49100-000, São Cristóvão, SE, Brazil. **Tel.:** +55 79 319406646.
E-mail address: lins21@academico.ufs.br
Conflict of interests: The authors have no conflicts of interest to declare.
Acknowledgments: The authors thank all study participants who have helped in carrying out the research.
Funding: This research was funded by fellowship from Pro Rectory of Research of Federal University of Sergipe (POSGRAP/UFS).

INTRODUCTION

Headache is the perception of pain at the level of the cephalic segment. It is one of the most common neurological conditions in all age groups, with an increasing trend in the younger people[1]. The Global Burden Disease (GBD) 2019 estimated that headache disorders was the fifth cause of disability in people aged 10-24[2].

Headache can be triggered and/or aggravated by several factors like emotional stress, sleep problems, coffee consumption, missing a meal, prolonged electronics uses. Many of these factors are present in the university students' lifestyle behaviors, which could increase the risk of headache in these individuals [3–6] .

In fact, headache is a common symptom among university students, showing a great variability prevalence in this population, with a range of 46%-96%, significantly higher in women [7,8] . It is one of the main causes of morbidity that lead to college absenteeism and poor academic performance of undergraduate students[4].

Epidemiology of headache in young populations in Brazil, especially in undergraduate population, as well as its impact on academic performance, have been explored in some studies. Epidemiological data are essential for monitoring trends and outbreaks of health-related conditions in this population. [9–11] . However, little is known about the epidemiology of headache among our students. As such, the aim of this study was to explore the epidemiology of headache among our undergraduate students of health sciences courses by investigating the prevalence, clinical characteristics, and impact on academic performance in students with headache.

METHODS

This is an observational analytic study with a cross-sectional design. The study was done in accordance with Resolution 466/12 of the National Health Council and approved by institutional Ethics Committee of Research (CAAE 33523120.6.0000.5546).

The research was carried out among healthcare students of campus Professor Antônio Garcia Filho of Federal University of Sergipe, Brazil, between February and June 2021. The students were contacted by email and informed about the purpose of the research. A convenience sample of students signed the consent term and received an online self-administered questionnaire, generate by using google forms, which comprised a form with sociodemographic and clinical characteristics data and the Migraine Disability Assessment (MIDAS).

The form was built to characterize the study sample and it included the following information: age, gender, ethnicity, marital status, with who do they live, ways of transportation used, work activities, presence of kids, presence of headache and its features in the past three months, including the impact the impact of headache on academic performance. The following headache characteristics were investigated: duration, frequency and intensity of headache, location of headache, description and intensity of pain, its triggering factors and associated signs and symptoms.

The MIDAS is a simple and useful instrument to evaluate the headache-related disability. It was developed to measure functional consequences of migraine but can be used to evaluate the disability-related to other types of headaches. It consists of five questions, scoring the number of days in the past three months of activity limitations due to headache[12]. Its scores defines patients into four categories of headache disability: 0-5 no disability, 6 to 10 indicates mild disability, 11 to 20 indicates moderate disability, and higher than 20 suggest severe disability[13].

Data were analyzed using Graph Pad Prism, version 8.0. Descriptive data were presented as frequency, percentages, mean and standard deviation (SD). Fisher's exact test and odds ratio (OR) were uses to evaluate association between variables. For statistical significance, p-value <0.05 and a 95% confidence interval (CI) were considered.

RESULTS

A total of 154 questionnaires were filled completely and considered for analysis. Mean of age of participants was 23.35 ± 5.02 years and majority of them were females 117 (75.9%). Of all participants, 123(79.9%) were first-course university students and 121(78.6%) were studying full-time. Sociodemographic characteristics of the study participants are shown in table 1.

The study participants were asked about the presence of headache episodes in the past three months, we found that 144/154 participants suffered from headache, with an overall prevalence of headache of 93.5% (95% CI 0.88-0.97), and a higher prevalence among female than male students (94.9% vs. 88.9%, respectively). In addition, the likelihood of headache was 2.31 higher among female students compared to their male counterparts (OR= 2.31; 95% CI 0.62- 8.69).

About the clinical characteristics of headache, our results showed that a total of 118/144 (81.9%) participants reported experiencing frequent headaches (≥2 episodes/month), while 26/144(18.1%) reported infrequent episodes of headache (≤1 episode/month). Most of the students, 98/144 (68.1%), reported episodes of headache lasting from 1 to 4 hours. Most participants described a headache with frontal predominance (38.9%), bilateral (50.7%), pulsating/throbbing quality (66.7%), moderate intensity (56.2%). Headache was associated with photophobia in 53.9%, phonophobia in 32.7% and nausea in 30.5% of the students. Stress or anxiety (80.5%), excessive electronic devices use (68.8%), and sleep disturbance (61.7%) were considered as common triggering factors for headache among the participants. The headache characteristics among the study participants are

summarized in table 2. Most of them, 111(72.1%), reported have experienced headache prior to entering the university, of which, 67 (60.4%) informed that they had experienced worse headaches after they started university.

The MIDAS total score showed that 73.5% of the students had some disability, which 59 (40.9%) students had severe disability (MIDAS score of ≥21), 31 (21.5%) had moderate disability (MIDAS score 11-20), 16(11.1%) had mild disability (MIDAS score of 6-10), and finally, 38 (26.4%) had no disability (MIDAS score 0-5). The students were divided into two groups: with headache disability (MIDAS total score >5) and no headache disability (MIDAS total Score ≤5). The association between headache disability and different variables was investigated. Sleep problems were more prevalent among students who were scored into headache disability group (p=0.008, Odds Ratio=2.79, 95% CI 1.25- 6.14). The same was found for difficulty concentrating (p<0.0001, Odds Ratio=12.26, 95% CI 3.13-42.81) and memory impairment (p=0.0008, Odds Ratio=4.01, 95% CI 1.80- 8.44).

When the study participants were asked about the impact of headache on their academic life, most of them stated that headache affect their academic achievements, since 111/144(77.1%) reported that they stopped studying due to the headache, 108/144 (75%) indicated that the headache was more frequent than usual in tests/exams time, 76/144 (52.7%) believed that headache prejudice their academic grade and 113/144 (78.5%) reported difficulties to accomplish activities on time.

DISCUSSION

Headache is a common health problem that affects people of all ages, but studies have shown that headache prevalence has increased considerably among adolescents and young adults in the last years. It is a frequent health complaint among university students, and it can interfere on their academic performance. In this study, we investigated the prevalence and clinical characteristics of headache among health science students in a Public Brazilian University.

Our results showed a high overall prevalence of headache of 93.51% (95% CI 0.88-0.97) among the students, with at least one episode in the last three months. Previous studies have also shown high prevalence of headache among students of health science courses. A Brazilian study conducted among medical students of a public university from North Brazil (Amazonas) showed a similar prevalence rate of 93.5% in the last 3 months[9]. Another study performed with medical and psychology students from southeast of Brazil (Taubaté, São Paulo) showed a lifetime prevalence of headaches of 98% and a last-year prevalence of headaches of 91%[10]. Falavigna et al. conducted a study with undergraduate students from a private university in Southern Brazil and showed a headache prevalence of 74.5%, however, when analyzed by course, the health and biological sciences students showed a prevalence of 37.1%[11]. Panigrahi et al. revealed high prevalence of headache among students of health profession in India, with an overall last year prevalence of 73.1%[4]. Ojini et al, showed a headache prevalence of 46% among medical students of the University of Lagos, Nigeria[7] .The discrepancy of prevalence rate might be attributed to methodological, sociocultural and geographic differences.

The mean age of the study participants was 23.35 years (SD 5.02) and majority of them were female (75.9%), like findings of previous studies with health science students[4,9,14] . The likelihood of headache was 2.31 times higher among females compared to the male counterparts. Other studies have also shown that headache was more frequent among female students[4,7,10,15] . It has been suggested that a higher headache prevalence on females might be due hormonal factors. Pavlović et al.[16] showed that 60% of women with migraine reported an association between the pain episode and menstruation, however, caution should be exercised when generalizing this data, especially in a population predominantly composed of women.

We observed that most of our students reported experiencing frequent headaches (≥2 episodes/month), with episodes lasting from 1 to 4 hours, predominance frontal, bilateral, pulsating/throbbing quality and moderate intensity. Previous studies have shown similar clinical headache characteristics among health courses students. An Indian study conducted among dental students at a tertiary care dental teaching hospital showed that majority of its sample also experienced frequent headaches, with attacks lasting less than 4 hours, which were characterized by bilateral location and moderate intensity.[17]A study carried out with medical students in Saudi Arabia showed that most students characterized their headache as frontal, bilateral and pulsating/throbbing quality, like our results[18]. Another study conducted among undergraduate students of health course showed that 58.9 % of the cases also reported their headache with pulsating/throbbing charater[4].

Most study participants, 72.08%, reported have experienced headache before entering the university, of which 60.36% informed that they had experienced worsening headaches since university admission. Carneiro et al reported in their study that 54.8% of medical students had worsening of headaches after entering university[19]. Ferri-de-Barros et al, showed that 35.2% of the medical and 36.9% of psychology students also reported worsening of headache since they were admitted to the university[10].

Headache was frequently accompanied by other symptoms such as photophobia and nausea in our students. A previous study with medical students of the university of Lagos, Nigeria, showed that subjects also reported that headache was also associated with nausea and photophobia, especially among students with migraine[7]. Stress or anxiety, excessive electronic devices

use, and sleep disturbance were considered as possible triggering factors for headache among our participants. These factors are common among university students once they face many challenges in their formation process, which make certain unhealthy lifestyle behaviors prevalent during this stage of their life[3]. Stress and sleep deprivation were also showed as triggering factors for headache in other studies with university students [4,20] . The electronic devices use, especially computers and smartphones, has been recently become necessary to online learning at universities because of the COVID-19 pandemic. The excessive screen time has been identified as a possible leading cause of headache in this population. Evidence has suggested that headache and associated symptoms (nausea, photophobia), as well as factors like stress and sleep deprivation can led to poor educational performance[21,22].

Headache can directly interfere with students' quality of life, interfering with income, productivity, ability to concentrate and absenteeism, contributing to a reduction in an academic performance [23]. Our results revelead that 40.97% of our students had severe disability according to MIDAS total score. Sleep problems, difficulty concentrating, and memory impairment were more prevalent among students who scored into headache disability group. Health sciences students usually are under significant pressure, especially when they begin to care for patients, they can experience elevated levels of external stress and anxiety symptoms, which can increase the risk of headache and thereby negatively affecting their academic performance[24].

Regarding the impacts on academic life, our study showed that most students (77.08%) were unable to continue studying due to headache and 75% of them indicated that the headache was more frequent than usual in tests/exams time. In a Brazilian study conducted with medical students, 76.9% of students with migraine and 55.6% of those with tension-type headache reported an increase in headache attacks before exams, which could be associated with higher intake of psychostimulant substances, stress, and fewer hours of sleep during this period[19].

In addition, in the present study, most of our students with headache reported difficulties in carrying out activities on time and believed that headache prejudice their academic grade. Similarly, Bigal et al. showed that students with migraine reported that headache interfered with their final performance academic, considering the impact on study and on final grades obtained[25]. Souza-e-Silva et al. evaluated the repercussion of headache on academic performance of university students using the following variables: student's self-reporting of absenteeism, need for re-taking exams, and the number of failures in disciplines. They observed that students who displayed a greater headache intensity headaches had a worse academic performance (greater number of failures and absenteeism)[26], suggesting their headache can cause a prejudice to academic performance.

Thus, our study is accordance with previous studies suggesting that headache is a common and debilitating neurological condition among undergraduate students. Despite the overwhelming epidemiological evidence, our study had some limitations. First, the sample size was a small percentage of the total university student population, once this study enrolled a convenience sample of health students and some of questionnaires were not filled completely and were not considered for analysis. Another issue was that the data were collected by using a self-administered questionnaire, relied exclusively on information provided by respondents which itself is subjective and prone to recall bias. Also, being a cross sectional study in nature, it not possible to stablish a cause-effect relationship between variables.

CONCLUSION

In conclusion, we observed a high prevalence of headache among health sciences university students and a possible association between headache and poorer academic performance. Stress, excessive use of electronic devices and sleep disturbance were reported as headache triggering factors. Thus, future studies should be developed to improve the knowledge about epidemiology of headache in university students and to contribute to prophylaxis of this condition what can be helpful to improve the academic performance of the students.

Table 1. Socio-demographic characteristics among undergraduate health sciences students (N=154)

Variables	Number (%) or Mean ± SD
Age in years	23.35 ± 5.02
Gender	
Female	117 (75.9)
Male	36 (23.4)
Not informed	1 (0.6)
Race or Color	
Mixed	93 (60.4)
White	36 (23.4)
Black	21 (13.6)
Yellow/East Asian	3 (1.9)
Indigenous	1 (0.6)
Civil Status	
Single	147 (95.5)
Married	7 (4.5)
Have children or dependents	
No	146 (94.8)
Yes	8 (5.2)
Residencial area '	
Urban zone	132 (85.7)
Rural zone	22 (14.3)
Living situation	
With family	112 (72.7)
With friends	20 (12.9)
Alone	15 (9.7)
Others	7 (4.5)
Employment status	
Full-time student	121 (78.6)
Employed	33 (21.4)

Table 2. Clinical characteristics of headache in undergraduate health sciences students (N=144)

Headache Charactheristics	Number of students (%)
Headache duration (hours)	
0-4	98 (68.1)
5-12	36 (25.0)
≥12h	10 (6.9)
Frequency of headaches (monthly)	
≤ 1	26 (18.1)
≥ 2 a < 15	92 (63.8)
≥ 15	26 (18.1%)
Headache location	
Frontal	56 (38.9)
Temporal	30 (20.8)
Fronto-temporal	24(16.7)
Parietal	11(7.6)
Ocular	9 (6.2)
Occipital	6 (4.2)
Temporo-occipital	5 (3.5)
Cervical	3 (2.1)
Headache side	
Unilateral	48 (33.4)
Bilateral	73 (50.7)
Holocranial	23(15.9)
Headache Intensity	
Mild	18 (12.5)
Moderate	81 (56.25)
Severe	45 (31.25
Type of pain	
Pulsating/ Throbing	96 (66.7)
Thighness/Pressure	27 (18.7)
Sharp/ Stabbing	21 (14.6)
Associated symptoms (Multiple responses)	
Photophobia	83 (53.9)
Phonophobia	50 (32.7)
Nausea	47 (30.5)
Vomiting	14 (9.1)
Others	9 (5.8)
No associated symptoms	54 (35.1)
Triggering factors (Multiple responses)	
Stress or anxiety	124 (80.5)
Excessive electronic device use	106 (68.8)
Sleep distrubance	95 (61.7)
Bright light	93 (60.3)
Reading	48 (31.2)
Physical activity	30 (19.5)
Drinks with caffeine	14 (9.1)
Others	16 (10.4)

REFERENCES

1. Leonardi M, Grazzi L, D'Amico D, et al. Global burden of headache disorders in children and adolescents 2007–2017. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(1):1-13.
2. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204-1222.
3. Whatnall MC, Patterson AJ, Brookman S, et al. Lifestyle behaviors and related health risk factors in a sample of Australian university students. J Am Coll Heal. 2020;68(7):734-741.
4. Panigrahi A, Behera BK, Sarma NN. Prevalence, pattern, and associated psychosocial factors of headache among undergraduate students of health profession. Clin Epidemiol Glob Heal. 2020;8(2):365-370.
5. Rafique N, Al-Asoom LI, Latif R, et al. Prevalence of migraine and its relationship with psychological stress and sleep quality in female university students in Saudi Arabia. J Pain Res. 2020;13:2423-2430.
6. Al Tawil L, Aldokhayel S, Zeitouni L, Qadoumi T, Hussein S, Ahamed SS. Prevalence of self-reported computer vision syndrome symptoms and its associated factors among university students. Eur J Ophthalmol. 2020;30(1):189-195.
7. Ojini F, Okubadejo N, Danesi M. Prevalence and clinical characteristics of headache in medical students of the University of Lagos, Nigeria. Cephalalgia. 2009;29(4):472-477.
8. Sweileh WM, Sawalha AF, Zyoud SH, Al-Jabi SW, Shamseh FFB, Khalaf HS. Epidemiological, clinical and pharmacological aspects of headache in a university undergraduate population in Palestine. Cephalalgia. 2010;30(4):439-446.
9. de Almeida CMO, Lima PAM da S, Stabenow R, Mota RS de S, Boechat AL, Takatani M. Headache-related disability among medical students in Amazon: A cross-sectional study. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(12):1009-1013.
10. Ferri-de-Barros JE, de Alencar MJ, Berchielli LF, Castelhano Junior LC. Headache among medical and psychology students. Arq Neuropsiquiatr. 2011;69(3):502-508.
11. Falavigna A, Teles AR, Velho MC, et al. Prevalence and impact of headache in undergraduate students in Southern Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2010;68(6):873-877.
12. Fragoso YD. MIDAS (migraine disability assessment): A valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. Sao Paulo Med J. 2002;120(4):118-121.
13. Ferreira PL, Luzeiro I, Lopes M, Jorge A, Silva B, Ferreira L. Validity and reliability of the Portuguese version of the modified Migraine Disability Assessment. BMC Neurol. 2021;21(1):1-11.
14. Almesned IS, Alqahtani NG, Alarifi1 JA, Alsaawy TN, Agha S, Alhumaid MA. Prevalence of primary headache among medical students at King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, Riyadh, Saudi Arabia. J Fam Med Prim Care. 2018;7:1193-1196.
15. Birru EM, Abay Z, Abdelwuhab M, Basazn A, Sirak B, Teni FS. Management of headache and associated factors among undergraduate medicine and health science students of University of Gondar, North West Ethiopia. J Headache Pain. 2016;17:56.
16. Pavlović JM, Stewart WF, Bruce CA, et al. Burden of migraine related to menses: Results from the AMPP study. J Headache Pain. 2015;16(1).
17. Nandha R, Chhabra M. Prevalence and clinical characteristics of headache in dental students of a tertiary care teaching dental hospital in Northern India. Int J Basic Clin Pharmacol. 2013;2(1):51.
18. Khairoalsindi OA, Saber WK, Althubaiti NA, Alshareef EF, Almekhlafi MA. Primary headache characters and coping strategies among medical students of Umm Al-Qura University in the Western Region of Saudi Arabia. Neurosciences (Riyadh). 2018;23(4):308-313.
19. Carneiro AF, Cavalcante Neto PG, Ferreira JFIS, Garcia BF, Silva FDAC, Leal PRL. A prevalência de cefaleia e fatores psicossociais associados em estudantes de medicina no Ceará. Rev Med. 2019;98(3):168-179.
20. Kreitzer AC. Physiology and pharmacology of striatal neurons. Annu Rev Neurosci. 2009;32:127-147. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135422
21. Corrêa Rangel T, Falcão Raposo MC, Sampaio Rocha-Filho PA. Internet addiction, headache, and insomnia in university students: a cross-sectional study. Neurol Sci. 2022;43(2):1035-1041. doi:10.1007/s10072-021-05377-x

22. Abou Hashish EA, Baatiah NY, Bashaweeh AH, Kattan AM. The online learning experience and reported headaches associated with screen exposure time among Saudi health sciences students during the COVID-19 pandemic. BMC Med Educ. 2022;22(1):1-13.
23. Ayele BA, Yifru YM. Migraine-related disability and co-morbid depression among migraineurs in Ethiopia: A cross-sectional study. BMC Neurol. 2018;18(1):1-7.
24. Chandavarkar U, Azzam A, Carol A. Mathews. Anxiety symptoms and perceived performance in medical students. Depress Anxiety. 2007;4(24):103-111.
25. Bigal ME, Bigal JM, Betti M, Bordini CA, Speciali JG. Evaluation of the impact of migraine and episodic tension-type headache on the quality of life and performance of a university student population. Headache. 2001;41(7):710-719.
26. Souza-E-Silva HR, Rocha-Filho PAS. Headaches and academic performance in

Heart rate assessment after the first dose of Fingolimod

Avaliação da frequência cardíaca após a primeira dose de Fingolimode

Andréia Scapini[1], Natália de Moraes Soster[1], Mariana Longhi Zandonai[1], Eduarda Capra Bertolin[1], Andressa Rafaela de Moura Hining[1], Cezar Roberto Van der Sand[2].

ABSTRACT

Objective: To evaluate the cardiovascular function of patients who received the first dose of Fingolimod in a health center in the state of Rio Grande do Sul – Brazil.
Methods: A retrospective database study, gathering clinical data and patients' electrocardiograms who received the first dose of Fingolimod 0.5mg at Centro de Diagnóstico Cardiológico from May 2013 to October 2020.
Results: From 83 patients evaluated 64 (77.1%) were women. The average age of participants was 36.97 (±11.21) years old. Out of the 22 (26.5%) symptomatic patients, drowsiness was the most common symptom. There was a statistically significant difference (p<0.0001) in the heart rate that occurred early from the first hour after taking the medicine and went on to the fifth hour. Regarding systolic blood pressure, there was a difference (p <0.0001) between the measurement before taking the drug and the measurement six hours later. However, there was no difference in systolic pressure every hour between the second hour after drug administration. The same that happened to systolic blood pressure occurred to diastolic blood pressure. There was no statistical correlation between the age group and the analyzed variables.
Conclusions: The clinical, hemodynamic, and electrocardiographic changes verified in the study sample were mild and resolved within 6 hours after the dose, which allows the use of this drug to treat MS safely in the analyzed group.

Keywords: bradycardia; multiple sclerosis; Fingolimod

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função cardiovascular de pacientes que receberam a primeira dose de Fingolimode em um centro de saúde do estado do Rio Grande do Sul – Brasil.
Métodos: Estudo retrospectivo de banco de dados, reunindo dados clínicos e eletrocardiogramas de pacientes que receberam a primeira dose de Fingolimode 0,5mg no Centro de Diagnóstico Cardiológico de maio de 2013 a outubro de 2020.
Resultados: Dos 83 pacientes avaliados, 64 (77,1%) eram mulheres. A média de idade dos participantes foi de 36,97 (±11,21) anos. Dos 22 (26,5%) pacientes sintomáticos, a sonolência foi o sintoma mais comum. Houve diferença estatisticamente significativa (p<0,0001) na frequência cardíaca que ocorreu desde a primeira hora após a administração do medicamento até a quinta hora. Em relação à pressão arterial sistólica, houve diferença (p<0,0001) entre a medida antes de tomar o medicamento e a medida seis horas depois. No entanto, não houve diferença na pressão sistólica a cada hora entre a segunda hora após a administração do medicamento. O mesmo que aconteceu com a pressão arterial sistólica ocorreu com a pressão arterial diastólica. Não houve correlação estatística entre a faixa etária e as variáveis Analisadas.
Conclusões: As alterações clínicas, hemodinâmicas e eletrocardiográficas verificadas na amostra estudada foram leves e se resolveram em até 6 horas após a dose, o que permite o uso desse medicamento para o tratamento da SM com segurança no grupo analisado.

Palavras-chave: bradicardia; esclerose múltipla; Fingolimode.

[1]Graduando do curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari
[2]Mestre em Cardiologia, professor do curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari

Corresponding author: Dr. Cezar Roberto Van der Sand, Universidade do Vale do Taquari (Univates), Avenida Independência 383/209 – Porto Alegre/RS, **CEP:** 90035074, +55 (51) 99987 4746, cezarsand@gmail.br.
Conflict of interests: The authors declare no competing interests.
Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies.

INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is the most common non-traumatic cause of neurological deficiency in young adults. It is believed that the disease is caused by an autoimmune condition in which self-reactive T cells attack the myelin sheath, causing demyelination and axonal damage[1]. Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) is the most common form, and it is defined as MS in which the initial stage is a neurological event followed by periods of stability in between relapses[2].

Despite the multiple drugs for RRMS, none of the treatments changes the course of the primary progressive disease[3]. Fingolimod is the first oral medicament approved to reduce the episodes and decrease the progression and the neurological decline in RRMS[4]. Its mechanism is due to the antagonism of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors, coupled to the G protein, in T lymphocytes, which restricts the outflow of these cells from the lymph nodes to the brain and the spinal cord, preventing the reduction of inflammatory activity and its damage. As a result, there is a redistribution of lymphocytes in the body and a reduction in their influx and the central nervous system. Fingolimod also reduces the secretion of pro-inflammatory cytokines by regulating S1P receptors on astrocytes and decreasing the secretion of IL-17 by T helper lymphocytes 17[5].

Cardiovascular events during the treatment for MS using Fingolimod were described in a clinical program that included three double-blinded, randomized and controlled clinical trials: FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis)[6], FREEDOMS II[7] and TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon Versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)[8]. In the study FREEDOMS (n=1272), the most common severe side effect, reported by seven patients (1.6%), was bradycardia. These episodes occurred during the monitoring period after the first dose. Of the seven patients, six of them were asymptomatic. FREEDOMS II (n=1083) reported bradycardia in 27 patients (7%) after the first dose administration. The third study, TRANSFORMERS (n=1292), reported symptomatic bradycardia in seven patients (1.6%).

This study aims to evaluate the cardiovascular function of patients that received the first dose of Fingolimod at a health center in Rio Grande do Sul – Brazil.

METHODS

A retrospective database study was carried out at Centro de Diagnóstico Cardiológico in Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Clinical data and electrocardiogram (ECG) performed in patients that received the first dose Fingolimod 0.5mg at Centro de Diagnóstico Cardiológico from May 2013 to October 2020 were gathered. All the patients that were over 18 years old, diagnosed with MS, with the indication of using the drug and that had realized the first dose at the clinic were included. The variables blood pressure (BP), heart rate (HR) and symptomatology reported by the patients during the first six hours after taking the medicine were collected from the chart of the patients at the medical center.

Regarding the statistical analysis, T test were used to evaluate the independent samples (HR, symptomology, and BP) and analysis of variance (ANOVA) to make a comparison between times, immediately before the first dose and successively until the sixth hour after the medication.

This research has the approval of the Centro de Diagnóstico Cardiológico and the authorization of the participating patients. It was approved by the ethics committee of the responsible institution under protocol CE0012/19.

RESULTS

Eighty-three patients received the first dose of the treatment with Fingolimod at Centro de Diagnóstico Cardiológico between May 2013 and October 2020. All the patients met the inclusion criteria and were part of the sample, from which 19 (22.9%) were men and 64 (77.1%) were women. The average age was 36.97 (±11.21) years old.

Sixty-one (73.5%) patients did not report symptoms during the time of observation. Out of the 22 symptomatic patients, 11 (50%) informed drowsiness, 4 (18.2%) headache, 3 (13.7%) dizziness, 2 (9.1%) palpitations and 1 (4.5%) chest pain. There was no statistical difference between the reported symptoms.

Regarding the previous electrocardiographic findings, 14 (16.87%) participants had changes before treatment, from which 12 (85.71%) had right bundle branch block and 2 (14.29%) isolated ventricular extrasystole. Only one patient (1.2%) had a previous diagnosis of systemic arterial hypertension and needed to use Captopril 25mg during the treatment with Fingolimod for presenting high BP values.

The heart rate averages found were 79.39 (±12.31) beats per minute (bpm) before taking the medicine, 73,01 (±10.15) bpm in the first hour after intaking it, 69.94 (±8.17) bpm in the second hour, 69.17 (±8.64) at the third, 66.78 (±7.71) bpm at the fourth, 66.69 (±8.02) bpm at the fifth and 68.97 (±10.03) bpm at the sixth hour after taking the medicine (Figure 1).

There was a statistically significant difference ($p<0.0001$) in the heart rate over time after the ingestion of Fingolimod. This difference occurred early from the first hour after taking the medicine and went on to the fifth hour. There was no statistical difference between HR0 and HR6, which means before the medicine and six hours after taking it (Table 1).

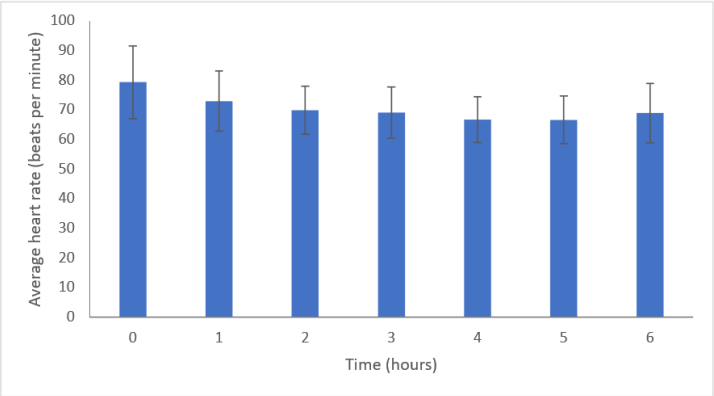


Figura 1. Average heart rate before and 6 hours after Fingolimod administration.

Table 1. Heart rate and blood pressure variation according to time after medication administration. Difference

Tukey:	Difference	Q	(p)
Averages (FC0 e FC1) =	6.39	6.18	< 0.01
Averages (FC0 e FC2) =	9.46	9.15	< 0.01
Averages (FC0 e FC3) =	10.24	9.91	< 0.01
Averages (FC0 e FC4) =	12.61	12.21	< 0.01
Averages (FC0 e FC5) =	12.70	12.29	< 0.01
Averages (FC0 e FC6) =	10.42	10.08	< 0.01
Averages (PAS0 e PAS1) =	6.30	3.86	ns
Averages (PAS0 e PAS2) =	8.72	5.35	< 0.01
Averages (PAS0 e PAS3) =	7.13	4.37	< 0.05
Averages (PAS0 e PAS4) =	9.39	5.75	< 0.01
Averages (PAS0 e PAS5) =	7.41	4.54	< 0.05
Averages (PAS0 e PAS6) =	6.24	3.82	ns
Averages (PAD0 e PAD1) =	2.90	2.44	ns
Averages (PAD0 e PAD2) =	5.49	4.62	< 0.05
Averages (PAD0 e PAD3) =	5.10	4.29	< 0.05
Averages (PAD0 e PAD4) =	7.29	6.13	< 0.01
Averages (PAD0 e PAD5) =	6.34	5.33	< 0.01
Averages (PAD0 e PAD6) =	4.70	3.95	ns

Comparing the quartiles, it is observed that the first and the second ones that correspond to the youngest patients have a bigger initial decrease in HR than the third and the fourth, which include the oldest patients. After the fifth hour, the recovery to normal HR was faster in the youngest patients, while the groups of older patients had a discrete HR recovery. The second and the third quartiles with an average age of 32 and 39 years old respectively had an HR initial decrease with a discrete increase in the third hour and a new decrease in the fourth hour with more expressive attenuation in the sixth hour.

Participants' BP average before and the subsequent six hours after intaking Fingolimod is on Figure 2. Analyzing systolic BP (SBP) there was a significant statistical difference ($p<0.0001$) in SBP of participants when compared to BP immediately before taking the medicine (BP0) and the BP six hours later (BP6). The comparison between SBP0 (before the medicine intake) and at every single hour, shows that there was a SBP statistical difference between the second and fifth hour after the intake. Comparing the first (SBP1) and the sixth (SBP6) hour with the SBP0, it can be verified that a SBP reduction with no statistical relevance. The same that happened to SBP occurred to diastolic BP (DBP).

No statistically correlation was found between the age group and the variables analyzed during the administration of the medication, even when compared by quartiles.

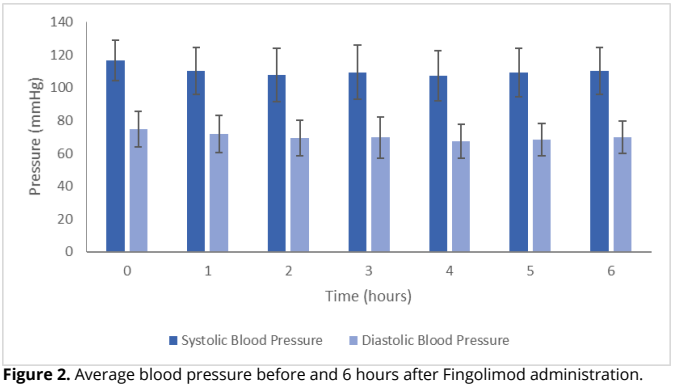


Figure 2. Average blood pressure before and 6 hours after Fingolimod administration.

DISCUSSION

Of the 83 patients evaluated 77.1% were women which is consistent with the data found in the literature since MS prevails in females. Koch-Henrilsen et al. (2010) showed that one of the biggest changes in demographic epidemiology of MS in the last decades was the increase in the incidence of the disease in women, even indicating a relationship with environmental factors[9].

The most prevalent adverse effects reported were drowsiness (13.25%), headache (4.8%), dizziness (3.6%), palpitations (2.4%), hypertension (1.2%) and chest pain (1.2%). This prevalence is similar to the one reported by other authors. Calabresi et al. (2014) presented that the side effects that the patients reported the most were headache (23%), dizziness (10%) and nausea (18%)[7]. Cohen et al. (2010) showed that the most prevalent adverse effects related to Fingolimod were headache (23.1%), fatigue (10.3%) and infections such as nasopharyngitis (20.5%) and lower respiratory tract infection. Most of these adverse events occurred in the first dose of the treatment with improvement over 24 hours, which is consistent with the literature[8].

From the symptomatic bradycardia reported by Kappos et al. (2010), the most prevalent symptoms were dizziness (7.3%) and chest pain (0.9%), changes that resolved within twenty-four hours after taking the medicine[6].

This study revealed that a decrease in HR occurred after the first dose of Fingolimod. The biggest reduction in

HR occurred in the fourth and the fifth hour after taking the drug, with a variation of -16% concerning the measure before Fingolimod, rising again in the sixth hour. The data presented in the literature are consistent with the findings in this article. Calabresi et al. (2014) showed a decrease in HR in the first hours after taking the medicine, with the lowest values reported between the fourth and the sixth hour[7]. In addition, Cohen et al. (2010) presented a bigger decrease in HR between the fourth and the fifth hour, which attenuated after the sixth hour[8]. In the study by Kappos et al. (2010), there was a decrease in HR after the first dose of Fingolimod. Following the same pattern as in other studies, the lowest HR was reached in the fifth hour, rising again in the sixth hour[6]. A 2014 Brazilian study showed a significant change in HR only in the third and fourth hours. In the same study, the subsequent increase in HR was earlier than observed in the literature and occurred in the fifth hour after the dose of Fingolimod[10].

Of 83 patients who participated in this study, the most frequent cardiac disorder was bradycardia. Kappos et al. (2010) and Calabresi et al. (2014) verified first and second-degree atrioventricular blocks in ECGs performed in the first hours after ingesting the drug [6,7] . Cohen et al. (2010) also reported first and second-degree atrioventricular blocks, in addition to bradycardia, as electrocardiographic findings in patients who used Fingolimod[8].

In the current study, a more pronounced BP reduction was observed in the fourth hour after taking the medicine, with an increasing value in the following hours. The only report of hypertension occurred in a previously hypertensive patient. Fragoso et al. (2014) did not find significant differences between SBP and DBP values measured during the subsequent six hours after the patients had taken the first dose of Fingolimod[10]. Calabresi et al (2014) reported an average increase in SBP of 3.89 mmHg and DBP of 1.51 mmHg after three months of treatment[7].

CONCLUSION

The clinical, hemodynamic and electrocardiographic changes verified in the study sample, evaluated during the first six hours after the first dose of Fingolimod, were mild and resolved within 6 hours after the dose. The findings of this study, which were realized in a sample of the Brazilian population, are similar to the ones of produced in other parts of the world and allowed the use of this drug to treat MS safely in the analyzed group.

Contributions: Andréia Scapini - conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing-original draft, writing-review and editing. Natália de Moraes Soster - conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, writing-original draft. Mariana Longhi Zandonai - conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing-original draft, writing-review and editing. Eduarda Capra Bertolin - supervision, validation, visualization, writing-review and editing. Andressa Rafaela de Moura Hining - supervision, validation, visualization, writing-review and editing. Cezar Roberto Van der Sand - conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing-original draft, writing-review and editing.

REFERENCES

1. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, et al. Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2014;355(11):1124-1140.
2. Lewis PA, Spillane JE. Multiple Sclerosis. The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease, 2019:221-251.
3. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2016;387(10023): 1075-1084.
4. Schurmann P, Basra S, Awar OG, Aguilar D, Basant A, et al. Abnormal rhythms in patients without known cardiac disease after a first dose of fingolimod. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2013;3(3):408-412.
5. Errante PR. Esclerose múltipla: tratamento farmacológico e revisão de literatura. Rev UNILUS Ensino e Pesquisa, 2016;13(30):105-117.
6. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, et al. A placebo-controlled trial of oral Fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010;362(5):387-401.
7. Calabresi P, Radue EW, Godin D, Jeffery D, Rammohan KW, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014;13(6):545-556.
8. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, et al. Oral Fingolimod or intramuscular Interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Of Med, 2010;362(5):402-415.
9. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol, 2010;9(5):520-532.
10. Fragoso YD, Arruda CC, Arruda WO, Brooks JBB, Damasceno A, et al. The real-life experience with cardiovascular complications in the first dose of Fingolimod for multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr, 2014;72(9):712-714.

Uso de Redes Neurais para a Predição de Diagnóstico de AVE: Uma Revisão Sistemática

Use of Neural Networks for Stroke Diagnosis Prediction: A Systematic Review Neural Networks and Stroke Prediction

Vanessa de Oliveira e Silva[1], ORDID iD: https://orcid.org/0000-0003-0417-9311
Joana Karollyne de Siqueira Mendes[1], ORCID Id: https://orcid.org/0000-0002-7321-3539
Valter Augusto de Barros Filho[1], ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0277-2480
Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo[2], ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-6579-6538,
Eanes Torres Pereira[3], ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-9717-794X

ABSTRACT

Background: Stroke is an acute neurological deficit syndrome attributed to vascular injury to the Nervous System (NS). Artificial Intelligence (AI) techniques in Medicine — such as Artificial Neural Networks (ANNs) algorithms — have helped in making clinical decisions aimed at this condition.
Objective: the objective of this review will be to evaluate how artificial neural networks are being used to predict the diagnosis of stroke.
Methods: This is a systematic review of articles indexed in PubMed, VHL, SciELO, Cochrane and SpringerLink databases, between January and February 2022. The inclusion criteria and filters for this work were: articles related to the topic, studies randomized, cohort and clinical trials, studies in humans, carried out in the last 5 years, only in Portuguese, English and Spanish and with full text available free of charge. The exclusion parameters were: duplicate articles, escape from the topic, review articles and works that did not meet all the inclusion criteria.
Results: ANNs are being used mainly for the evaluation of areas of ischemic and hemorrhagic lesions by segmentation methods and the most used exams for modeling the programs have been Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Computed Tomography (CT). In addition to CT and MRI, magnetic resonance angiography and tomography angiography are also being used to model the algorithm and are useful because they have greater sensitivity for detecting infarctions.
Conclusion: Segmentation and classification algorithms applied in ANNs are part of personalized medicine and serve as a basis for physicians in clinical practice.

Keywords: Machine Learning, Stroke, Computational Neural Networks.

RESUMO

Fundamentos: O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma síndrome de déficit neurológico agudo atribuído à lesão vascular do Sistema Nervoso (SN). As técnicas de Inteligência Artificial (IA) na Medicina — como algoritmos de Redes Neurais Artificiais (RNAs) — têm ajudado na tomada de decisões clínicas voltadas para essa condição.
Objetivo: o objetivo desta revisão será avaliar como as redes neurais artificiais estão sendo utilizadas para a predição de diagnóstico de AVE.
Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática de artigos indexados nas bases de dados PubMed, BVS, SciELO, Cochrane e SpringerLink, entre janeiro e fevereiro de 2022. Os critérios de inclusão e filtros para esse trabalho foram: artigos relacionados ao tema, estudos randomizados, coorte e ensaios clínicos, trabalhos em humanos, realizados nos últimos 5 anos, apenas nos idiomas Português, Inglês e Espanhol e com texto completo disponível gratuitamente. Os parâmetros de exclusão foram: artigos duplicados, fuga ao tema, artigos de revisão e trabalhos que não preenchiam todos os critérios de inclusão.
Resultados: As RNAs estão sendo utilizadas, principalmente, para avaliação de áreas de lesões isquêmicas e hemorrágicas por métodos de segmentação e os exames mais utilizados para a modelagem dos programas têm sido Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computadorizada (TC). Além da TC e RM, a angiorressonância e angiotomografia também estão sendo utilizadas para o modelamento do algoritmo e são úteis por apresentarem maior sensibilidade para detecção de infartos.
Conclusão: Algoritmos de segmentação e classificação aplicados nas RNAs fazem parte da medicina personalizada e servem de base para médicos na prática clínica.

Palavras-chave: Aprendizagem de Máquina, Acidente Vascular Encefálico, Redes Neurais Computacionais.

[1]Discentes do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG);
[2]Professora da Unidade Acadêmica de Medicina e Doutora em Ciências da Saúde,
[3]Professor da Unidade Acadêmica de Ciências da Computação e Doutor em Ciências da Computação.

Autor correspondente: Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo, R. Carlos Chagas, s/n - São José, Campina Grande - PB, 58400-398, mgracasloureiro@gmail.com
Declaração e conflito de interesses: Todos os autores declaram que não há quaisquer conflitos de interesses.
Financiamento: Este artigo não foi financiado por nenhuma instituição.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma síndrome definida por déficit neurológico focal agudo atribuído a lesão vascular do sistema nervoso central, comsintomas que podemdurar 24 horasou mais causando alterações conforme a área acometida e a extensão da lesão[1, 2] . Em todo o mundo, o AVE é a principal causa de deficiência física adquirida em adultos e a segunda principal causa de mortalidade em países de renda média-alta[1, 3] . O AVE pode ser dividido em dois grupos: isquêmico e hemorrágico[3]. O AVE isquêmico pode ser subdividido em cinco grandes subtipos de acordo com a classificação da *Trial of Org in Acute Stroke Treatment* (TOAST): (1) Aterosclerose de Grandes Vasos (ATGV); (2) Cardioembolia; (3) Oclusão de Pequenos Vasos (OPV); (4) Outras Etiologias (OE) e (5) Indefinido[4] .

Os fatores de risco associados ao AVE, incluem: diabetes mellitus, hipertensão arterial, sedentarismo,tabagismo, doenças cardíacas,condições comportamentais (emocional e stress),hipercolesterolemia,obesidade e pré-disposições genéticas[5]. Além disso, o baixo nível de atividade física dos indivíduos é um grande fator de risco para o AVE, colaborando para o surgimento de outras doenças cardiovasculares eo aumento dasincapacidades dos indivíduos, sinalizando que os fatores individuais influenciam no desenvolvimento dessa condição[6].

Nesse contexto, alguns exames podem ajudar a diagnosticar o AVE, como os deneuroimagem: tomografiacomputorizada, ecografia doppler transcraniana, aangiografia cerebral ea imagem de difusãopor ressonância magnética. Esses exames apresentamgrande potencial para determinar o prognóstico funcional do AVE[7]. Porém, esses exames, muitas vezes, são insuficientes para o diagnóstico daquele indivíduo, principalmente em condições de AVE. Nesse contexto, a medicina de precisão auxilia na customização do diagnóstico e promete oferecer uma individualização do processo terapêutico, tornando a prática médica mais eficiente e diminuindo os custos[8].

Dentro da medicina preditiva, os sistemas computadorizados de auxílio diagnóstico vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de melhorar a acurácia dos exames, a consistência na interpretação de imagens médicas, a avaliação prognóstica e o suporte à decisão terapêutica, contribuindo, assim, para a medicina preditiva[9]. Essas ferramentas possuem potencial enorme, porém, há ainda limitações para seu uso na rotina clínica. Nesse contexto, as técnicas de Inteligência Artificial (IA), as quais podem ser definidas como modelos matemáticos e computacionais que imitam os processos de pensamento humano e a capacidade de aprendizagem e armazenamento de conhecimento estão sendo muito utilizadas, pois dão auxílio aos médicos na tomada de decisões clínicas, por poderem revelar informações clinicamente relevantes escondidas na enorme quantidade de dados, tornando mais fácil a análise caso a caso[10].

Dentro da IA existe o campo do *machine learning* (aprendizado de máquina), o qual pode ser definido como um algoritmo de computador com a capacidade de aprender sobre um determinado conhecimento a partir de padrões de repetições[11]. Sua aptidão de aprendizagem pode ocorrer de três maneiras: aprendizagem supervisionada, aprendizagem não supervisionada e aprendizagem por reforço[13]. A aprendizagem supervisionada é aplicada quando há uma base de dados que possuem rotulamento quanto a suas classes, já a aprendizagem não supervisionada ocorre quando não há rótulos disponíveis, pois nesse caso o que acontece é um agrupamento de estruturas de acordo com uma característica semelhante[14, 15] . Por fim, a aprendizagem por reforço ocorre quando há uma adaptação do modelo a cada nova situação, com inserção de novos dados [13, 14, 15] .

As Redes Neurais Artificiais (RNAs) são um tipo de programa que formam algoritmos de aprendizado projetados para processar imagens de entrada e atribuir importância a vários aspectos para diferenciar uma imagem da outra[10,11] . A arquitetura das RNAs é comparável à do padrão de conectividade dos neurônios no cérebro humano, seguindo um modelo hierárquico que cria uma estrutura semelhante a um funil para fornecer uma camada totalmente conectada onde todos os neurônios estão conectados e a saída é processada[11]. São consideradas um tipo de aprendizagem supervisionada, pois estas utilizam um conjunto de dados rotulado, em que é possível aprender a função que mapeia os dados nos rótulos e, por esse motivo, são particularmente adequadas para dados de imagens médicas[16]. Essas RNAs são utilizadas no reconhecimento e classificação de padrões através de elementos de processamento altamente conectados capazes de fazer computações elementares[17].

Essas aplicações na categoria supracitada de aprendizado de máquina também estão sendo utilizadas para auxiliar no processo de diagnóstico, prognóstico e tratamento de condições neurológicas, como, por exemplo, o AVE[18]. Entre as diferentes aplicações, essas RNAs usando como entrada (*input*) imagens de Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computadorizada (TC) podem auxiliar na previsão de déficits motores, cognitivos e sensoriais em pacientes com AVE [18,19,20] . Em 2010, no evento ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge foi realizado um teste em que o desafio era classificar imagens de uma base contendo 1,2 milhões de imagens e 1000 categorias de objetos rotulados [21, 22] . Esse desafio trouxe à tona a utilização de arquiteturas de RNAs do tipo convolucionais profundas (DCNN – *Deep Convolutional Neural Networks*), que para alguns contextos têm obtido resultados superiores aos resultados obtidos por seres humanos [21, 22].

Entretanto, a utilização das RNAs, apesar de demonstrar resultados superiores aos de humanos e outras técnicas convencionais como regressão linear, ainda é uma tecnologia que precisa de melhoramentos e mais resultados para avaliação da sua real acurácia e utilização

na prática clínica[9, 23]. A evolução ocorre à medida que novos problemas são tratados utilizando aprendizagem profunda e a popularização ocorre com o desenvolvimento de novas e mais simples bibliotecas de software para implementação de aprendizagem profunda[21, 22]. Dessa forma, o objetivo desta revisão será avaliar como as redes neurais artificiais estão sendo utilizadas para a predição de diagnóstico de AVE.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma Revisão Sistemática, a qual baseia-se em um método de pesquisa pautado na síntese sistematizada de variados estudos e permite o estabelecimento de conclusões específicas acerca de um tema determinado. Diante disso, foram seguidas as oito etapas essenciais para a sua elaboração: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados (metanálise); (7) avaliação da qualidade das evidências e (8) redação e publicação dos resultados[24]. Sendo assim, foi estabelecida a seguinte questão norteadora: "Como as redes neurais artificiais podem ser utilizadas para a predição de resultados neurocognitivos de longo prazo pós-AVE?".

A seleção desta revisão se deu por pares duplo cego, seguindo as recomendações do protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para revisões de literatura[25]. Os descritores utilizados para a busca foram: *"stroke"*, *"neural network"* e "*forecasting*". A procura dos descritores se deu por meio da pesquisa nas bases DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*). O operador booleano utilizado foi o AND. Dessa forma, nas bases PubMed, BVS, SciELO e Cochrane a seguinte combinação foi utilizada: "stroke AND neural network", já na SpringerLink a combinação empregada foi: "*stroke* AND *neural network* AND *forecasting*". Na SpringerLink foram usados os três termos para refinar a busca na plataforma, devido à grande quantidade de artigos.

Buscando-se possibilitar uma seleção mais rigorosa dos estudos, os critérios de inclusão e filtros utilizados foram: (1) adequação ao tema; (2) artigo disponível (completo e gratuito); (3) trabalhos dos últimos 5 anos; (4) estudos em humanos; (5) estudos de triagem clínica, coortes ou ensaios controlados e (6) artigos nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão foram: (1) trabalhos duplicados; (2) indisponibilidade do texto (não gratuitos e/ou apenas resumidos); (3) artigos de revisão; (4) fuga ao tema proposto e (5) artigos que não preenchem todos os critérios de inclusão (artigos que não explicitaram que o método de machine learning utilizado era redes neurais e/ou artigos que não eram ensaios clínicos/estudos randomizados).

As bases de dados empregadas na pesquisa foram as cinco: (1) *PubMed* (*National Library of Medicine and National Institute of Health*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), *Cochrane* e *SpringerLink*. Ao final do processo de seleção realizado a duplo cego, calculou-se o coeficiente de *Kappa* pelo aplicativo Bioestatística V.1.1.0, com o objetivo de avaliar o nível de concordância da seleção em pares que foi realizada, de forma que o valor de concordância foi calculado de acordo com um método categórico[26]. O valor encontrado foi de: K = 0.795 (concordância substancial). Ademais, o protocolo desta revisão foi publicado no site do *International Prospective Register of Systematic* Reviews (PROSPERO) com o número de registro CRD42021290522.

Os artigos foram analisados criticamente por meio de três pessoas, dois observadores duplo cego e um revisor, a fim de avaliar sua qualidade individual, com base em dois estudos [27,28]. Os 12 itens de avaliação da qualidade dos artigos estão detalhados abaixo, os quais são expressos por pontuações na Tabela 1, em que 0 = ausente; 1 = incompleto; e 2 = completo. O cálculo da porcentagem na Tabela 1 foi formado pela soma dos pontos alcançados em cada critério dividido pelo máximo esperado em cada item. Os resultados da avaliação para os 15 artigos selecionados, de acordo com os 12 critérios, estão representados abaixo.

Tabela 1. Análise da qualidade dos artigos selecionados para compor a análise qualitativa desta revisão sobre o uso de redes neurais para predição de resultados neurocognitivos de longo prazo em pacientes pós-AVE.

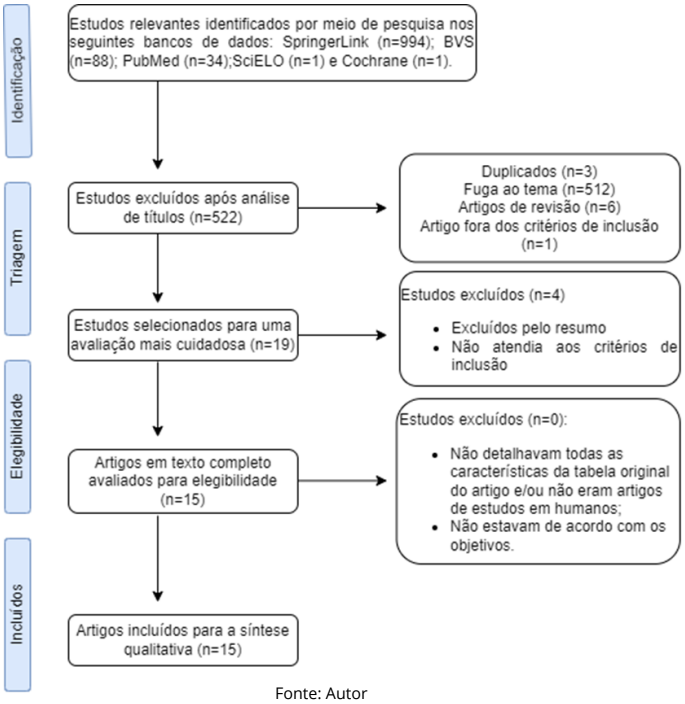
	Critérios de Avaliação												
Estudos	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**Total (%)**
Abedi V et al., 20179[29]	2	1	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	87,5%
Sharrock MF et al., 2020[30]	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	1	83,3%
Kim YV et al., 2019[31]	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1	87,5%
Sheth SA et al., 2019[32]	1	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	87,5%
Hilbert A et al., 2019[33]	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	95,83%
Subbanna NK et al., 2019[34]	2	1	2	1	1	1	2	2	2	2	1	2	79,16%
Xiuli Q et al., 2021.[35]	2	1	2	2	1	1	2	2	1	2	2	2	83,3%
Yannan Y et al., 2020[36]	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	95,83%
Teoh D et al., 2018[37]	1	2	2	2	1	1	2	2	1	2	2	2	83,3%
Govindarajan P et al., 2019[38]	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	95,83%
Ona W et al., 2019[39]	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	2	70,83%
van Os HJA et al., 2018[40]	2	2	1	2	1	1	2	2	1	2	2	2	83,3%
Titano JJ et al., 2018[41]	2	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	83,3%
Guerrero R. et al., 2018[42]	2	1	2	2	1	1	2	2	1	2	2	1	79,6%
Mansour RF et al., 2021[43]	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	83,3%

1 - Revisão e detalhamento de estudos na literatura para definição da pergunta da pesquisa; 2 - Critérios específicos de inclusão e exclusão; 3 - Objetivos específicos; 4 - Escopo apropriado das propriedades psicométricas; 5 - Justificativa e apresentação do tamanho da amostra; 6 - Acompanhamento dos pacientes; 7 - Procedimentos específicos de administração, execução e interpretação de resultados; 8 - Técnicas de medicação/avaliação apropriadas; 9 - Dados detalhados para cada hipótese; 10 - Estatísticas apropriadas; 11 - Estimativas de erros estatísticos; 12 - Conclusões válidas e recomendações clínicas. Score - 0 = ausente; 1 = incompleto; 2 = completo.

A partir da Tabela 1, é possível notar que a maioria dos artigos escolhidos para compor esta revisão são de boa qualidade, uma vez que 6 artigos tiveram avaliação de 83,3%, 3 com nota de 87,5%, 3 com nota de 95,83%, 2 com nota de, aproximadamente, 79%, um com *score* de 84% e um alcançou o score de, aproximadamente, 70%.

RESULTADOS

Após a seleção inicial foram obtidos, antes da aplicação dos filtros, os seguintes resultados: 2468 na *SpringerLink*; 3263 artigos na BVS; 1849 artigos no *PubMed*; 2 artigos na *SciELO* e 2 artigos na *Cochrane*, totalizando 7584 artigos. Após a aplicação dos filtros a soma de artigos nas bases foi de 541, dos quais 522 foram excluídos após análise de títulos. Dos 19 restantes, 4 foram excluídos após leitura dos resumos e os 15 restantes foram direcionados para uma leitura na íntegra por um 3º revisor. Desses, todos os 15 preencheram adequadamente todos os critérios de inclusão e foram selecionados para a análise qualitativa (Figura 1).



Fonte: Autor

Figura 1. Fluxograma da seleção crítica dos artigos realizada de acordo com as recomendações do protocolo PRISMA.

Dos 15 artigos selecionados para a síntese qualitativa, 3 deles são ensaios clínicos randomizados, 11 são triagens clínicas e 1 é coorte prospectivo. A Tabela 2 mostra os principais resultados dos estudos encontrados para a discussão. É separada por autores e ano de publicação, nº de pacientes estudados, tipo de estudo que foi realizado e principais evidências.

Tabela 2. Análise qualitativa para os dados dos 15 artigos selecionados contendo arguição sobre as principais evidências dos estudos analisados sobre o uso de redes neurais para predição de resultados neurocognitivos de longo prazo em pacientes pós-AVE.

Autor	N	Tipo de Estudo	Principais Evidências
Abedi V et al., 2017[29]	260	Ensaio Clínico Randomizado	O modelo de RNA apresentou sensibilidade e especificidade médias para diagnóstico de ACI, com base na validação cruzada de 10 vezes, de 80% e 86,2%.
Sharrock MF et al., 2020[30]	112	Triagem Clínica	Os resultados sugerem que modelos de rede neural profunda podem ser incorporados ao fluxo de trabalho em séries de ensaios clínicos de ICH, para segmentar de forma rápida e precisa, estimar o volume de hemorragia e reduzir falhas de segmentação.
Kim YW et al., 2019[31]	430	Triagem Clínica	O método apresentado é totalmente automático e tem alta correlação das medições do volume da lesão por difusão com segmentação manual e software comercial. O método tem potencial para ser usado na seleção de pacientes para terapia de reperfusão endovascular na janela de tempo tardia do AVE agudo.
Sheth SA et al., 2019[32]	297	Triagem Clínica	O algoritmo aprendeu a identificar a vasculatura intracerebral em CTA e detectou LVO com AUC 0,88. O método também foi capaz de determinar o núcleo do infarto, a partir das imagens de origem do CTA com AUC 0,88 e 0,90.
Hilbert A et al., 2019[33]	1301	Triagem Clínica	Os modelos tiveram um valor preditivo mais alto do que os modelos que usam biomarcadores de imagem radiológica comuns para previsão de resultados.
Subbanna NK et al., 2019[34]	151	Ensaio Clínico Randomizado	A comparação das lesões de AVE segmentadas automaticamente com a segmentação manual, revelou um coeficiente de Dice médio de 0,582.
Xiuli Q et al., 2021.[35]	503	Coorte Prospectivo	O estudo encontrou fatores relacionados à ocorrência de PSD aos 3 meses em pacientes com excesso de peso. Enquanto os modelos RNA e DT foram construídos para uso médico.
Yannan Y et al., 2020[36]	182	Triagem Clínica	O modelo parece ter predito lesões de infarto com sucesso a partir de imagens de base sem informações de reperfusão e alcançado desempenho comparável aos métodos clínicos existentes .
Teoh D et al., 2018[37]	8000	Triagem Clínica	A rede neural combinou as fontes de dados temporais por meio de uma topologia de entrada dupla. Os termos de regularização personalizados tiveram um efeito positivo no processo de treinamento quando comparados com a função de perda de entropia cruzada padrão.
Govindarajan P et al., 2019[38]	507	Triagem Clínica	As redes neurais artificiais treinadas com um algoritmo de gradiente descendente estocástico superaram os outros algoritmos com uma precisão de classificação superior de 95% e um desvio padrão menor de 14,69.
Ona W et al., 2019[39]	2770	Triagem Clínica	A segmentação de lesões de ressonância magnética usando algoritmos de aprendizado profundo treinados com vários centros e dados diversos é viável e o volume e topografia podem ajudar na identificação do. subtipo de AVE.
van Os HJA et al., 2018[40]	1383	Triagem Clínica	Em pacientes com LVO, os algoritmos não superaram os modelos de regressão logística na previsão de reperfusão e independência funcional de 3 meses após o tratamento endovascular. Para todos os modelos no momento da admissão, o resultado radiológico foi mais difícil de prever do que o resultado clínico.
Titano JJ et al., 2018[41]	37.236	Ensaio Clínico Randomizado	O modelo se mostrou eficiente para fazer a triagem do fluxo de trabalho da radiologia e acelerar o tempo de diagnóstico de minutos para segundos.
Guerrero R et al., 2018[42]	250	Triagem Clínica	A precisão de segmentação foi aprimorada em termos de pontuação de dados quando comparada a métodos de última geração bem estabelecidos.
Mansour RF et al., 2021[43]	82	Triagem Clínica	O modelo AIBDA-ICH se mostrou efetivo para diagnóstico usando imagens de TC.

N - Número de pacientes estudados no artigo; RNA - Redes Neurais Artificiais; AVE - Acidente Vascular Cerebral; ACI - Isquemia Cerebral Aguda; CTA - angiografia por tomografia computadorizada; LVO - oclusão de grandes vasos; AUC - curva operativa do receptor; PSD - depressão pós-AVE; DT - árvore de decisão; ICH - hemorragia intracerebral; AIBDA-ICH - modelo de ICH e-diagnóstico baseado em analítica de big data; TC - Tomografia Computadorizada.

Quatro dos estudos selecionados [30, 31, 33, 38] citaram índices de precisão diagnóstica para modelos de RNAs acima de 80%, sendo que um deles[38] citou um índice superior a 95%. Porém, outro estudo[40] cita que os algoritmos de redes neurais não superaram a capacidade preditiva dos modelos de regressão logística, contrariando outros artigos selecionados que mostram que modelos de predição baseados em redes neurais são efetivos para o diagnóstico de lesões cerebrais de origem vascular[34, 36, 37, 41, 43] .

Além disso, vale mencionar que seis artigos acima descritos [30, 33, 32, 37, 39, 42]utilizaram métodos de segmentação para avaliar variáveis como área da lesão, origem do infarto, topografia e extensão do edema, as quais são importantes para avaliar o nível do dano cerebral e prever o prognóstico do paciente com relação aos danos neurocognitivos, além de auxiliar na seleção de terapias de reperfusão endovascular nos pacientes como foi o objetivo de um dos artigos[31]. Além disso, um dos artigos utilizou a segmentação para classificar os subtipos de AVE e os mesmos autores mencionaram a importância de correlacionar esses dados com dados clínicos dos pacientes[39]. Por fim, dois artigos[41, 42] mencionaram que

esses métodos podem facilitar o diagnóstico diminuindo o tempo de minutos para segundos.

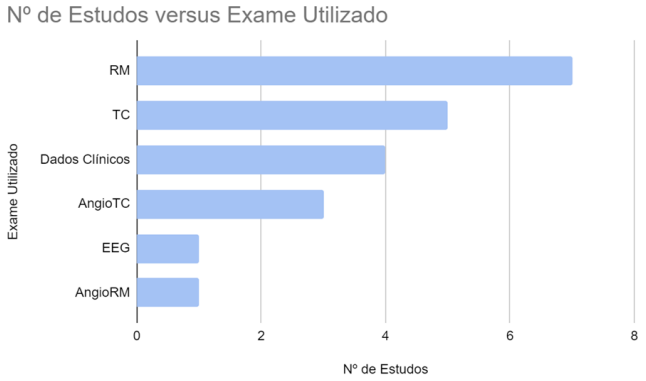


Figura 2. Análise quantitativa para os dados dos 15 artigos selecionados contendo informação sobre o nº de estudos selecionados versus tipo de exame complementar utilizado para o treinamento com o modelo de rede neural.

RM - Ressonância Magnética; TC - Tomografia Computadorizada; AngioTC - Angiotomografia Computadorizada; EEG - Eletroencefalograma; AngioRM - Angioressonância.

No gráfico acima estão descritos os tipos de exames utilizados para fazer predição de resultados pós-AVE nos estudos encontrados na literatura para modelos de redes neurais. Dessa forma, pode-se ver que a ressonância magnética foi o exame mais utilizado, sendo o tipo utilizado em 46,7% (n=7) dos estudos [29,31,34,35,36,39,42]. Já a tomografia computadorizada está em segundo lugar, com 33,3% dos artigos (n=5)[29,30,40,41,43]. Por fim, os dados clínicos estavam em 4 trabalhos [29,35,37,38], seguido de Angiotomografia com 3 [29,32,33] e EEG e Angioressonância com 1 estudo cada[29].

A tabela abaixo foi construída a fim de reunir dados sobre o autor, país de realização e país de publicação dos artigos selecionados, através da qual buscou-se extrair dados de possível predominância desses estudos que envolvem *machine learning* para avaliação do AVE em relação aos países.

Tabela 3. Georreferenciamento dos 15 artigos selecionados contendo dados sobre estudos envolvendo o uso de redes neurais para predição de resultados neurocognitivos de longo prazo em pacientes pós-AVE de acordo com os países.

Autor	País de Realização	País de Publicação
Abedi V et al., 20179[29]	EUA	EUA
Sharrock MF et al., 2020[30]	EUA	EUA
Kim YV et al., 2019[31]	Coreia do Sul	EUA
Sheth SA et al., 2019[32]	EUA	EUA
Hilbert A et al., 2019[33]	Holanda	EUA
Subbanna NK et al., 2019[34]	Canadá	Suíça
Xiuli Q et al., 2021.[35]	China	Inglaterra
Yannan Y et al., 2020[36]	EUA	EUA
Teoh D et al., 2018[37]	Japão	Inglaterra
Govindarajan P et al., 2019[38]	EUA	EUA
Ona W et al., 2019[39]	EUA	EUA
van Os HJA et al., 2018[40]	Holanda	Suíça
Titano JJ et al., 2018[41]	EUA	EUA
Guerrero R et al., 2018[42]	Reino Unido	Holanda
Mansour RF et al., 2021[43]	Colômbia	EUA

EUA - Estados Unidos da América.

Pode-se ver que grande parte (n=7, 47%) dos estudos foram realizados nos Estados Unidos da América e quantidade considerável (n=10, 67%) dos estudos foram publicados nesse mesmo país. Outros países apareceram mas com uma baixa frequência, tendo destaque apenas a Holanda como sendo o país de realização de 2 trabalhos e publicação de um.

DISCUSSÃO

O AVE é uma síndrome clínica complexa[44] com uma fisiopatologia bem definida, mas com um diagnóstico complicado devido a inespecificidade de sintomas [45,46]. A lesão do AVE é inicialmente dividida em duas áreas: o núcleo do infarto, composto por tecido irreversivelmente danificado, e a penumbra, tecido em risco que ainda pode ser recuperado com restabelecimento do fluxo sanguíneo para a região. A localização e quantificação da região de núcleo e penumbra é de grande interesse clínico, pois pode ajudar a avaliar a quantidade de tecido que pode ser recuperada com diferentes tratamentos e tomar decisões mais bem informadas e auxiliar o paciente no processo de reabilitação[47]. Para isso, as técnicas de IA podem auxiliar com os processos de classificação e segmentação.

A IA já era aclamada como uma solução promissora para auxiliar na detecção de doenças e auxiliar os médicos a fazerem diagnósticos precisos em menos tempo[48]. Dentro da IA, existem as RNAs que são modelos computacionais baseados em redes neurais biológicas e são utilizadas para realizar o reconhecimento, classificação e segmentação de padrões através de elementos de processamento conectados e capazes de fazer computações elementares[45]. As RNAs são muito utilizadas para processamentos de exames radiológicos na medicina, pois possuem uma grande capacidade de extrair dados de generalização, organização, tolerância e falhas de aprendizagem[48].

As DCNNs são caracterizadas por apresentarem centenas de camadas escondidas e podem auxiliar em processos de segmentação, que significa separar anatomicamente tecidos e estruturas entre normal versus patológico[9]. Porém, existem também as rotinas de classificação de imagens com uso de *machine learning* — usando, por exemplo, programas de RNAs. Classificar a imagem significa, em geral, defini-la dentro de uma categoria pré-estabelecida, como normal *versus* patológico e, para a classificação de diferentes modalidades de imagens médicas, utiliza-se uma variedade de atributos, para diversas doenças e ferramentas[50]. O AVE é uma dessas condições que podem ser classificadas e segmentadas com uso de algoritmos.

De acordo com os resultados desta revisão, viu-se que a segmentação totalmente automatizada precisa de lesões isquêmicas é viável. Esses conjuntos de dados foram obtidos como parte da prática clínica de rotina envolvendo várias intensidades de campo, sequências, fornecedores e protocolos de aquisição que se estenderam por vários

anos, resultando em populações muito heterogêneas dentre os artigos selecionados [30, 31, 33, 37, 39, 42] . Esse método de segmentação é preciso e pode ser usado para segmentação de vários tipos de lesões de AVE, com diversos tipos de imagem e isso pode ser corroborado por outro estudo que também realizou segmentação de imagens de AVE [51, 52] , mostrando a importância nesse método na identificação da área da lesão e sua topografia.

Outrossim, foi visto nos artigos selecionados que a especificidade, sensibilidade e a acurácia como um todo de um modelo de RNA é para classificação e segmentação de imagens é alto, permitindo extrair dados importantes, de forma que pode ser utilizado para apoiar a prática clínica [29, 31, 33, 38] . Esses resultados podem ser confirmados por outro artigo[53] que mostra a capacidade desses algoritmos preditivos, uma vez que esses podem ter vários pontos operacionais, sua sensibilidade e especificidade podem ser ajustadas para atender aos requisitos clínicos. Esse mesmo trabalho[53] também mostra que os desempenhos de RNAs baseadas em aprendizado profundo é superior a métodos de regressão logística em termos de desempenho preditivo também como estabilidade preditiva, contrariando os autores de outro estudo da Tabela 1[40].

De acordo com o Figura 1 dos resultados dessa revisão, a ressonância magnética foi o exame mais utilizado, sendo o tipo presente em 46,7% dos estudos[29,31,34,35,36,39,42]. Isso pode ser explicado porque imagens de ressonância magnética apresentam mais detalhes e são dispostas em vários planos e ponderações, o que facilita a visualização da imagem e inserção de parâmetros na RNA[54]. Já a tomografia computadorizada está em segundo lugar, com 33,3% dos artigos [29,30,40,41,43] e a Angiotomografia com 3 [29,32,33] , a TC apresenta um baixo custo e por isso, geralmente, é o método disponível, mas a AngioTC apesar da maior sensibilidade não é a mais utilizada[54]. Por fim, os dados clínicos foram usados para modelagem do programa em 4 trabalhos [29,35,37,38] seguidos de EEG e Angioressonância com 1 estudo cada[29].

As consequências do AVE são variadas, dependendo de vários fatores como a localização e a extensão da lesão e as condições de vida e saúde do paciente[31]. Dessa forma, se os fatores sociais forem ignorados, há um grande risco de se negligenciar e limitar o impacto dos danos pós-AVE na vida dos indivíduos. Por não conseguir se comunicar de forma satisfatória, os pacientes poderão se distanciar das atividades sociais, familiares e profissionais, resultando em uma participação social limitada[54]. Nesse contexto, deve-se levar em consideração a perspectiva de clínica ampliada juntamente com a medicina de precisão, utilizando todos os métodos disponíveis para uma abordagem centrada no indivíduo[9,36].

CONCLUSÃO

Portanto, pode-se ver que as RNAs podem auxiliar na predição de diagnóstico nos pacientes através de métodos de segmentação e classificação, sendo que os primeiros apresentam uma alta especificidade e sensibilidade a fim de auxiliar no diagnóstico de AVE. Além disso, os métodos de neuroimagem como RM e TC podem ser vastamente utilizados para inserção de parâmetros nesses algoritmos pela sua ampla distribuição nos centros hospitalares, porém, métodos como AngioTC e AngioRM oferecem uma sensibilidade maior para análise de infartos. Dessa forma, as RNAs podem auxiliar na promoção de um cuidado individualizado, além de ajudar a encurtar o tempo de análise de exames em situações emergenciais, aumentar a confiança diagnóstica, tornar a análise de imagens objetiva e reprodutível e a reduzir o acúmulo de exames em alguns centros.

REFERÊNCIAS

1. Murphy SJX, Werring DJ. AVC: causas e características clínicas. Remédio. 2020;48 (9):561-6.
2. Ferreira AP, Ferreira YCLV, Boiani LE, Pompermaier C. Fatores de Risco para o Acidente Vascular Cerebral (AVC). In: Anuário Pesquisa e Extensão UNOESC Xanxerê; 2020; Santa Catarina. Santa Catarina. 2020;5:1-11.
3. Fernandes CGC, Ferreira DD, Furtado DBdR, Hartmann J, Winckler JL, Martins MIM et al. Independência funcional após acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em relação à fisiopatologia de acordo com TOAST. Revista Brasileira de Neurologia. 2021;57(1):13-26.
4. Costa M, Holsbach FB, Campos D, Valim ARM. Avaliação da Frequência de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico com base no TOAST. Interdisciplinaridade na promoção de saúde. 2020.
5. Marques EA, Santos CTD, Amaral, MB, Paula SDS. Escalas aplicadas em pacientes com suspeita e diagnóstico de acidente vascular encefálico. Revista Nursing. 2019;22(251):2921-2925.
6. Simões TFP, Ferreira AJ, Martins JC, Faria CDCM. Physical activity levels of a primary health care users: comparisons between healthy subjects and subjects with stroke. Acta Fisiátrica;2017:24(2):56-61.
7. Branco JP, Costa JS, Sargento-Freitas J, Oliveira S, Mendes B, Laíns J. Neuroimaging and blood biomarkers in functional prognosis after stroke. Acta Medica Portuguesa. 2016;29(11):749–754.
8. Iriart JAB. Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. Cadernos de Saúde Pública [online]. 2019;35(3):e00153118
9. Santos MK, Ferreira Júnior JR, Wada DT, Tenório APM, Barbosa MHN, Marques PMA. Artificial intelligence, machine learning, computer-aided diagnosis, and radiomics: advances in imaging towards to precision medicine. Radiologia Brasileira [online]. 2019;52(6):387-396
10. Braga AV, Lins AF, Soares LS, Fleury LG, Carvalho JC, Prado RS. Braz. J. ofDevelop. 2019;5(9):16407-16413.

11. Gu J, Wang Z, Kuen J, Ma L, Shahroudy A, Shuai B et al. Recent advances in convolutional neural networks. Pattern Recognition. 2018;77:354-377.
12. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke Vasc Neurol. 2017;2(4):230-243.
13. Ludermir TB. Inteligência Artificial e Aprendizado de Máquina: estado atual e tendências. Estudos Avançados [online]. 2021;35(101):85-94.
14. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke Vasc Neurol. 2017;2(4):230-243.
15. Chauhan S, Vig L, De Filippo De Grazia M, Corbetta M, Ahmad S, Zorzi M. A Comparison of Shallow and Deep Learning Methods for Predicting Cognitive Performance of Stroke Patients From MRI Lesion Images. Frontiers in Neuroinformatics. 2019;13(53):1-12.
16. Bishop CM. Pattern Recognition and Machine Learning. 1. ed. Nova York, USA: Springer, 2006.
17. Patel UK, Anwar A, Saleem S, Malik P, Rasul B, Patel K et al. Artificial intelligence as an emerging technology in the current care of neurological disorders. Journal of Neurology. 2021;268(50):1623-1642.
18. Tayeb Z, Fedjaev J, Ghaboosi N, Richter C, Everding L, Qu X et al. Validating Deep Neural Networks for Online Decoding of Motor Imagery Movements from EEG Signals. Sensors. 2019;19(1):1-17.
19. Kamal H, Lopez V, Sheth SA. Machine Learning in Acute Ischemic Stroke Neuroimaging. Frontiers in Neurology. 2018;9(945):1-6.
20. Silva BK, Carro SA, Costa MG. Redes Neurais Aplicadas na Investigação de AVC por Tomografia Computadorizada. Colloquium Exactarum. 2019;11(1):53–64.
21. De Man R, Gang GJ, Li X, Wang G. Comparação de aprendizado profundo e desempenho do observador humano para detecção e caracterização de lesões simuladas. J Med Imaging (Bellingham). 2019;6(2):025503.
22. Buetti-Dinh A, Galli V, Bellenberg S, Ilie O, Herold M, Christel S, et al. As redes neurais profundas superam a capacidade do especialista humano em caracterizar a composição do biofilme bacteriano de biolixiviação. Relatórios de Biotecnologia. 2019;22:1-5.
23. Jiang Y, Li C. Convolutional Neural Networks for Image-Based High-Throughput Plant Phenotyping: A Review. Plant Phenomics. 2020:4152816.
24. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2014;23(1):183-184.
25. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2015;24:335-342.
26. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics. 1977;33(1):159-174.
27. MacDermid JC, Walton DM, Avery S, Blanchard A, Etruw E, McAlpine C et al.Measurement Properties of the Neck Disability Index: A Systematic Review. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy. 2009;39(5):400-417.
28. Greenhalgh T. Assessing the methodological quality of published papers. BMJ. 1997;315:305-308.
29. Abedi V, Goyal N, Tsivgoulis G, Hosseinichimeh N, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J, et al. Novel Screening Tool for Stroke Using Artificial Neural Network. Stroke. 2017;48(6):1678-81.
30. Sharrock MF, Mould WA, Ali H, Hildreth M, Awad IA, Hanley DF, et al. 3D Deep Neural Network Segmentation of Intracerebral Hemorrhage: Development and Validation for Clinical Trials. Neuroinformatics. 2021;19(3):403-415.
31. Kim YC, Lee JE, Yu I, Song HN, Baek IY, Seong JK, et al. Evaluation of Diffusion Lesion Volume Measurements in Acute Ischemic Stroke Using Encoder-Decoder Convolutional Network. Stroke. 2019;50(6):1444-51.
32. Sheth SA, Lopez-Rivera V, Barman A, Grotta JC, Yoo AJ, Lee S, et al. Machine Learning-Enabled Automated Determination of Acute Ischemic Core From Computed Tomography Angiography. Stroke. 2019;50(11):3093-100.
33. Hilbert A, Ramos LA, van Os HJA, Olabarriaga SD, Tolhuisen ML, Wermer MJH, et al. Data-efficient deep learning of radiological image data for outcome prediction after endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. Computers in Biology and Medicine. 2019;115:103516.
34. Subbanna NK, Rajashekar D, Cheng B, Thomalla G, Fiehler J, Arbel T, et al. Stroke Lesion Segmentation in FLAIR MRI Datasets Using Customized Markov Random Fields. Front Neurol. 2019;10:541.
35. Qiu X, Miao J, Lan Y, Sun W, Li G, Pan C, et al. Artificial neural network and decision tree models of post-stroke depression at 3 months after stroke in patients with BMI ≥ 24. Journal of Psychosomatic Research. 2021;150:110632.
36. Yu Y, Xie Y, Thamm T, Gong E, Ouyang J, Huang C, et al. Use of Deep Learning to Predict Final Ischemic Stroke Lesions From Initial Magnetic Resonance Imaging. JAMA Network Open. 2020;3(3):e200772-e.
37. Teoh D. Towards stroke prediction using electronic health records. BMC Medical Informatics and Decision Making. 2018;18(1):127.
38. Govindarajan P, Soundarapandian RK, Gandomi AH, Patan R, Jayaraman P, Manikandan R. Classification of stroke disease using machine learning algorithms. Neural Computing and Applications. 2020;32(3):817-28.
39. Wu O, Winzeck S, Giese AK, Hancock BL, Etherton MR, Bouts M, et al. Big Data Approaches to Phenotyping Acute Ischemic Stroke Using Automated Lesion Segmentation of Multi-Center Magnetic Resonance Imaging Data. Stroke. 2019;50(7):1734-41.
40. van Os HJA, Ramos LA, Hilbert A, van Leeuwen M, van Walderveen MAA, Kruyt ND, et al. Predicting Outcome of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: Potential Value of Machine Learning Algorithms. Frontiers in Neurology. 2018;9:784.
41. Titano JJ, Badgeley M, Schefflein J, Pain M, Su A, Cai M, et al. Automated deep-neural-network surveillance of cranial images for acute neurologic events. Nature Medicine. 2018;24(9):1337-41.
42. Guerrero R, Qin C, Oktay O, Bowles C, Chen L, Joules R, et al. White matter hyperintensity and stroke lesion segmentation and differentiation using convolutional neural networks. NeuroImage: Clinical. 2018;17:918-34.

43. Mansour RF, Escorcia-Gutierrez J, Gamarra M, Díaz VG, Gupta D, Kumar S. Artificial intelligence with big data analytics-based brain intracranial hemorrhage e-diagnosis using CT images. Neural Computing and Applications. 2021:1-15.
44. Damata SR, Formiga LMF, Araújo AKS, Oliveira EAR, Oliveira AKS, Formiga RCF. Perfil epidemiológico dos idosos acometidos por acidente vascular cerebral. Revista Interdisciplinar. 2016;9(1):107-117.
45. Silva BK, Carro SA, Costa MG. Colloquium Exactarum. 2019;11(1):53–64.
46. Santana MTM, Chun RYS. Linguagem e funcionalidade de adultos pós-Acidente Vascular Encefálico (AVE): avaliação baseada na Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). CoDAS 2017;29(1):e20150284.
47. Clèrigues A, Valverde S, Bernal J, Freixenet J, Oliver A, Lladó X. Segmentação do núcleo da lesão do AVC isquêmico agudo em imagens de perfusão de TC usando redes neurais totalmente convolucionais. Computadores em Biologia e Medicina. 2019;115:103487.
48. Heidari A, Navimopour JM. Um novo método de reconhecimento de SLA para descobrir os serviços em nuvem usando um algoritmo de otimização inspirado na natureza aprimorado. PeerJ Comput. Sci. 2021;7:e539.
49. Heidari A, Jafari Navimipour N, Unal M, Toumaj S. The COVID-19 epidemic analysis and diagnosis using deep learning: A systematic literature review and future directions. Computers in Biology and Medicine. 2022;141:105141.
50. Sharma N, Jain V, Mishra A. An Analysis Of Convolutional Neural Networks For Image Classification. Procedia Computer Science. 2018;132:377-84.
51. Liu L, Kurgan L, Wu FX, Wang J. Attention convolutional neural network for accurate segmentation and quantification of lesions in ischemic stroke disease. Med Image Anal. 2020;65:101791.
52. Scheulin KM, Jurgielewicz BJ, Spellicy SE, Waters ES, Baker EW, Kinder HA et al. Exploring the predictive value of lesion topology on motor function outcomes in a porcine ischemic stroke model. Sci Rep. 2021;11:3814.
53. Hung C, Chen W, Lai P, Lin C, Lee C. "Comparando rede neural profunda e outros algoritmos de aprendizado de máquina para previsão de acidente vascular cerebral em um banco de dados eletrônico de reivindicações médicas em larga escala populacional", In: 39th Annual Conferência Internacional do IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2017:3110-3113.
54. Karthik R, Menaka R, Johnson A, Anand S. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2020;197:105728.

Trochlear nerve: Celebrating 500 years of description

Nervo troclear: Comemorando 500 anos de descrição

Janaina Santos Mendes, MD in progress[1] Orcid: https://orcid.org/0000-0002-2694-0880
Karine Santos de Freitas, MD in progress[1] Orcid: https://orcid.org/0000-0002-0377-2175
Marcus André Acioly, MD, PhD [1,2] Orcid: https://orcid.org/0000-0003-3998-2171
Marleide da Mota Gomes, MD, PhD[3]Orcid: https://orcid.org/0000-0001-8889-2573

ABSTRACT

The history of the description and classification of the cranial nerves has paralleled the development of anatomy and its role in providing rationality to medicine. About five hundred years ago, the "Anatomical Notes by the Great Alexander Achillinus of Bologna" (1520) provided the first description of the trochlear nerve. In this article, we review the most important macroscopic achievements through different epochs and pioneers such as Herophilus of Chalcedon, Galen of Pergamon, Andreas Vesalius, Bartolomeo Eustachi, Realdo Colombo, Gabriele Falloppio, Antonio Molinetti, Caspar Bartholin, Thomas Willis and Samuel Thomas von Soemmerring. Each of them contributed to a better understanding of the cranial nerves as we know today. Galen's classification was enduring through his seven pairs of cranial nerves. Realdo Colombo coined the name pathetic nerve or nervus oculorum pateticos to the trochlear nerve in 1559, and Molinetti, nervus trochlearis, in 1669. The term trochlear nerve is derived from the Latin word pulley, trochlea, as it innervates the superior oblique muscle that ends in a tendon that bends through a pulley of connective tissue. Besides description and naming, the inclusion into current cranial nerve classification system and how such knowledge applies to current microsurgical understanding is also discussed.

Keywords: Cranial nerves, trochlear nerve, history of Medicine

RESUMO

A história da descrição e da classificação dos nervos cranianos acompanhou o desenvolvimento da anatomia e o seu papel na racionalidade da medicina. Cerca de quinhentos anos atrás, as "Notas Anatômicas do Grande Alexandre Achillini de Bolonha" (1520) forneceram a primeira descrição do nervo troclear. Neste artigo, revisamos as realizações macroscópicas mais importantes em diferentes épocas e damos crédito aos pioneiros como Herófilo de Calcedônia, Galeno de Pérgamo, Andreas Vesalius, Bartolomeo Eustachi, Realdo Colombo, Gabriele Falloppio, Antonio Molinetti, Caspar Bartholin, Thomas Willis e Samuel Thomas von Soemmerring. Cada um deles contribuiu para uma melhor compreensão dos nervos cranianos, como os conhecemos hoje. A classificação de Galeno perdurava através de seus sete pares de nervos cranianos. Realdo Colombo cunhou o nome nervo patético ou nervus oculorum pateticos para o nervo troclear em 1559, e Molinetti, nervus trochlearis, em 1669. O termo nervo troclear é derivado da palavra latina polia, tróclea, pois inerva o músculo oblíquo superior que termina em um tendão que se dobra através de uma polia de tecido conjuntivo. Além da descrição e da nomenclatura, também é discutida a inclusão do nervo troclear no atual sistema de classificação de nervos cranianos e como esse conhecimento se aplica à compreensão microcirúrgica atual.

Palavras-chave: Nervos cranianos, nervo troclear, história da Medicina

[1]Division of Neurosurgery, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro, Brazil;
[2]Division of Neurosurgery, Fluminense Federal University, Niterói – Rio de Janeiro, Brazil;
[3] Laboratory of History of Psychiatry, Neurology, and Mental Health, Institute of Psychiatry. Institute of Neurology. Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil..

Corresponding author: Marcus André Acioly, MD, PhD Division of Neurosurgery, Department of Surgical Specialties
Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
e-mail: marcusacioly@yahoo.com.br

INTRODUCTION

The history of the description and classification of the cranial nerves has paralleled the development of anatomy and its role in providing rationality to medicine1. Distinguished anatomists have contributed to the field[-3] considering the well-recognized disagreement on cranial nerve accounts and classification systems[1]. Porras-Gallo et al.[1] divided the history of the cranial nerves into three main periods, namely, the first (early or macroscopic), second (microscopic), and third (ontogenetic and genoarchitecture) periods.

In the macroscopic period, major interests were focused on the definition of cranial nerve number and course, and according to Ballester[2], it was credited to Herophilus of Chalcedon (335-280 b.C.), who was one of the main members of the Alexandrian School, the discovery of seven pairs of cranial nerves[1,3]. Besides, Galen of Pergamon (129-217), who was inspired by previous anatomical legacies, recognized the olfactory nerve as a 'cerebral nerve'. He also chose to keep the numeric system of classification of seven pairs of cranial nerves, which was described by his mentor Marinus (ca. 130), and he did not assign any specific names to the nerves [3,4] , however, Galen just referred to the oculomotor nerve as terminating in the 'muscles, which move the eye' [3-5] .

Even though Galen organized and structured anatomical knowledge for the first time[2], it was not reliable to trace a correlation to human anatomy, since most of his anatomical research was based on animal dissection and vivisection [1,4] . Remarkably, Galen only recognized seven pairs of cranial nerves: I, optic; II, oculomotor; III and IV, trigeminal; V, facial and auditory; VI, glossopharyngeal, vagus and accessory; VII, hypoglossal1. Indeed, the great renowned Roman physician realized that apes were more like humans than bovines and alerted earlier physicians of such anatomical features[4].Such misunderstanding of the human anatomy has lasted about 1,200 years before his description of the cranial nerves was questioned during the Italian Renaissance when human dissection allowed for corrections in his observations[1].

The trochlear nerve, which is also named pathetic or the fourth cranial nerve, was the last of the 12 cranial nerves to be recognized. It has many particularities that make it obscure to many anatomists: (1) it has a dorsal exit from the brainstem, (2) its nucleus lies on the opposite side and it decussates in the superior medullary velum, (3) it is an exclusive motor nerve that innervates the superior oblique muscle, (4) it is the thinnest cranial nerve (0.75–1.0 mm) with the longest intracranial course (60 mm), and (5) proper specimen fixation techniques were only available after the 18th century [3,6,7].

Consequently, because of its length, the precise knowledge of its surgical anatomy and its neurovascular relationships is fundamental for safely approaching and removing complex lesions of the orbit and the middle and posterior fossae. In this article, we review the history behind the description, naming, and inclusion of the trochlear nerve into the current cranial nerve classification system and how such knowledge applies to current microsurgical understanding.

THE DESCRIPTION OF THE TROCHLEAR NERVE INSIDE CRANIAL NERVES CLASSIFICATIONS

Alessandro Achillini (1463–1512) was an Italian philosopher and physician who was known as a distinguished anatomist, and he was probably the first to describe the trochlear nerve, but he neither named nor illustrated it[8]. He was well versed in theology, and member of an old family of Bologna. Humble, handsome, and smiling, he was admired as a teacher, Magnus Achillinus. Achillini taught Medicine and/or Philosophy at the University of Bologna for 28 years (1484-1512), except for a two-year interim (1506-1508), when he began teaching at the University of Padua.

In his book 'Anatomical Notes by the Great Alexander Achillinus of Bologna' (1520) (Achillini and Achillini 1520, XIII), which was published posthumously by his brother Giovanni Filoteo (1466-1538)[1], the trochlear nerve is identified, and its functional role was also determined. This book was issued in a small format of eighteen folios and compared his findings to previous pioneer descriptions, like Galen and Avicenna, taking note of their similarities and divergences[8]. He wrote another book, *De humani corporis anatomia*, and described many other anatomical structures[9]. Soemmerring considered the description of the trochlear nerve to be the first significant acquisition after Galen[10]. According to Lind[11], Achillini is the only who has made new discoveries in general anatomical dissections in the Pre-Vesalian period.

TROCHLEAR NERVE NAMING AND INCLUSION INTO CRANIAL NERVE CLASSIFICATION SYSTEMS

In 1543, Andreas Vesalius (1514-1564), the "father of modern anatomy", followed Galen's system of seven pairs of cranial nerves. The trochlear nerve is clearly distinguished in its anatomical illustrations, but its origin from the brainstem and its inclusion in the cranial nerve classification system was not considered[12,13] . Following Vesalius, Matteo Realdo Colombo (c. 1515 – 1559), who was an Italian professor of anatomy and a surgeon at the University of Padua in 1559, numbered the trochlear nerve the ninth cranial nerve and gave further elucidation to its function by innervating the fifth ocular muscle (Realdo Colombo 1559, 124)[14]. He also recognized trochlear nerve origin from the brainstem (Realdo Colombo 1559, 198)[14].[2]

[1]"Est aliud par neruorum subtile exiens a posteriori cerebri trãsiens ad anteriora super loco aurium: de quo nihil inueni a doctoribus puto que det motum superciliis: statim apparet cum eleuatur cerebrum." (There is another pair of delicate nerves coming out from the back of the brain and passing to the front over the ears, which is believed by the doctors to move the eyebrows and immediately becomes apparent as soon as the brain is lifted). (Achillini and Achillini 1520).

Gabriele Falloppio (1523-1562) was an Italian Catholic priest and anatomist who occupied the chair of anatomy and surgery at the University of Padua, and in 1561 he expanded the Vesalius´ cranial nerve classifications, and he kept the oculomotor nerve as the second pair but assigned the abducens nerve as the fourth and the trochlear nerve as a new pair, the eighth cranial nerve[18,19]. Falloppio made a clear distinction and description of the trochlear nerve, from its origin in the brainstem and its course to reach the superior oblique muscle, which was "reflected on a cartilaginous pulley, and it turns the eye inwards"[20]. Such cartilaginous pulley was also known as “trochileia”, a Latin word for pulley or reel.

Bartolomeo Eustachi (ca. 1500/1510-1574), professor of Medicine at the Collegia della Sapienza in Rome, prepared beautiful engravings for the complete edition of treatises dedicated to specific organs of the body in 1564, but only 8 were published at the time [21,22]. Later, Giovanni Maria Lancisi printed them in *Tabulae anatomicae* in 1714[3], and in its Tabula XVIII, in which there was a distinct representation of the oculomotor, trochlear, and abducens nerves. Regarding the trochlear nerve, Eustachi said: “The fourth pair, called the pair of the pathetic nerves by the moderns, because it is the finest of all those which arise inside the skull, originates in the lower part of the medulla oblongata, and next to the nerves oculo-motors...”. According to Hierons and Meyer[19], the origin of the term pathetic is certainly related to Realdo Colombo’s description of the fifth ocular muscle function of a merciful look at Heaven. However, he mistakenly claimed in *De re anatomica libri XV* that the nerve would favor the upward gaze of the eye[3].

In 1664, Thomas Willis (1621-1675)[23], remembered as “the founder of clinical neuroscience” and a pioneer of modern translational research in anatomy, enumerated and illustrated nine cranial nerve pairs, including the olfactory nerves as the first pair. Moreover, Willis counted the trochlear, trigeminal, and abducens nerves individually and numbered them consecutively in their present order as IV to VI. Besides, Caspar Bartholin the elder (1585 – 1629) who was a Danish physician, anatomist, and theologist was potentially the only one before Willis to number the olfactory and trochlear nerves correctly in 1632[24].

The term *nervus trochlearis*, first appeared in the literature in 1669, was assigned by Antonio Molinetti[25] Paduan anatomist (c1610/5-1675); (Molinetti 1669, 65)[4]. The main books of anatomy with innovative remarks by, Vesalius (1543), Eustachi (1564/1714), Willis (1664) and Soemmerring (1778) about the trochlear nerve are presented in Figure 1.

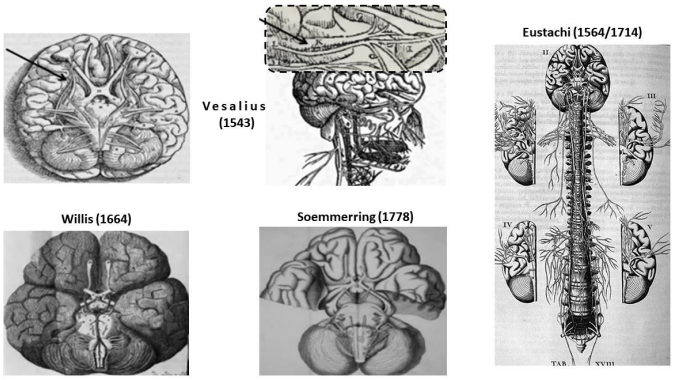
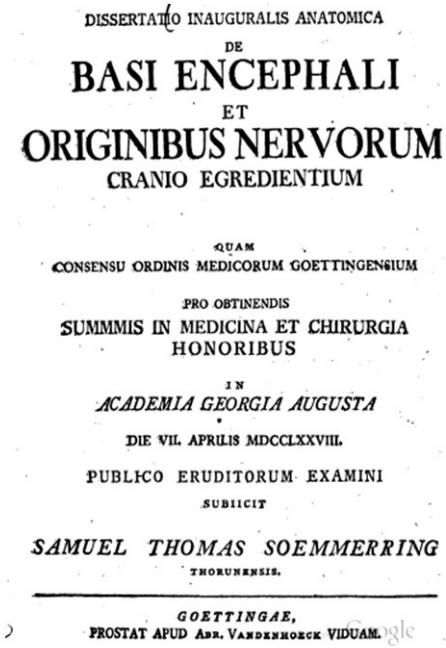


Figure 1. Relevant historical depictions of the cranial nerves, with emphasis on the trochlear nerve according to Andreas Vesalius (see arrows), Bartolomeo Eustachi, Thomas Willis and Samuel Thomas von Soemmerring. Willis and Soemmerring depicted the emergence of the trochlear nerves at the brainstem. Public domain

Samuel Thomas Soemmerring (1755–1830), a Prussian polymathic doctor with remarkable achievements in anatomy, and draftsmanship, also considered the description of the trochlear nerve by Achillini to be the first significant acquisition after Galen[10] (Figure 2).


DISSERTATIO INAUGURALIS ANATOMICA
DE
BASI ENCEPHALI
ET
ORIGINIBUS NERVORUM
CRANIO EGREDIENTIUM

QUAM
CONSENSU ORDINIS MEDICORUM GOETTINGENSIUM
PRO OBTINENDIS
SUMMMIS IN MEDICINA ET CHIRURGIA
HONORIBUS
IN
ACADEMIA GEORGIA AUGUSTA
DIE VII. APRILIS MDCCLXXVIII.
PUBLICO ERUDITORUM EXAMINI
SUBIICIT
SAMUEL THOMAS SOEMMERRING
THORUNENSIS.

GOETTINGAE,
PROSTAT APUD ABR. VANDENHOECK VIDUAM.

Figure 2. Soemmerring's 12 pair classification of the cranial nerves, dissertation frontispiece.

[20]“Nonum par neruorum cuius neq; Vessalius ipse verbum fecit, quodq; ego primus inueni; est neruorum exilium par ortum ducens à binis illis cerebri processibus, qui nates appellantur penes testes; tenues fatis sunt, & exiles vt dixi: faciem versus accedunt, transeuntq; apud tertium, & secundum par, atque in tertium palpebrae musculum inseruntur, ramulus tamen huius noni paris ad quintum musclum oculi defertur.”
(The ninth pair of nerves, which Vesalius himself named, and I discovered first; are the nerves that leave near the elevation of the two brain processes, which are called nates* [buttocks] [superior quadrigeminal bodies] near the testes [testicles] [inferior quadrigeminal bodies]; they are rendered thin, and leave as mentioned, ascends away towards the face, with the third and the second pairs, and are inserted in the third muscle of the eyelids, and a small branch of the ninth pair provides the fifth eye muscle**.) (Realdo Colombo 1559).
* Galen described the lamina quadrigemina as having two pairs of rounded structures: the first, “the gloutia” [nates], and the second, “the testes”, or “the twins”, that are associated with the pineal gland (Rocca, p 149)[15].
**Regarding the ocular muscles, du Laurens (1593)[16] recognizes that they are six, four are the recti, and two are the obliques. There are two obliques, and they encircle the eye obliquely, one above [superior oblique muscle] and one below [inferior oblique muscle]. The first [superior oblique muscle] ascent of the inner orbit, like the upper four, is centered at a higher angle, and there on a thin cord unknown to the ancients, which is elegantly described and defined first by Fallopian, which encircles like a pulley (trochlea), it is inserted obliquely on the conjunctival side. The posterior part, also slenderer, rises from the internal angle and inserts into the external part of the tunic. According to du Laurens, he gave each of these muscles a name with a childlike trait, the first one stands up and says he is proud [superior rectus muscle]; the second is depressed and humble [inferior rectus muscle], the third adductor and drunk [internal rectus muscle], the fourth abducting and indignant [external rectus muscle]; two obliques [superior and inferior oblique muscles] turning, lovingly, as if leading to love. In his description, Realdo Colombo (1559) has linked the “fifth eye muscle” [superior oblique muscle] to the ninth pair of cranial nerves, which was recognized as the "pathetic nerve" or nervus oculorum pateticos afterwards because he mistakenly attributed the function of upward gaze to that muscle. Vesalius' contribution was small, but the great contribution was stressed by Johann Gottfried Zinn (1727-1759), as seen in his treatise Descriptio Anatomica Oculi Humani, 1755[17].

Many cranial nerve classifications existed the long-lasting one was that of Galen, as unfolded in Figure 3. The current classification system, which is composed of 12 pairs of cranial nerves, is based on the scheme presented by Soemmerring in his doctoral thesis in 1778[10]. Soemmerring's classification gained instant recognition[26], which was rapidly adopted throughout continental Europe[3]. At that time, he believed that cranial nerves emerged from the ventricular walls[26].

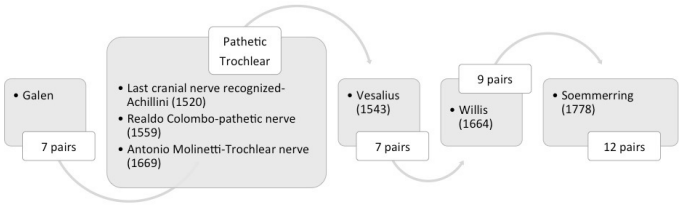


Figure 3. Milestones of trochlear nerve definitions and major cranial nerve classifications.

Even though Soemmerring made no relevant anatomical discoveries in comparison to his predecessors, he was the first to use the term "nervus abducens" [3,26] . Before him, the facial and vestibulocochlear nerves were considered a single nerve. Besides, he named the facial nerve branch – the nervus *intermedius* of Wrisberg, in deference to his teacher[26]. Finally, Soemmerring divided the eighth cranial nerve into glossopharyngeal, vagus, and spinal accessory nerves [10,26] .

Figure 4 presents ten outstanding anatomists, including Achillini, who contributed to the classification of cranial nerves.

Figure 4. Ten outstanding anatomists who influenced the understanding of trochlear nerve macroscopic anatomy. Pictures of public domain.

FROM THE 19th CENTURY TO THE CURRENT UNDERSTANDING OF THE TROCHLEAR NERVE: THE ADVENT OF MICRONEUROSURGERY

In the 19th century, a new breakpoint in the anatomy of cranial nerves was achieved. The binomial anatomy-physiology was broken, and the attention was directed to microscopic anatomy, more specifically to intrinsic microscopic structures of the brain[1]. The second and third periods, as devised by Porras-Gallo et al.[1], begun after Soemmerring defined cranial nerve classification system and are still working through current days[1]. It is worth noting that there is a significant time overlap between these periods and there was no new discovery in cranial nerve macroscopic anatomy in this interim.

A fourth milestone can be added to Porras-Gallo et al.[1] categorization, namely the introduction of the microscope to the operating room (the microsurgical anatomy period). From the clinical point of view, it possibly marked the beginning of the fourth period of cranial nerve history. The interest in magnification has followed humans since ancient times[27]. Even though there is considerable controversy regarding the inventor of the first microscope[27], it is credited to Carl Nylen, a Swedish otolaryngologist, the first use of a surgical microscope in humans in 1921[28]. The surgical microscope has mainly interested ophthalmologists and otolaryngologists until 1957 when Theodore Kurze (1922–2002), became the first neurosurgeon to use the microscope in the operating room[27,29].

The late 1950s and 1960s were very prolific for microneurosurgery with the establishment of several microneurosurgical laboratories and the dissemination of microsurgical techniques[27]. Besides Theodore Kurze, Robert Rand, Charles Drake, Peardon Donaghy, Lawrence Pool, and M. Gazi Yasargil were some of the leading pioneers who revolutionized microneurosurgery[27]. The work of Albert L. Rhoton Jr provided the next step into cranial nerve history by highlighting specific microsurgical anatomy and emphasizing major clinical applications.

The microsurgical anatomy of the trochlear nerve is currently divided into five segments, namely brainstem, cisternal, tentorial, cavernous, and orbital[6,30-32].The brainstem segment begins in the trochlear nucleus and ends where efferent fibers merge under the inferior colliculi. After emerging from the dorsal midbrain, it continues anterolaterally around the surface of the brainstem and then continues anteriorly below the free

[3]"Hunc neruum si attrahas, oculus sursum vertirur, & circumagitur; quanuis musculus subsit forte hic fuit usus huius musculi admirabilis, ut eius auxilio coelum, diuinaeq; maiestatis fabricam intueremur, ad quod nati sumus;" (This should attract the nerve, the eye is turned up & around; when the muscle subsides strongly. This was the function of this admirable muscle with its assistance, the divine and majestic design of the heaven are gazed, in which we are born) (Realdo Colombo 1559).

[4]"Sextum locum, nouem combinationes enumerantibus, trochlearis neruum sibi vindicat, quom Fallopianum etiam vocant, ab eo Auctore. Prodit neruulus, omnium minimus, ex Ponte, paulò suprà diuaricationes Quarti, & Quinti, è regione seilicet Natis, & Testis sui lateris; atq; marginibus prioribus Cerebelli accumbens, tectus immediate à Processu secundum durae Meningis, obliquo ducto, in oculum properat, admisso in consortium itneris ramulo priori nerui Quarti, in oculi motorem obliquum superiorem distribuitur, qui Trochlearis olim appellatus, neruo nomen pariter impetitur.
(The sixth place [nerve], in a new arrangement of enumeration, is the Trochlear nerve, which Fallopius claims to himself the authorship. It originates by small branches from the pons, a little above the inlet of the Fourth and Fifth, by the side of the region of the Natis and Testis [superior and inferior quadrigeminal bodies], and further, lying on the edge of the cerebellum, immediate to the roof of the second fold of the dura mater, is an oblique channel, near the eye, admitted in the course together with the first branch of the Fourth nerve, which is distributed

in the superior oblique mover [muscle] of the eye, which was once named Trochlear, both names received by the nerve) (Molinetti 1669).

edge of the tentorium. The cisternal segment is particularly prone to injury since the nerve is not readily identifiable from the surgeons' perspective[33]. Midline, paramedian and extreme lateral infratentorial-supracerebellar approaches, as well as the combined presigmoid subtemporal transtentorial approach, can all expose the cisternal segment of the trochlear nerve emphasizing the need for accurate anatomical knowledge to safely resect lesions in and around the tentorium[33].

The tentorial segment is a short and relatively fixed portion that comprises the nerve along the groove where it pierces the tentorium and a trigonal segment where the nerve is enveloped by an arachnoidal fold before reaching the tip of the anterior clinoid process[33]. From a surgical standpoint, the tentorial segment of the trochlear nerve is particularly vulnerable to injury from a supratentorial perspective because the nerve is located commonly below the tentorium or might be displaced by an expanding lesion. After piercing the roof of the cavernous sinus, the trochlear nerve runs along the lateral wall of the cavernous sinus until the superior orbital fissure. Finally, the trochlear nerve enters the orbit as the most superior of all nerves, then emerges laterally to the lateral aspect of the annulus of Zinn and then crosses the levator palpebrae superior and superior rectus muscles to terminate generally at the medial aspect of the superior oblique muscle. Trochlear nerve anatomical preservation during orbital surgeries should consider nerve preparation and adequate identification before proceeding with the opening of the annular tendon[33].

CONCLUSIONS

Trochlear nerve history was marked by milestones over 250 years, from description (1520), proper naming (1669), and inclusion into cranial nerve classification systems (1778). In 2020, we celebrate five hundred years of trochlear nerve description by Achillini. Such history started much before through the observation of many great pioneers and continues. This nerve was the last cranial nerve to be described, potentially because it is a delicate nerve that becomes even more vulnerable due to its considerable long intracranial path and particular origin. Therefore, it is very likely that necropsy might have damaged it, which postponed its complete clarification. Later, at the beginning of the Italian Renaissance, the permission to use human specimens for the preparation associated with the great interest of refined anatomists favored its description. Now, trochlear nerve history reached the era of microsurgery, wherein accurate microsurgical knowledge is of utmost importance for the safe resection of lesions involving the posterior and middle fossas and the orbit.

REFERENCES

1. Porras-Gallo MI, Peña A, Viejo F, Hernández T, Puelles E, Echevarria D, Sanudo J. Overview of the History of the Cranial Nerves: From Galen to the 21st Century." The Anatomical Record (Hoboken, N.J.:2007). 2019;302:381-393.
2. Ballester LG. De la anatomía alejandrina al "Corpus Galineaum" [From the Alexandrian Anatomy to the Corpus Galineaum]. Medicina e Historia (2ª época) 1974;37:7-26.
3. Davis CD, Griessenhauer JC, Bosmia AN, Shane Tubbs R, Shoja MM. The naming of the cranial nerves: a historical review. Clinical anatomy (New York, N.Y.) 2014;27:14-19.
4. Smith ES. Galen's account of the cranial nerves and the autonomic nervous system. 1. Clio medica (Amsterdam, Netherlands) 1971;6:77-98.
5. Pearce JMS. Naming the Cranial Nerves: a historical note. Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation 2017;16:12-13.
6. Ammirati M, Musumeci A, Bernardo A, Bricolo A. The microsurgical anatomy of the cisternal segment of the trochlear nerve, as seen through different neurosurgical operative windows. Acta Neurochirurgica (Wien) 2002;144:1323-1327.
7. Villain M, Segnarbieux F, Bonnel F, Aubry I, Arnaud B. The trochlear nerve: anatomy by microdissection. Surgical and Radiogical Anatomy. 1993;15:169–173.
8. Achillini A, Achillini GF. Annotationes anatomiae magni Alexandri Achillini Bononiensis [Notes on the anatomy of the great Alexander Achilles of Bologna]. Per Hieronymum de Benedictis. 1520.
9. Matsen HS. Alessandro Achillini (1463-1512) and His Doctrine of 'Universals' and 'Transcendentals': A Study In Renaissance Ockhamism. Lewisburg: Bucknell University Press/London Assoc. 1974.
10. Soemmerring STh. De basi encephali et originibus nervorum cranio egredientium libri quinque [The base of the brain and the origin of the nerves going out of the skull].Vandenhoek Widow: Göttingen. 1778.
11. Lind RL. Studies in pre-Vesalian anatomy. Biography, translations, documents. Philadelphia: American Philosophical Society. 1976.
12. Shaw JP. A history of the enumeration of the cranial nerves by European and British anatomists from the time of Galen to 1895, with comments on nomenclature. Clinical Anatomy. 1992;5:466-484.
13. Vesalius A. *Andreae Vesalii Bruxellensis, scholae medicorum Patavinae professoris, de humani corporis fabrica libri septem*. Basileae: ex officina Ioannis Oporini. 1543
14. Realdo Colombo M. *De re Anatomica Libri XV*. Nicolo Bevilacqua: Venice. 1559.
15. Rocca J. Galen on the brain: anatomical knowledge and physiological speculation in the second century AD. Studies in ancient medicine. 2003;26:149.
16. du Laurens. De singulis oculi partibus cap XVI in Opera anatomica in quinque libros divisa, Lugduni: sumptibus Ioannis Baptistae Buyssoni, p. 701-702. 1593.

17. De Laey JJ. The eye of Vesalius. Acta ophthalmologica 2011;89(3):293–300. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01679.x
18. Flamm ES. Historical observations on the cranial nerves. Journal of Neurosurgery 1967;27:285-297.
19. Hierons R, Meyer A. 1962. Some priority questions arising from Thomas Willis' work on the brain. Proceedings of the Royal Society of Medicine 1962;55:287-292.
20. "Falloppio, Gabriele ." Complete Dictionary of Scientific Biography. . Retrieved April 29, 2022 from Encyclopedia.com: https://www.encyclopedia.com/science/dictionaries-thesauruses-pictures-and-press-releases/falloppio-gabriele
21. "Eustachi, Bartolomeo ." Complete Dictionary of Scientific Biography. Retrieved April 25, 2022 from Encyclopedia.com: https://www.encyclopedia.com/science/dictionaries-thesauruses-pictures-and-press-releases/eustachi-bartolomeo
22. Eustachi, Bartolomeo. TABULA XVIII Delineat nervorum omnium originem a spinali medulla tam intra, quam extra cranium. Available from: https://www.univ-brest.fr/digitalAssets/72/72005_planche-XVIII-traduction-d--finitive.pdf
23. Willis T. Cerebri anatome: cui accessit nervorum descriptio et usus. Londini: typ. J. Flesher, imp. J. Martyn & J. Allestry. 1664.
24. Bartholin C. Institutiones Anatomicae. Nicolai Dunckeri: Goslariae. 1632.
25. Molinetti A. Dissertationes anatomicae et pathologicae De sensibus et eorum organis [Anatomical and pathological dissertations on the senses and their organs. From the typography of Matthew Bolzetta of Cadorinis].Ex typographia Matthaei Bolzetta de Cadorinis. 1669.
26. Pearce JMS. Samuel Thomas Soemmerring (1755-1830): The Naming of Cranial Nerves. European Neurology 2017;77:303-306.
27. Kriss TC, Kriss VM. History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery. Neurosurgery 1998;42:899-908.
28. Nylen CO. The otomicroscope and microsurgery. Acta Otolaryngologica 1972;73:453-454.
29. Donaghy RMP. The history of microsurgery in neurosurgery. Clinical Neurosurgery 1979;26:619- 625.
30. Bisaria KK. Cavernous portion of the trochlear nerve with special reference to its site of entrance. Journal of Anatomy 1988;159:29–35.
31. Gupta T, Gupta SK, Sahni D. Anatomy of the tentorial segment of the trochlear nerve in reference to its preservation during surgery for skull base lesions. Surgical and Radiological Anatomy 2014;36:967–971.
32. Zhang Y, Liu H, Liu EZ, Lin YN, Zhao SG, Jing GH. Microsurgical anatomy of the ocular motor nerves. Surgical and Radiological Anatomy 2010;32:623–628.
33. Joo W, Rhoton Jr AL. Microsurgical anatomy of the trochlear nerve. Clinical Anatomy (New York, N.Y.) 2015;28:857-864.

Rev. Bras. Neurol. 58(3): 35, 2022.

Aracnoidite adesiva crônica – Um diagnóstico raro

Chronic adhesive arachnoiditis – A rare diagnosis

Mayara Oliveira da Silva[1], Márcio Luís Duarte[2,3] ,Leonardo Furtado Freitas[4]

A aracnoidite adesiva crônica é uma lesão radicular causada por uma reação inflamatória nos nervos espinhais.[1,2] Várias etiologias têm sido propostas, tais como infecciosa, degenerativa, traumática, iatrogênica por complicações pós-cirúrgicas e idiopática. Entretanto, as aderências nas raízes espinhais ainda é um distúrbio neurológico debilitante com fisiopatologia complexa e pouco compreendida.[1,3]

Os pacientes podem desenvolver alteração da hidrodinâmica liquórica com consequente hidrossiringomielia progressiva / mielomalácia devida a um efeito de "aprisionamento" na medula espinhal.[1,2]

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são técnicas de imagem mais sensíveis do que as radiografias e desempenham um papel fundamental nessa avaliação, em especial a RM.[1,4] O tratamento é complexo e difícil, já que os casos geralmente são delicados e subdiagnosticados inicialmente. A cirurgia é uma opção, mas nem sempre é recomendada, sendo necessária uma avaliação individual de cada paciente. [3,4]

Este caso demonstra um paciente do sexo masculino de 63 anos de idade com quadro de lombociatalgia irradiada para os membros inferiores principalmente à direita, há 10 anos, inclusive com alteração de força e sensibilidade. O paciente foi diagnosticado com aracnoidite adesiva crônica de possível natureza traumática por queda da escada há 10 anos. Negava cirurgias, radioterapia e/ou quimioterapia prévias.

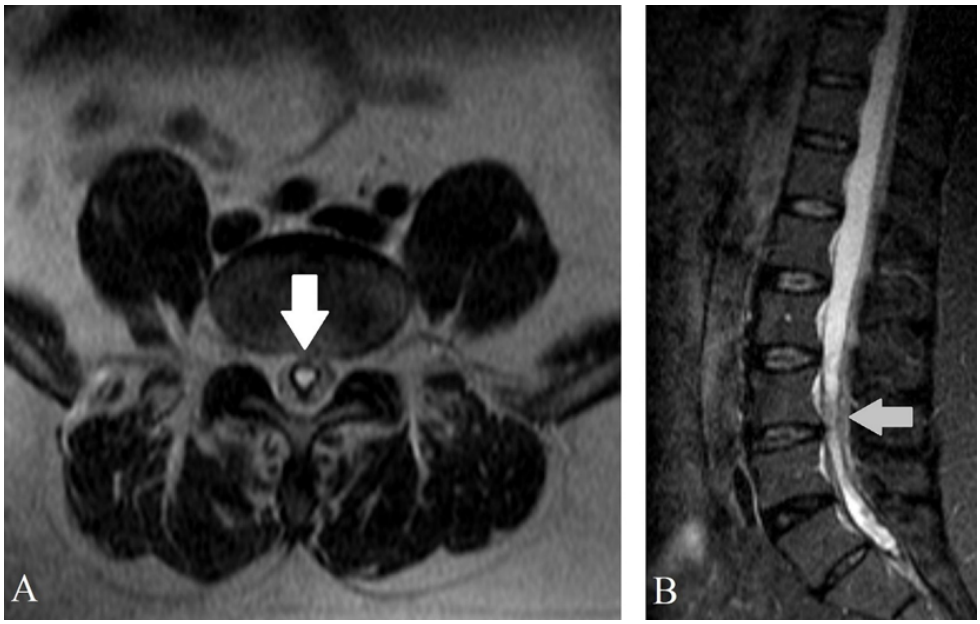


Figura. RM ponderada em T2 no corte axial (A) e T2 STIR no corte sagital (B) demonstrando espessamento das paredes do saco dural à custa de irregularidades e agrupamento das raízes da cauda equina (seta cinza) configurando sinal do "saco vazio" (seta branca), compatível com aracnoidite adesiva.

REFERÊNCIAS

1. Morisako H, Takami T, Yamagata T, Chokyu I, Tsuyuguchi N, Ohata K. Focal adhesive arachnoiditis of the spinal cord: Imaging diagnosis and surgical resolution. J Craniovertebr Junction Spine. 2010;1(2):100-6.
2. Anderson TL, Morris JM, Wald JT, Kotsenas AL. Imaging Appearance of Advanced Chronic Adhesive Arachnoiditis: A Retrospective Review. AJR Am J Roentgenol. 2017;209(3):648-655.
3. Lim DJ, Sohn JM. Delayed symptomatic spinal adhesive arachnoiditis after surgery for thoracolumbar flexion-distraction injury: A case report. Int J Surg Case Rep. 2020;74:273-276.
4. Jurga S, Szymańska-Adamcewicz O, Wierzchołowski W, Pilchowska-Ujma E, Urbaniak Ł. Spinal adhesive arachnoiditis: three case reports and review of literature. Acta Neurol Belg. 2021;121(1):47-53.

[1]Biomédica Imagenologista – Clínica Mega Imagem, Santos–SP, Brasil.
[2]Médico radiologista da São Gabriel Especialidades Médicas e Radiológicas, Praia Grande–SP, Brasil.
[3]Mestre em Saúde Baseada em Evidências pela UNIFESP, São Paulo–SP, Brasil.
[4]Médico radiologista do Hospital São Paulo – UNIFESP, São Paulo–SP, Brasil.

Autor correspondente: Mayara Oliveira da Silva, Rua Mato Grosso, 79, Boqueirão, Santos-SP. **E-mail:** mayara2112@hotmail.com
Os autores declaram não existir conflito de interesses.
Não houve financiamento para este estudo.

Rev. Bras. Neurol. 58(3): 36 - 42 , 2022.

Luschka and the carotid body

Luschka e o corpo carotídeo

Eliasz Engelhardt[1] [https://orcid.org/0000-0003-4168-1992]

ABSTRACT

The 'carotid body' is a small structure sited at the bifurcation of the common carotid artery. The macroscopic features of the carotid body, and items of the extrinsic nervous, and vascular supplies, were initially described by Taube (1743), complemented by a number of authors that followed, proceeding until Luschka (1962), who added the first microscopic study. The macroscopic features of the carotid body, including location, extrinsic innervation, and vascular supply, then provided, were described in a relatively satisfactory manner. However, despite Luschka's great and admirable effort, the microscopic findings seem to be flawed, what can be ascribed to the technical limitations at the time, and the artifacts due to the used procedures. Nevertheless, there is no doubt that Luschka and his forerunners provided an important step for forthcoming research on the carotid body, and its innervation.

Keywords: carotid body, type I cells, type II cells, carotid sinus nerve

RESUMO

O 'corpo carotídeo' é uma pequena estrutura situada na bifurcação da artéria carótida comum. Os aspectos macroscópicos do corpo carotídeo e itens sobre o suprimento nervoso e vascular extrínsecos foram descritos inicialmente por Taube (1743), complementados por um certo número de autores que seguiram, prosseguindo até Luschka (1962), que acrescentou o primeiro estudo microscópico. Os aspectos macroscópicos do corpo carotídeo, incluindo localização, inervação extrínseca e suprimento vascular, então providos, foram descritos de modo relativamente satisfatório. Entretanto, apesar do grande e admirável esforço de Luschka, os achados microscópicos aparecem falhos, o que pode ser atribuído às limitações técnicas daquele tempo e a artefatos devidos aos procedimentos utilizados. Todavia, não há dúvida que Luschka e seus precursores proveram um importante passo para pesquisas que vieram sobre o corpo carotídeo e da sua inervação.

Palavras-chave: corpo carotídeo, células tipo I, células tipo II, nervo do seio carotídeo

[1]Instituto de Neurologia Deolindo Couto and Instituto de Psiquiatria, niversidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Conflict of interests: None.
Funding: None.
Corresponding author address: eliasz@centroin.net.br

INTRODUCTION

The 'carotid body' (or *glomus caroticum*) is a very small round or ovoid structure embedded in the adventitia in the angle of the bifurcation of the common carotid artery. The gland is formed by groups of cells supported by a delicate network, forming numerous round lobules of varied sizes, consisting of round or oval clusters of glomus cells, each enclosed by a thin collagenous capsule, and the whole surrounded by a thin fibrous capsule. The histological structure of each cluster comprises two kinds of cells, the glomus type I cells ('chief cells' or 'principal cells'), most numerous, and glomus type II cells ('sustentacular cells') (neuroglial cells). The type I cells possess an abundant light and eosinophilic cytoplasm, containing vesicles, and a large oval or rounded nucleus, comprising three subtypes - light, dark and progenitor. Their cytoplasmic vesicles are rich of biogenic amines and peptides, related to the production of neurotransmitters, including acetylcholine, catecholamines (mostly DA, and also 5-HT, NA, and AD) (contained in dense-core vesicles), and neuropeptides (also inside the vesicles), and are seen as true chemoreceptor elements. The type II cells, usually considered as supportive, are fusiform, with elongated nuclei, and envelop clusters of type I cells. Besides, there are ganglionic cells, Schwann cells, fibrocytes, pericytes, mast cells, and eventually others. The 'ganglionic cells' are found isolated or arranged in small clusters, usually situated at the periphery of groups of glomus cells. They are several times larger than chief cells, have an abundant finely granular and basophilic cytoplasm, and large, round, vesicular nuclei. The structure has an abundant nervous supply, coming with the 'carotid sinus nerve', comprising several large bundles of myelinated nerves within the connective tissue surrounding the carotid body or within the septa separating the lobules, and from these, numerous branches extend between the lobules, appearing as many individual fascicles. After entering the lobules, they become unmyelinated, maintaining its relationship to Schwann cells. The small nerves which supply the cell clusters are better seen by silver impregnation, which reveal, at the edges of the clusters, axons forming a plexus, and several axons course into the centre of the cluster, often from one pole. They terminate on chief cells as a variety of nerve endings such as small boutons, discs, menisci, or calyces. The neurotransmitters-neuromodulators released by type I cells act on the afferent endings, which arise from the petrosal ganglion, where they trigger EPSPs in synapsed neurons leading to the respiratory centre. The gland has a rich vascularization, involving a complex network of arteries, capillaries, and veins. The main glomus artery arises mostly from the carotid bifurcation, and enters the proximal pole of the carotid body and gives rise to several, large branches. The latter originate smaller interlobular glomus arteries that supply the lobules, where they resolve into capillary beds, and from there small thin-walled glomus veins run between the lobules to drain into larger veins in the peripheral stroma, which are numerous at the distal pole. The cells have an intimate and complex relationship with the capillary net between each group of cells. [1,2,3,4,5,6,7]

The carotid body receives its innervation from the 'carotid sinus nerve', which originates from the 'glossopharyngeal nerve' soon after its exit from the jugular foramen. It has frequent complex communications with the 'sympathetic trunk' (usually at the level of the superior cervical ganglion), and the 'vagus nerve' (main trunk, pharyngeal branches, and superior laryngeal nerve). It courses on the anterior aspect of the internal carotid artery to reach the 'intercarotid plexus', the 'carotid sinus', and the 'carotid body'. The 'carotid body' contains afferent fibres that have their neurons located in the 'petrosal ganglion' (glossopharyngeal nerve), and centripetal fibres project on to the 'solitary tract nucleus' (caudal part) (IX, X), and chemosensory inputs to the 'commissural' subnucleus.[2,18]

The 'carotid body' is the main peripheral arterial chemoreceptor, and is stimulated by hypoxia, hypercapnia, and pH reduction and its activation produces hyperventilation and stimulates sympathetic output to the vessels (increased blood pressure) and parasympathetic activity to the heart (bradycardia).[2]

HISTORICAL PERSPECTIVE

The discovery of the 'carotid body' may be credited to Hartwig Wilhelm Ludwig Taube (1706-xxxx), who first described the organ and related innervation in his thesis 'On the True Origin of Intercostal Nerves' (*De Vera Nervi Inter Costalis Origine*) (1743), under the presidium of his preceptor Albrecht von Haller. There, he mentions a structure he named 'minuscule ganglion' (*ganglion minutum*) sited at the bifurcation of the [common] 'carotid artery', in the angle between the internal and external carotid arteries, and reports about the long rami that arise from the 'longest intercostal ganglion' (*ganglio hoc longissimo intercostalis*) [superior cervical ganglion], which run behind the [internal?] carotid artery to the angle between the external and internal carotid arteries, where the organ lies, and terminate in the sheath of this artery.[9]

After Taube, Albrecht von Haller (1708-1777), Swiss anatomist, and physiologist, in his 'Elements of the Physiology of the Human Body' (*Elementa Physiologiae Corporis Humani*) (1762), mentioning Taube, cites that from the 'superior cervical ganglion' (*ganglio cervicali superiori*), emerge the 'soft nerves' (*nervi molles*) [sympathetic nerves] [later known as soft Haller's nerves], comprising two or three branches, that accompany the [internal?] carotid artery, the inferior branch being the largest, and forms a plexus at the bifurcation of the carotid artery, where the 'small ganglion' (*ganglion exiguum*), as

named by him, is located. He adds that this plexus also receives branches from the trunk of the 'eighth pair' (*octavi paris*) [glossopharyngeal], and from 'laryngeal', and 'pharyngeal' nerves [branches from the vagus], with which they mix.[10,11]

Later, the book of Karl Samuel Andersch (1732-1777), German physician and anatomist, the 'Anatomical-Physiological Treatise on the Nerves of the Human Body II' (*Tractatio Anatomico-Physiologica De Nervis Hvmani Corporis Aliqvibvs II*) (finished in 1751-1755), is published posthumously (1797) by his son Ernst Philipp Andersch. There are described the branches from the 'soft nerves' (*nervorum mollium*) [sympathetic] [Haller's nerves], 'pharyngeal nerve' (*nervo pharyngeo*) [glossopharyngeal], and 'tenth nerve' [vagus] coursing to the carotid angle and to the organ that the author has named 'intercarotid gangliolum' (*gangliolum intercaroticum*), sited at the carotid bifurcation.[11,12]

A long time later, August Franz Joseph Mayer (1787-1865), describes the cervical region (1833), where he mentions the macroscopic aspects of by him named 'intercarotid ganglion' (*ganglion intercaroticum*), lying in the angle of the bifurcation of the common carotid artery, and observing that it is attached to the arterial angle by a 'small ribbon' [a ligamentous strand of tissue (Mayer's ligament), through which artery and innervation pass]. It is connected by one branch or two to the [nervous] plexus formed around the external and internal carotid arteries, which receives descending soft nerves [*nervi molles*] from the superior cervical ganglion. He emphasizes the presence of a fine ramus from the 'lingual pharyngeal cranial nerve' (*Zungenschlundkopfnerven*) [glossopharyngeal nerve], which after giving rami to the net of the soft nerves, spreads in the ganglion. This branch also receives a connecting branch from the vagus nerve.[1,13]

Until the last cited study, the descriptions dealt only with macroscopic issues, as identification, localization, and extrinsic nerves to the region where the organ is located. Next, appeared the first study of its microscopic aspects.

The first detailed study of the 'intercarotid ganglion' (*Ganglion intercaroticum*) in man, macroscopic and microscopic, was provided by Hubert von Luschka (1820 - 1875) (Figure 1), German anatomist, in his book 'The Anatomy of Man in Relation to the Needs of Practical Medicine' (*Die Anatomie des Menschen in Rücksicht auf die Bedürfnisse der praktischen Heilkunde 1.1*), where he provided an anatomical illustration (Plate XXXV) (1862), and in the paper 'On the Gland-like Nature of the so-called Intercarotid Ganglion' (*Ueber die Drusenartige Natur des Sogenannteh Ganglion Intercaroticum*), with an illustration of microscopic aspects (Plate X-B) (1862), where he writes to reveal, according to him, the 'glandular nature' of the structure.[14,15]

Figure 1. Hubert von Luschka [painting by M. Müller-Schüppel (1896)] [05-10-2022] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hubert_von_Luschka,_Gem%C3%A4lde_von_M._M%C3%BCller-_Sch%C3%BCppel_1896.png

Luschka describes the so named 'intercarotid gland' (*Ganglion intercaroticum*), as he titled it in his article, localizing it in the angle between the common carotid artery bifurcation, the extrinsic innervation, and vascularization, as well as other anatomic characteristics, as size, form, location, colour, texture, as his precursors already have done (Figure 2).[14, 15]

The account of the fine structure begins with his description of the organ, which at first sight appears rather homogeneous, but when compressed between glass plates, and observed under a lens (loupe), it can be seen that the parenchyma of the organ is composed by smaller or larger rounded 'nodules' intermingled in a fibrous tissue.[14,15]

He continues the description focusing on the finer [microscopic] structure, where he observes the organ in a fresh state, without the use of 'reagents' (*Reagens*) [not specified], and next submitted to varied procedures [not

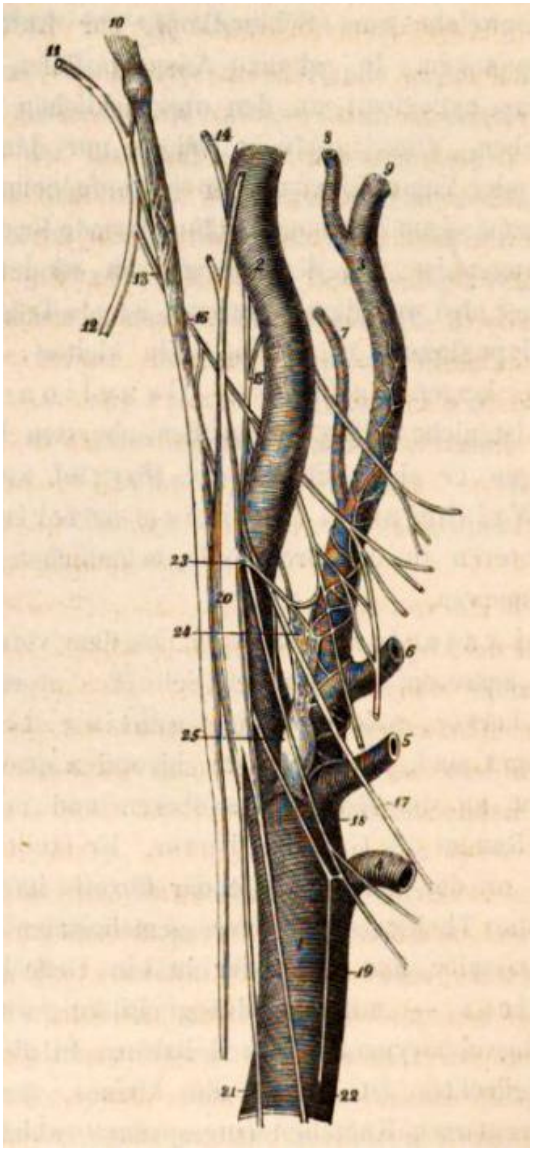


Figure 2. View of the left common carotid artery, bifurcating into the external and internal carotid arteries, and related nerves (Plate XXXV of Luschka's book).[14] **1=common carotid artery**; 2=internal carotid artery; **3=external carotid artery**; 4=superior thyroid artery; 5=lingual artery; 6=external maxillary artery; 7=occipital artery; 8=superficial temporal artery; 9=internal maxillary artery; **10=vagus nerve**; 11=accessory nerve, with 12=external ramus, and 13=internal ramus; **14=glossopharyngeal nerve**, with **15=branches to the 'intercarotid plexus'; 16=pharyngeal nerve of the vagus;17=superior laryngeal nerve**, with **18=external branch arising from the vagus; 19=descending laryngeal branch, joining with a sympathetic fibre; 20=superior cervical ganglion**; **21=sympathetic trunk;** 22=superior cardiac nerve; 23=vasomotor nervous trunk; **24='intercarotid plexus'; 25='intercarotid ganglion'** [carotid body](itens in bold are directly related to the present text)

detailed], applied to dried sections, or specimens hardened in 'chromic acid', and specially preparations of thinly outspread very fresh organs, made transparent with 'acetic acid'. As a result he observed that the inner structure (parenchyma) is formed mainly by a varied number and size of rounded 'nodules' *(Klümpchen*), which can already be seen under low magnification of thinly spread specimens (Plate [Fig. 3]). Most possess a thick wall, which has externally a layer of conjunctive fibres where numerous cells with oblong dark-contoured nuclei are interspersed.

Plate. Figures depicting aspects of the carotid arteries, and the disassembled 'carotid gland' (Plate X – B of Luschka's paper).[15]
Fig. 1: a=common carotid, b=internal carotid, c=external carotid, d='carotid ganglion' [carotid body], carotid ligament; **Fig. 2:** a=common carotid, b=internal carotid, c=external carotid, d='carotid gland' split in two lateral halves, e=ligament of the 'carotid gland' implanted in the wall of the bifurcation site of the internal carotid artery; **Fig. 3**: 'nodule' [lobule] of the 'carotid gland' (amplified 200 times), displaying a=internal conjunctive stroma with interspersed oblong nuclei, bb= 'vesicles' filled with cells, nuclei and molecular masses [nerve bundle sectioned transversally], cc=larger 'vesicles' enclosing cells and smaller 'vesicles' [cell cluster], d=nerve-net with nearby eee=ganglionic cells; **Fig. 4:** 'tubule' near a group of rounds 'vesicles' filled with nuclei and cells [possible myelinated nerve bundles]; **Fig. 5:** isolated cells from a 'vesicle' [isolated gland cell]; Fig. 6: ganglionic cells enclosed in a thick sleeve; **Fig. 7:** group of ganglionic cells.

The glandular component, he writes, comprises two types of forms, rounded 'vesicles' (*Blasen*) and 'tubules' (*Schläuchen*). The 'vesicles' are spherical, or elongated, sometimes with the shape of a piston, or sandglass. The 'tubules' may be cylindrical, or with bulges, simple or forking, with unequal lengths, rarely with a lengthy course,variously curved, and inserted between the 'vesicles' without a definite order. The content of this structure sticks tightly to the wall (Plate [Fig. 4 and 5]).Observing the content of such preparations on thin slices 'in situ', previously hardened with 'chromic acid', varied shapes of the components appear. Some contain smaller 'vesicles' with very thin walls, enclosing forms that

are in part delicate 'molecules' (*Molecüle*), some with dark contours and greasy shine, and in part are 'naked nuclei' (*nackte Kerne*), which usually have a rounded shape, some are uniform and clear, others granular, and most provided with a nucleolus (*Kernkörperchen*).[15] There are also cells (*Zellen*) of different shapes, most are oblong-round, or polygonal, or irregularly shaped. Sometimes, in some 'vesicles', are found cells which resemble a columnar epithelium, which at the free end show a kind of basal stratum. Some preparations with 'chromic acid' reveal 'conic cells' (*konische Zellen*) at the thicker end of which appear attachments that remind glued cilia. In the cells are found well-defined nuclei, close to which often are seen some larger, dark elementary granules, and lastly, the cell contents are finely granulated, rarely being so homogeneous that a hyaline appearance resulted. The arrangement of the cells is generally irregular.But often are seen 'vesicles' where the cells are pushed towards the periphery, spreading like an epithelium (Plate [Fig. 3]).[15] Additionally, he describes sparse 'ganglionic cells' (*Ganglienzellen*), provided with 'prolongations' [dendrites], and in continuity with 'nerve tubes' [axons], single or in small groups, and frequent 'apolar ganglionic cells' (*apolare Ganglienzellen*), isolated or in groups enclosed in a membranous covering (Plate [Fig. 6 and 7]).[14,15]

The organ has a rich arterial supply in part provided by direct small branches from the common carotid artery, arising from the bifurcation angle, and part from the surrounding spreading networks of the adventitia (Figure 2 and Plate [Fig. 1 and 2]). The vascular content of the organ is extraordinarily large. From the sturdier branches appear twigs that enter from all sides, spreading over the 'glandular clusters' or 'parenchymal-clusters' (*Parenchym-Klümpchen*), and forming inside the gland an intertwining meshwork, a very rich capillary net, around the glandular cells (Plate [Fig. 3]).[14,15]

Regarding the nerve supply, he describes that between the external and internal carotid arteries may be found, at the bifurcation angle, a very rich nervous net, the 'intercarotid plexus' (*plexus intercaroticus*), formed by a varied number of branches from the 'superior cervical ganglion' (*ganglion cervicale supremum*), filaments from the vagus trunk (and superior laryngeal branch), and glossopharyngeal nerve (Figure 2). From the 'plexus', fibres enter the core of the organ forming a net of delicate fibrils. The nerves may reach such a delicacy that they only consist of one or a few primitive fibers [Remak's]. The fine nerves have interspersed oblong nuclei, often longitudinally striped, or even band-like, identical to the so-called Remak's fibers [nerve fibres lacking a myelin, and enveloped by a sheath of Schwann cells]. There is also the perineurium on some nervous branches, which appears thick, what is noticeable on cross section, which contours often bear a resemblance to smaller 'vesicles'.[14,15]

Initially, regarding the organ, he concludes that in his view the formation is a 'sort of a ganglion' (*Ganglion eigener Art*)) or that it is not a ganglion in the usual sense, but a "...glandular organ associated to the cervical sympathetic..." (*...drüsenartiges, dem Halstheile des Sympathicus adjungirtes Organ...*). Later, he affirms that he has demonstrated the 'glandular nature' of the organ, and that it has the characteristics of a 'neural gland' (*Nervendrüse*).Finally, considering the place of its occurrence and its nature, he wrote that the 'intercarotid gland' may be designated 'carotid gland' (*glandula carotica*).[14,15]

COMMENTS

Here, the main features of the 'carotid body', and its nervous and vascular supply, as described by classic authors exposed in the text above, will be analysed, and interpreted in the light of present-day knowledge, based on the texts of recent publications,[1,2,3,4,5,6,7] in order to understand the meaning of these findings.

The 'carotid body' was first recognized and named by Taube (1743), and the interest about the organ proceeded until Luschka (1962) [and beyond], and in this period its existence was confirmed, acquiring different names. The authors recognized some macroscopic characteristics, as location, size, texture, colour, progressive identification of related nerves, from the superior cervical ganglion, the glossopharyngeal and vagus nerves, and their course to the carotid bifurcation and to the 'body', at last, not very far to the present-day knowledge.

On the other hand, the study of the microscopic structure suffered a delay, being described for the first time by Luschka (1862), more than a century after the discovery of the organ.[9,14,15] Such delay can be attributed to methodological problems, being opportune to remember that the basic histological methods, as fixation, embedding, sectioning, staining were not available before and at Luschka's time, as such processes have begun to appear, developing only later.[16,17,18] As a consequence results a great difficulty to interpret the microscopic findings in the light of present-day knowledge. Some described forms certainly are fated to remain without identification, considering that the fine structure studies were performed by observing fresh tissue, that submitted to procedures [not specified], applied to dried sections, specimens hardened in 'chromic acid', and preparations of fresh organs, thinly outspread, and made transparent with 'acetic acid'. Such procedures make difficult to adequately reveal and to distinguish among the varied cellular and fibrous components of the organ. Additionally, the presence of artifacts, due to the primitive techniques to study the organ, also represents a source of such difficulties.

Luschka tackle the subject in two publications, a book (*Die Anatomie des Menschen in Rücksicht auf die Bedürfnisse der praktischen Heilkunde 1.1*), and a paper (*Ueber die Drusenartige Natur des Sogenannteh Ganglion Intercaroticum*), both issued in the same year (1862).

He described, the then named 'intercarotid ganglion' (*Ganglion intercaroticum*) [according August Mayer], the overall structure, the cellular components, and the vascular and nervous supply of the organ that he considered a 'gland', a 'neural gland' (*Nervendrüse*), and renamed it to 'carotid gland' (*glandula carotica*).

The overall structure of the organ was inspected by compressing it between glass plates, or by examining thinly spread specimens, under low magnification with a lens (loupe). Such procedure revealed rounded 'nodules' [lobules] of varied size mingled in fibrous tissue, most possessing a thick fibrous wall, and externally a layer of conjunctive fibres with countless cells with oblong dark-contoured nuclei (Plate [Fig. 3]).

This description is comparable to the present-day lobular structure ['nodules'] of the organ surrounded by conjunctive fibres and fibrocytes with its oblong nuclei.

The inner glandular composition (parenchyma) contains 'vesicles' (*Blasen*), spherical, or elongate, with a content that sticks tightly to the wall. Besides, they contain also 'tubules', which may be cylindrical, or with bulges, simple or forking, with unequal lengths, rarely with a lengthy course, variously curved, and inserted between the 'vesicles' without a definite order (Plate [Fig. 4 and 5]).

The 'vesicles' probably are clusters of cells that form the nodular (lobular) shape of the organ. The 'tubules' are difficult to identify but may stand for longitudinally cut nerve bundles or tangential view of blood vessels.

The parenchymal components comprise cells (*Zellen*), most oblong-round, or polygonal, or irregularly shaped, with a well-defined nucleus, the contents of which [cytoplasm] may be finely granulated, rarely being so homogeneous that a hyaline appearance resulted, and close to which are often seen some larger, dark elementary 'granules' [undetermined type of cells] (Plate [Fig. 3]).

It is possible to consider this description as elements compatible to the type I cells or 'principal cells', and possibly by type II cells or 'sustentacular'. These cells form clusters that are seen as 'vesicles'.

He also describes sparse 'ganglionic cells' (Ganglienzellen), provided with prolongations [dendrites], and in continuity with nerve tubes [axons], single or in small groups, and frequent 'apolar ganglionic cells' (apolare Ganglienzellen), isolated or in groups enclosed in a membranous covering (Plate [Fig. 6 and 7]).

The 'ganglionic' multipolar and the 'apolar' cells certainly represent neurons that are found inside the organ.

The 'ganglionic' multipolar and the 'apolar' cells certainly represent neurons that are found inside the organ.

Then he describes varied forms, as small 'vesicles' with very thin walls, enclosing delicate 'molecules', some with dark contours and greasy shine, part are 'naked nuclei', usually with rounded shape, parts uniform and clear, parts granular, and most provided with a nucleolus (Plate [Fig. 3]).

This interpretation is difficult, but the small 'vesicles' may represent transversally cut 'nerve fibres'.

The nerve supply is represented by the numerous fibres, originated from the 'intercarotid plexus', which enter the core of the organ, and there constitute a net of delicate fibrils, with interspersed oblong nuclei, often longitudinally striped, or even band-like, identical to the so-called Remak's fibers (Plate [Fig. 3]).

The identification is difficult, as the fibers are not properly stained, as already explained.However, the author's description represents fasciculi that enter and spread inside the organ, sectioned longitudinally and transversally, with nuclei of Schwann, and of perineural cells.

Concluding, it may be understood, that the description of the macroscopic features related to the carotid body, including location, extrinsic innervation, and vascular supply, provided by the cited authors, taken as a whole, is fairly satisfactory.

Regarding the microscopic findings, despite the great and admirable effort made by Luschka, may be viewed as frail, what can be ascribed to the technical limitations at the time.

Nevertheless, there is no doubt that Luschka and his forerunners provided the starting knowledge of the structure of the carotid body, and its innervation, although nothing was mentioned about its purpose. The studies that followed, after these first steps, revealed the structural details of the organ with superior detail, as well as its functional importance.[19,20,21]

REFERENCES

1. Heath D, Smith P. Carotid Sinus. In: Diseases of the Human Carotid Body. London: Springer, 1992. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1874-9_20 [10-10-2022] https://link-springer-com.ez29.periodicos.capes.gov.br/content/pdf/10.1007/978-1-4471-1874-9.pdf
2. Porzionato A, Macchi V, Stecco C, De Caro R. The Carotid Sinus Nerve-Structure, Function, and Clinical Implications. Anatomical Record 2019; 302;575-587. https://doi.org/10.1002/ar.23829
3. Chatyingmongkol K, Roongruangchai J. Histology of the Carotid Body. Siriraj Medical Journal 2003;55(10):580-586.
4. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. Compr Physiol 2012;2(1):141-219. doi: 10.1002/cphy.c100069.

5. Muthoka JM, Hassanali J, Malek AA, Mandela P, Ogeng'o JA. Sex differences in histomorphology of the human carotid body. MOJ Anat & Physiol 2018;5(2):74-78. doi: 10.15406/mojap.2018.05.00167
6. Otlyga D, Tsvetkova E, Junemann O, Saveliev S. Immunohistochemical Characteristics of the Human Carotid Body in the Antenatal and Postnatal Periods of Development. Int J Mol Sci 2021;22, 8222. https://doi.org/10.3390/ ijms22158222
7. Pallot DJ. The Mammalian Carotid Body. New York: Springer Science & Business Media, 1987. [12-10-2022] https://link-springer-com.ez29.periodicos.capes.gov.br/content/pdf/10.1007/978-3-642-71857-1.pdf
8. Kikuta S, Iwanaga J, Kusukawa J, Tubbs RS. Carotid Sinus Nerve: A Comprehensive Review of Its Anatomy, Variations, Pathology, and Clinical Applications. World Neurosurg 2019;127:370-374. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.064
9. Taube HWL. Dissertationem Inauguralem de Vera Nervi Intercostalis Origine. Gottingae: Abram Vandenhoeck, 1743, p 20. [01-10-2022] https://books.googleusercontent.com/books/content?req=AKW5QaeVdCLh7pamMVhQ0t8HilcFFGwM0u-24oRzP7AmLcgXONy7iX2SHXF80hAhNVdo6T-oZR7nncnHpRUy6FUblH8aCsevvD3ql3Fm2R8kpI0eTFkn2q0OvqUs3J7Kk3UhOWhePdT0yOjj6k07W5rsCU1K8mAskK8QlcgL4KRS-9bCgDyfmCFNleZLQVbA7nyp1c-Hod1aVrD6NH_ICjmvN2kf2WRhmfF7Yl3-Ilqv6TbMrrgqjsCmFWGsdsxWlEFKaOcV-aKYuJ5t_lx7KYEIEPn2GsMugwsr9VHq0NvQQAeaevW69IQ
10. Haller, Albrecht von. Elementa Physiologiae Corporis Humani. Tomus 4. Cerebrum, Nervi, Musculi. Lausanne: Sumptibus Francisci Grasset, 1762m p 256. [29-09-2022]https://www.digitalesammlungen.de/en/view/bsb10330856?q=%28Elementa+physiologiae+corporis+humani.+%29&page=8,9
11. Pick J. The Discovery of the Carotid Body. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences 1959;14(1):61-73. http://www.jstor.org/stable/24620924
12. Andersch KS. Tractatio Anatomico-Physiologica De Nervis Hvmani Corporis Aliqvibvs II. Andersch EP ed. Regiomonti: August Fasch, 1797, p 132-133. [02-10-2022] https://download.digitale-sammlungen.de/pdf/16647492448888bsb10367583
13. Mayer AFJK. Über ein neuentdeckes Ganglion im Winkel der äussern und innern Carotis, bei'm Menschen und säugethieren (Ganglion intercaroticum). Notizen Gebiete Nat.- Heilk 1833;36:8-9. [08-10-2022] https://opacplus.bsb-muenchen.de/search?id.
14. Luschka H v. Die Anatomie des Menschen in Rücksicht auf die Bedürfnisse der praktischen Heilkunde: 1.1. Die Anatomie des menschlichen Halses. Tübingen: Laupp, 1862, p 421-426 [06-10-2022] https://download.digitale-sammlungen.de/pdf/16650731908888bsb10368859.pdf
15. Luschka H. Ueber die Drusenartige Natur des Sogenannteh Ganglion Intercaroticum. Arch Anat Phys 1862;405-414. [29-09-2022] https://ia800502.us.archive.org/26/items/archivfranatom1862leip/archivfranatom1862leip.pdf
16. Alturkistani HA, Tashkandi FM, Mohammedsaleh ZM. Histological Stains: A Literature Review and Case Study. Glob J Health Sci 2015;8(3):72-79. doi: 10.5539/gjhs.v8n3p72.
17. Nunes CS, Cinsa LA. Princípios do Processamento Histológico de Rotina [Principles of Histological Processing]. Rev Interdiscip Estudos Exper 2016;8:31-40.
18. Mann G. Physiological histology. Method and Theory. Oxford: Clarendon Press, 1902. [16-10-2022] https://ia800201.us.archive.org/35/items/physiologicalhi00manngoog/physiologicalhi00manngoog.pdf
19. Gonzalez C, Conde Silvia V, Gallego-Martín T, Olea E, Gonzalez-Obeso E, Ramirez M, Yubero S, Agapito Maria T, Gomez-Niño A, Obeso A, Rigual R, Rocher A. Fernando de Castro and the discovery of the arterial chemoreceptors. Front Neuroanat 2014;8, Article 25 https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00025
20. de Castro F. Towards the sensory nature of the carotid body: Hering, de Castro and Heymansdagger. Front Neuroanat 2009;7,3:23. doi: 10.3389/neuro.05.023.2009.
21. Iturriaga R, Alcayaga J, Chapleau MW, Somers VK. Carotid Body Chemoreceptors: Physiology, Pathology, and Implications for Health and Disease. Physiol Ver 2021;101:1177-1235. doi:10.1152/physrev.00039.201

Instruções para os autores

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

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

Serão aceitos para análise os seguintes tipos de manuscritos:

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

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

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

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

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

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

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

O texto deve conter, nesta ordem:

1. Apresentação (página de rosto):

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

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

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

2. Resumo e Abstract:

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

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

3. Texto:

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

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

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

d. Relato de caso: até 1.000 palavras e até 15 referências; e. Imagens em neurologia: até 150 palavras, com resumo dos dados pertinentes e comentários sobre as imagens, referências (até 5).

4. Tabelas:

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

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

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

5. Ilustrações:

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

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

c. Relato de Caso: Até duas;

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

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

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

6. Referências:

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

RESPONSABILIDADES

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

LISTA DE VERIFICAÇÕES DE SUBMISSÃO

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

1- Títulos em português, inglês e curto;

2- Autores e filiação;

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

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

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

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

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

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

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

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

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