

REVISTA BRASILEIRA DE

NEUROLOGIA

Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto

OUT/NOV/DEZ - 2022

Vol. 58 N°4



ABN-RJ
ANERJ

ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA
REGIONAL RIO DE JANEIRO



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto

Editorial..... 4

Uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral: revisão sistemática

Karine Rocha Borges, Carla de Azevedo Vital, Karen Rocha Borges, Evandro Everson Silva Souza, Alfredo Oliveira-Filho, Eliane Aparecida Campesatto, Gerson Santos Jr..... 5

Esclerose Múltipla: Aspectos clínicos e epidemiológicos em uma cidade do interior da Amazônia

Adriele Feitosa Ribeiro, Susan Karolayne Silva Pimentel, Edrian Werner Carvalho, Francisco Ribeiro Picanço Junior, Leoneide Érica Maduro Bouillet, Marcos Manoel Honorato..... 13

Perfil de Pacientes com Trombose Venosa Cerebral Internados em um Hospital Universitário

Ana Karoline da Costa Monteiro, Marx Lincoln Lima de Barros, Paulo Filho Soares Marcelino, Ana Karine da Costa Monteiro..... 20

Reflex cardioinhibitory syncope potentially related to SARS-CoV-2 infection: a case report

Maria Emilia C. Andraus, Gil F. Salles, Roberto P. Santos, Thalles C. Gomes, Jhonata S. Silva, Cesar F. Andraus, Arjune Sem..... 26

Homage to Paula Coutinho: a pioneer in Portuguese and worldwide neurogenetics

Marleide da Mota Gomes, Marcia Waddington Cruz..... 30

Binswanger and the carotid sinus

Elias Engelhardt..... 34

Metástase na medula espinhal: Diagnóstico pela Ressonância Magnética

Gabriel Miura, Deborah Desiree Coelho Marra, Márcio Luís Duarte..... 41

Erratum..... 42

Instruções para os autores 43

Fundador:

Deolindo Augusto de Nunes Couto

Diretor geral:

Cesar Fantezia Andraus

Ex-Editor-chefe:

Clóvis Oliveira

Editores-chefes:

Elias Engelhardt

Marleide da Mota Gomes

Editores associados:

Abelardo Queiroz Campo Araújo

Marcos Raimundo Gomes de Freitas

Maria Emilia Cosenza Andraus

Osvaldo José Moreira do Nascimento

Comissão científica:

Alexandra Prufer Araújo

Ana Cláudia Celestino B. Leite

Andrea Camaz Deslandes

Claudia Marcia Nacif Drummond

Claudia Domingues Vargas

Clynton Lourenço Corrêa

Denise Madeira Moreira

Jerson Laks

José Mauro Braz de Lima

José Vicente Pereira Martins

Leila Chimelli

Luíz Antônio Alves Duro

Marco Oliveira Py

Marzia Puccioni-Sohler

Pérciles Maranhão Filho

Regina Maria Papais Alvarenga

Sergio Augusto Pereira Novis

Bibliotecárias:

Luzinete Alvarenga

Núbia Tavares Gomes

Diagramação:

Felipe Barbosa

Endereço científico:

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Instituto de Neurologia Deolindo Couto

Av. Venceslau Brás, 95 - Botafogo | CEP.: 22290-140

Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Tel.: (+55 21) 3873-5625

E-mail: revistaneurologia@indc.ufrj.br

CIP-Brasil - Catalogação na Fonte

Sindicato Nacional dos Editores de Livro - RJ

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

Continuação do:

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

1. Neurologia - Periódicos brasileiros.

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

98-1980

CDD 616.8 CDU 616.8

ISSN 0101-8469

CODEN RBNEE

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

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

Caros colegas,

A presente edição fecha o ano de 2022 da Revista Brasileira de Neurologia.

Nesse ano, ainda marcado pela pandemia COVID-19, no qual a combinação de urgência e esperança de dias melhores, porém procurando-se manter o otimismo na realização de ações produtivas, ainda se fez particularmente presente, aprendemos com experiências nacionais e internacionais divulgadas por meio das numerosas publicações e da nossa Revista.

Esperamos que em 2023 possamos continuar contando com publicações de autores nacionais e estrangeiros, assim como com os prestativos e respeitáveis revisores por pares, ampliando as possibilidades de aprendizado com desafios e experiências compartilhados.

Que possamos manter nosso objetivo principal, sempre com o espírito acadêmico que caracteriza nossa Revista, de proporcionar a divulgação do conhecimento científico.

Um feliz 2023 para todos!

Diretor do INDC

Uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral: revisão sistemática

Use of botulinum toxin type A in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy: systematic review

Karine Rocha Borges¹; Carla de Azevedo Vital²; Karen Rocha Borges³; Evandro Everson Silva Souza⁴; Alfredo Oliveira-Filho⁵; Eliane Aparecida Campesatto⁶; Gerson Santos Jr.⁷

RESUMO

Há pouco mais de duas décadas, a toxina botulínica tipo A (TBA) vem sendo utilizada como parte do tratamento multimodal para a redução do tônus muscular em crianças com paralisia cerebral (PC) espástica.

Objetivos: determinar a eficácia e segurança, avaliar as doses utilizadas em cada faixa etária e comparar os custos entre as TBA's para tratamento da espasticidade em crianças portadoras de PC.

Métodos: foi realizada uma revisão sistemática de estudos publicados nos últimos 6 anos, de 2017 a abril de 2022, através das bases de dados do PubMed, SciELO, Science Direct, Google Acadêmico e Periódicos CAPES, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (1) termos de busca: toxina botulínica, espasticidade e paralisia cerebral; (2) idioma: português, inglês e espanhol; (3) desenho: ensaios clínicos randomizados e duplo-cego, revisões sistemáticas e metanálises; (4) população: crianças e adolescentes com PC espástica; (5) intervenção: TBA; (6) grupo controle com outro tratamento para PC ou sem intervenção; (7) desfecho: alteração na Escala de Ashworth Modificada, efeitos adversos e qualidade de vida.

Resultados: foram incluídos 10 artigos nesta revisão, que apresentaram dose mínima terapêutica, o impacto de injeções únicas e repetidas, seleção de músculos e pontos a serem aplicados.

Conclusão: a TBA proporcionou uma melhora significativa sobre a espasticidade e funcionalidade da criança com PC espástica, em um período de até 3 meses após sua aplicação. Pode ser considerada uma opção de tratamento segura e eficaz, e a análise econômica da saúde demonstra que essa intervenção possui excelente relação custo-benefício.

Palavras-chave: Toxina Botulínica Tipo A; Espasticidade Muscular; Paralisia Cerebral.

ABSTRACT

For just over two decades, botulinum toxin type A (BoNT-A) has been used as part of a multimodal treatment to reduce muscle tone in children with spastic cerebral palsy (CP).

Objectives: to determine the efficacy and safety, to evaluate the doses used in each age group and to compare the costs between the BoNT-A's for the treatment of spasticity in children with CP.

Methods: a systematic review of studies published in the last 6 years, from 2017 to april 2022, was carried out through the PubMed, SciELO, Science Direct, Google Scholar and CAPES Periodicals databases, according to the following inclusion criteria: (1) search terms: botulinum toxin, spasticity and cerebral palsy; (2) language: portuguese, english and epanish; (3) design: trials randomized and double-blind clinical trials, systematic reviews and meta-analyses; (4) population: children and adolescents with spastic CP; (5) intervention: BoNT-A; (6) control group with other treatment for CP or without intervention; (7) outcome: change in Modified Ashworth Scale, adverse effects and quality of life.

Results: 10 articles were included in this review, which presented the minimum therapeutic dose, the impact of single and repeated injections, selection of muscles and points to be applied.

Conclusion: BoNT-A provided a significant improvement in spasticity and functionality in children with spastic CP, within a period of up to 3 months after its application. It can be considered a safe and effective treatment option, and the economic analysis of health demonstrates that this intervention has an excellent cost-benefit ratio.

Keywords: Botulinum Toxin Type A; Muscle Spasticity; Cerebral Palsy.

¹Farmacêutica, Graduada pela Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL, Brasil

²Farmacêutica, Graduada pela Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL, Brasil

³Enfermeira, Graduada pela Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL, Brasil

⁴Enfermeiro, Graduação pela Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL, Brasil

⁵Farmacêutico, pós-doutor em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju- SE, Brasil

⁶Farmacêutica, doutora em Biologia Celular, Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, Brasil

⁷Farmacêutico, doutor em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife- PE, Brasil

Declaração de conflito de interesses: NÃO POSSUIMOS conflito de interesse de ordem financeira, comercial, político, acadêmico e pessoal

Financiamento: Não há financiamento.

Endereço para correspondência: Karine Rocha Borges – karine.krb@gmail.com

INTRODUÇÃO

A espasticidade é um distúrbio motor dependente de velocidade, identificada pelo aumento do tônus muscular, em virtude da exacerbação do reflexo miotático. É geralmente associada à dor e contratura nas articulações, promovendo o aumento da incapacidade dos indivíduos por levar a redução da mobilidade e sua independência.¹ Trata-se de sequela de algumas doenças de características neurológicas como a Paralisia Cerebral (PC).²

A PC é considerada uma das principais causas de incapacidade física em idade pediátrica, possui classificação clínica quanto ao tipo e a localização da alteração motora, associada ao grau de comprometimento e ao nível de independência para atividades diárias. Pode se apresentar de três formas: tetraparesia, o qual acomete todos os membros, paraparesia que compromete em maior proporção os membros inferiores e a hemiparesia, essa acometendo um hemisfério. Além disso, é classificada quanto à fenomenologia em: espástico, discinético, atáxico ou misto. O mais recorrente é o espástico caracterizado pela hipertonía.³

Os tratamentos farmacológicos têm o propósito de atenuar o tônus muscular e podem agir diretamente no músculo ou no Sistema Nervoso Central (SNC).⁴ Há pouco mais de duas décadas foi descrita na literatura a aplicação de toxina botulínica tipo A (TBA) para o tratamento da redução do tônus muscular em crianças com PC espástica. Trata-se de uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e age por meio de ligação irreversível aos receptores de acetilcolina na junção neuromuscular, promovendo o relaxamento muscular reversível por efeito de brotamentos axonais.⁵

As duas toxinas mais utilizadas são a Onabotulínica e a Abobotulínica. Este medicamento é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (2017) estabelece a política pública para esta condição no cenário nacional.¹ O tratamento da espasticidade com TBA envolve recursos humanos e financeiros elevados, pois exige orientação contínua da equipe multidisciplinar para se obter a manutenção satisfatória do resultado.

De modo geral para os profissionais da área, o uso da TBA gerou um impacto positivo, tornando as crianças mais independentes e autossuficientes nas atividades rotineiras, dentro das limitações impostas pelo quadro neurológico.⁸ Contudo, a grande demanda existente associada a necessidade de recursos humanos especializados e de uma abordagem mais ativa na reabilitação destas crianças, exige a reavaliação contínua da efetividade desta abordagem. Dessa forma, é fundamental que seja aprimorado e justificado o tratamento das mesmas, já que no Brasil os recursos destinados à reabilitação são muito menores que os necessários.

Ao fim da pesquisa, espera-se que a realização de uma revisão sistemática consiga estabelecer a eficácia e a segurança da TBA no tratamento da espasticidade em crianças portadoras de PC. Além de avaliar as doses utilizadas em cada faixa etária e comparar os custos entre as duas toxinas mais utilizadas no SUS, a Onabotulínica e a Abobotulínica.

MÉTODOS

Revisão sistemática elaborada e redigida conforme adaptações da metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁹.

Pergunta de pesquisa

Para a elaboração da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO (Tabela 1). A estratégia PICO é um acrônimo utilizado para representar Paciente, Intervenção, Controle/ Comparação e Desfecho.

Baseado na estratégia PICO, a questão de pesquisa foi definida como: "A Toxina Botulínica do tipo A (TBA) é eficaz e segura para o tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral?"

Tabela 1. Descrição dos componentes da estratégia PICO.

Critérios	Definições
População	Crianças (0 a 18 anos) com paralisia cerebral diagnosticada com espasticidade
Intervenção	Toxina botulínica tipo A
Controle	Placebo ou fisioterapia/terapia padrão
Desfechos	Alteração na Escala de Ashworth Modificada, efeitos adversos e melhora da qualidade de vida.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis estudos: a) com pacientes de 0 a 18 anos com paralisia cerebral espástica que foram submetidos à toxina botulínica tipo A no membro superior ou membro inferior; b) idioma: inglês, espanhol ou português; d) ano de publicação: de 2017 a abril de 2022.

Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão dos estudos, foram elencados: a) pacientes com mais de 18 anos de idade; b) a espasticidade em crianças e estudos buscando efeito da toxina botulínica na espasticidade decorrente de outras patologias; c) estudos que não se use TBA para manejo da espasticidade em PC crianças e adolescentes (de 0 a 18 anos).

Seleção dos estudos

Foram pesquisadas as bases de dados eletrônicas do PubMed, SciELO, Science Direct, Google Acadêmico e Periódicos CAPES onde foram selecionados estudos

publicados nos últimos 6 anos, sendo assim, buscou-se fazer uma síntese das evidências acumuladas ao longo desse período. Utilizou-se os termos toxina botulínica, espasticidade e paralisia cerebral, utilizando o operador booleano "E" ("Botulinum Toxin Type A" [Mesh] AND "Muscle Spasticity" [Mesh] AND "Cerebral Palsy" [Mesh]) e limitando para Ensaios Clínicos Randomizados e Duplo-Cego, Revisões Sistemáticas e Metanálises que analisaram o efeito da Toxina Botulínica Tipo A no tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral e sua influência sobre a funcionalidade dos mesmos.

Extração dos dados

As seguintes informações foram obtidas de cada estudo incluído nessa revisão: autores; ano de publicação; número de participantes; sexo; idade; grau de espasticidade; formulação da toxina; membro acometido (superior ou inferior); dose da toxina utilizada; funcionalidade e possíveis efeitos adversos. Também foi feito um levantamento dos materiais e medicamentos utilizados no procedimento de aplicação da TBA e seus custos baseando-se nos valores em reais (R\$). Os preços foram pesquisados diretamente no portal de compras do governo federal por meio de pregão eletrônico, a consulta foi realizada no mês de abril de 2022.

Análise dos dados

Os estudos incluídos nesta revisão avaliaram a gravidade da espasticidade através de teste padronizados, como a EAM (Escala de Ashworth Modificada) e ETM (Escala de Tardieu Modificada), uma escala ordinal com 5 categorias (de 0: sem espasticidade, a 4: espasticidade severa).^{17,18,19}

O intervalo de doses administradas foi determinado pelas doses máximas injetadas nos músculos esquerdo e direito.^{10,11,14,15,17,18,19} Uma vez determinada a dose, esta foi dividida pelo peso do paciente, obtendo-se assim a dosagem por quilo (U/kg).

A análise de custo foi realizada na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando apenas os custos diretos: custos farmacológicos (preço de venda do fabricante) e custos dos correlatos em 2022. Os custos farmacológicos anuais totais para cada TBA de acordo com as doses reais utilizadas na prática clínica foram obtidos multiplicando as doses médias por quilo pelo custo unitário mensal das respectivas formulações de TBA, considerando sua diluição com soro fisiológico de acordo com o tratamento. A soma resultante do custo mensal foi multiplicada pelo peso médio do paciente hipotético (peso médio: 14 kg) e dividido pelo ponto da Escala de Ashworth Modificada (EAM). Os cenários são explicados em detalhes na próxima seção.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados recuperou 126 estudos. Destes, após a remoção dos registros duplicados,

82 permaneceram para análise de títulos e resumos, sendo excluídos 56. Com isso, 26 foram selecionados para leitura na íntegra sendo que destes, 16 não abordavam os desfechos considerados. Dentre os estudos selecionados, cinco foram revisões sistemáticas (Ayala *et al.*¹⁰, Farag *et al.*¹¹, Fonseca *et al.*¹², Mathevon *et al.*¹³ e Picelli *et al.*¹⁴), duas metanálises (Guyot *et al.*¹⁵ e Milne, Miao e Beattie¹⁶) e três ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos (Delgado *et al.*¹⁷, Dimitrova *et al.*¹⁸ e Tilton *et al.*¹⁹), totalizando 10 artigos selecionados para a síntese qualitativa. Um fluxograma retratando o processo de seleção dos estudos em cada etapa é fornecido na Figura 1.

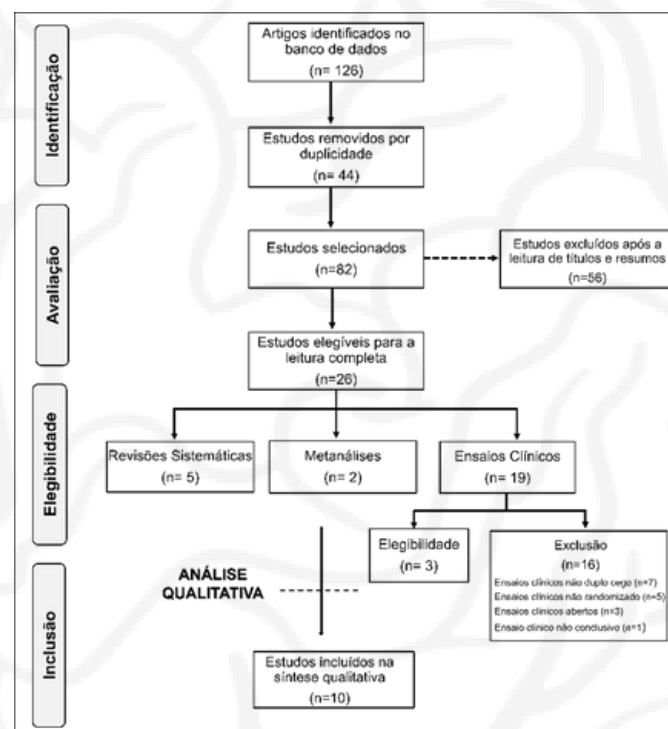


Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram organizados na Tabela 2, para futura análise. Dentre os estudos selecionados, os ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos utilizaram EAM (Escala de Ashworth Modificada) e ETM (Escala de Tardieu Modificada) para avaliação do tônus muscular e para a análise da função motora o GMFCS E&R (Sistema de Classificação da Função Motora Grossa Ampliado e Revisto) e GAS (Escala de Objetivos Atingidos). O GAS foi utilizado com o objetivo de avaliar individualmente os resultados da intervenção, de acordo com metas específicas previamente definidos.^{17,18,19}

Tabela 2. Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Autores (ano)	Amostra Total (n)	Idade (média)	Sexo		Formulação da Toxina	Dose Utilizada (média ± desvio padrão) Total	Membro Acometido (músculos)	Metodologia	Resultados
			F	M					
Ayala et al. (2021)	194	4,05 ± 1,95 anos	-	-	ONA e ABO	ONA PBO: 8,3 U/kg d: 100U/mL Outros: 7,3 U/kg d: 100U/mL ABO PBO: 15 U/kg d: 200U/mL Outros: 19,5 U/kg d: 200U/mL	Superior (AP, FRC, FUC, FCP, PR) Inferior (AL, AM, Grat, GL, GM, SM, ST)	Revisão sistemática com 5 estudos incluídos, sendo ECRs (n=2), estudo prospectivo (n=2) e retrospectivo (n=1).	Houve evidência de baixa qualidade para o uso de TBA para melhorar os resultados de curto prazo em crianças < 2 anos. Efeitos a longo prazo surgem quando associada à fisioterapia. Além disso, não houve evento adverso sistêmico, apenas efeitos adversos locais leves foram observados.
Delgado et al. (2020)	210	2 a 17 anos	84	126	ABO	2 U/kg (controle) 8 e 16 U/kg d: 1,0mL	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR)	Estudo clínico duplo cego e randomizado de curto prazo (2 e 4 ciclos). Os pacientes recebiam as injeções de TBA e participavam do HEPT (mín. de 5 sessões de 15min/ semana).	O tratamento com 8 ou 16 U/kg reduziu significativamente a espasticidade do membro superior versus a dose de controle 2 U/kg. Benefícios terapêuticos de TBA + HEPT foram mantidos com ciclos de tratamentos repetidos. Fraqueza muscular foi o evento adverso mais recente sendo transitório e localizado.
Dimitrova et al. (2022)	381	2 a 17 anos (≤ 6 anos 58%)	175	206	ONA	Placebo (GL, GM, controle) 4 e 8 U/kg (dose total ≤ 300 U)	Inferior (GL, GM, Sóleo, TP)	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo- cego e controlado por placebo com crianças com paralisia cerebral e espasticidade do tornozelo (EAM escore ≥ 2). Os pacientes participavam de fisioterapia padronizada (1h/semana).	As pontuações médias de EAM nas semanas 4 e 8 foram significativamente reduzidas com ambas as doses (4 e 8 U/kg) versus placebo. Na semana 12, a dose de 8 U/kg demonstrou atividade significativamente maior, houve redução de 6 pontos no escore de EAM. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados.
Faraq et al. (2020)	499	2,6 a 10,7 anos	162	282	ONA e ABO	ONA Min. 2,11 U/kg Máx. 1,31 U/kg d: 100U/ 1-2mL ABO 8-9U/kg d: 500U/ 2,5mL	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR)	Revisão sistemática com 15 estudos incluídos, sendo todos ECRs.	A TBA apresentou um efeito positivo no grau de espasticidade e na aparência cosmética do membro superior injetado. Houve redução de 2 pontos no escore de EAM (ONA 4U/kg) e de 3,2 pontos no escore de EAM (ABO 8 U/kg). Os resultados com relação aos ganhos funcionais e qualidade de vida foram conflitantes ou não significativos.
Fonseca et al. (2018)	111	4 a 11,7 anos	-	-	ONA	Min. 4 U/kg Máx. 6 U/kg d: 50U/mL	Inferior (AL, AM, GL, GM, IT, Psoas, Sóleo, BF, TP, RF)	Revisão sistemática com 4 estudos incluídos, sendo todos ECRs.	O tratamento combinado de TBA + fisioterapia aumenta a eficácia terapêutica, melhorando a mobilidade.
Guyot et al. (2019)	130	1,7 a 7,4 anos	20%	80%	ONA e ABO	ONA 3 U/kg ABO 10 e 15 U/kg/perna	Inferior (GL, GM e Sóleo)	Metanálise foi conduzida para identificar ECRs (n=10), sendo a base de evidências sintetizada por rede bayesiana durante 12 semanas após a aplicação da TBA.	No grau de espasticidade da ETM, ambas as doses de ABO foram comparáveis à ONA. Além disso, as doses de TBA foram significativamente mais eficazes do que o placebo para todos resultados de eficácia (EAM e ETM).
Mathevon et al. (2019)	662	3,3 a 13,5 anos	-	-	-	-	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR) Inferior (GL, GM, TP, TS)	Revisão sistemática com 20 estudos incluídos, sendo ECRs (n=16) e estudo prospectivo (n=4).	O efeito de TBA só é relevante se utilizado concomitantemente com terapias auxiliares (reabilitação, função ou órtese).
Milne, Miao, Beattie (2020)	22	2 a 7 anos	-	-	-	-	Inferior (GL, GM)	Metanálise com estudos de ECRs (n=13) para avaliar os efeitos adquiridos da função em série associada à TBA.	Foi observado um pequeno, mas significativo efeito a curto prazo quando as injeções de TBA para os gastrocnêmios foram incluídas no protocolo, no entanto, isso não foi mantido a longo prazo.
Picelli et al. (2021)	223	<18 anos	-	-	ONA	Superior Aé 12 U/kg Inferior 10-17,5 U/kg	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR) Inferior (GL, GM, Sóleo, IT)	Revisão sistemática com 7 estudos incluídos: ECRs (n=5) e estudos caso- controle (n=2).	O tratamento combinado de TBA + EE (30-60 min), após a aplicação da TBA, potencializa o efeito da TBA contribuindo para o tratamento da espasticidade.
Tilton et al. (2017)	235	2 a 9 anos (85%) 10 a 17 anos (15%)	94	141	ABO	10 e 15 U/kg/perna	Inferior (GL, GM)	Estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, de dose única. Os pacientes deviam ser ambulatoriais (GMFCS Nível I-III), pontuação de EAM ≥ 2, grau de espasticidade da ETM de 2 a 4 e ângulo ≥10.	A pontuação média de GAS T após 4 semanas foram maiores para ambos os grupos de TBA versus placebo. Pontos do escore de EAM, diferença de tratamento vs placebo: 10 U/kg/perna: 5,32 (2,31, 8,32), p=0,0006, e 15 U/kg/perna: 4,65 (1,56, 7,71), p=0,0031. A superioridade de ambas as doses de TBA versus o placebo foi mantida após 12 semanas, sendo também observando um efeito a médio prazo.

Legenda: ABO= Abobotulínica / AL= Adutor Longo/ AM= Adutor Magno/ AP= Adutor do Polegar/ BB= Biceps Braquial/ BR= Braquiorradial/ BF= Biceps Femoral/ d= diluição/ ECRs= Ensaios Clínicos Randomizados/ EAM= Escala de Ashworth Modificada/ EE= Estimulação Elétrica/ ETM= Escala de Tardieu Modificada/ F= Feminino/ FRC= Flexor Radial do Carpo/ FCP= Flexor Curto do Polegar/ FUC= Flexor Ulnar do Carpo/ GAS= Escala de Objetivos Atingidos/ GL= Gastrocnêmio Lateral / GM= Gastrocnêmio Medial/ GMFCS= Sistema de Classificação da Função Motora Grossa/ HEPT= Programa de Terapia de Exercícios em Casa/ IT= Isquiotibiais/ M= Masculino/ Máx.= Máximo/ Min.= Mínimo/ ONA= Onabotulínica/ PBO= Paralisia Braquial Obstétrica/ PR= Pronador Redondo/ p= probabilidade de significância/ RF= Reto Femoral/ SF= soro fisiológico/ SM= Semimembranosos/ ST= Semitendinosos/ TP= Tibial Posterior/ TBA= Toxina Botulínica Tipo A/ TS= Triceps Sural.

O perfil epidemiológico de crianças com PC atendidas em ambulatório foi observado nos estudos e revelaram uma maior frequência do sexo masculino (63%) e do tipo espástico.^{11,15,17,18,19}

Ayala *et al.* (2021) verificaram a segurança e a eficácia da toxina botulínica tipo A associada a um intensivo programa de fisioterapia de cinco meses e uso de órteses, apresentando poucos efeitos colaterais. O único efeito adverso a curto prazo relatado foi fraqueza focal ou generalizada que durou de um a quatro dias.¹⁰

Em consonância, Delgado *et al.* (2020) e Dimitrova *et al.* (2022) relataram eventos adversos em sua maioria de leve a moderado e, principalmente, infecção do trato respiratório superior. Fraqueza muscular foi o efeito adverso mais recorrente sendo localizado e com duração de um a quatro dias. Entretanto, algumas crianças apresentaram sinais e sintomas, como: vômito, convulsão, fadiga, dor no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, hematoma no local da injeção, hiperidrose, artralgia¹⁷, infecções do trato respiratório superior, seguidos de pirexia e tosse¹⁸. Na Figura 2, é apresentado um gráfico com os efeitos adversos pós-tratamento com toxina botulínica encontrados nos artigos revisados. Geralmente, esses efeitos são de leve a moderada intensidade e, na maioria dos casos, autolimitados.

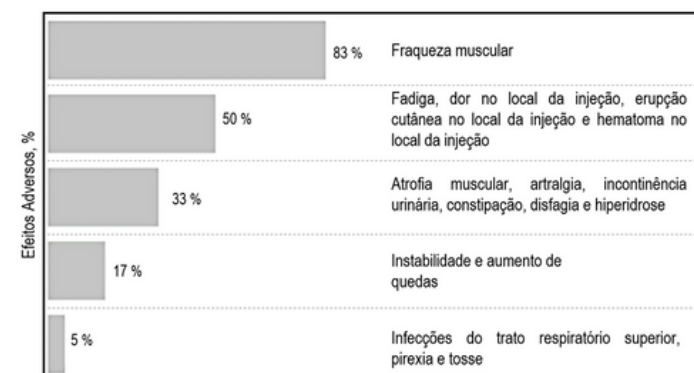


Figura 2. Efeitos adversos pós-tratamento com toxina botulínica.

Tilton *et al.* (2017) demonstraram que injeções únicas de Abobotulínica (10 ou 15 U/kg/perna) são suficientes e afirmam que com injeções repetidas de TBA, sua efetividade pode ser perdida, além de haver desenvolvimento de resistência à TBA, em razão da formação de anticorpos contra a toxina.¹⁹ No entanto, outros autores defendem que a aplicação em longo prazo e a dosagem elevada da toxina pode ser considerada uma opção de tratamento segura e estável para as crianças com paralisia cerebral, e que a formação de anticorpos responsável pela não resposta secundária pode ser indiretamente impedida, para isso é necessário respeitar os prazos de aplicação de cada dose. As diretrizes indicam que a frequência das injeções não deve ser superior a uma sessão de injeções a cada três meses. Ao aplicar a abordagem integrada na qual as injeções de TBA são combinadas com tratamento ortopédico e fisioterapia, a duração do efeito de TBA é aumentada.^{10, 14,17,18}

Os estudos sugerem que existem intervalos de dose ideal, de acordo com músculo-alvo, que são comuns na prática clínica para o manejo da espasticidade com a toxina botulínica. Nesse sentido, é observado que a dose de eficácia para uso pediátrico de Onabotulínica varia de 2,11-12 U/kg para o membro superior e de 3-17,5 U/kg para o membro inferior. Enquanto a dose de Abobotulínica para membro superior varia de 8-16 U/kg e para membro inferior 10-19,5 U/kg.^{10,11,14,15,17,18,19} Efeitos significativos são observados após 3 meses da sua aplicação.^{14,17,18,19} As doses sugeridas estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3. Síntese dos intervalos de dose recomendados para músculos dos artigos revisados.

Músculo	Faixa de dosagem U/kg de Onabotulínica	Faixa de dosagem U/kg de Abobotulínica
Flexor radial do carpo Flexor ulnar do carpo Pronador redondo Baquioradial Bíceps braquial Adutor do polegar Flexor curto do polegar	2,11-12	8-16
Grácil	7,3	19,5
Adductor longo/magno	4-7,3	
Psoas Reto femoral Bíceps femoral	4-6	-
Semimembranoso Semitendinoso	7,3	19,5
Tibial posterior	4-6	-
Sóleo	3-17,5	10-15
Gastrocnêmio medial		10-19,5
Gastrocnêmio lateral		
Isquiotibiais	4-17,5	-

As diluições mais comuns utilizadas nos estudos foram 100U/ 1 mL ou 100U/ 2 mL (intervalo de 1-4 mL de soro fisiológico / frasco) para Onabotulínica e 200U/ 1 mL ou 500 U/ 2,5 mL (intervalo de 1-5 mL de soro fisiológico/ frasco) para Abobotulínica.^{10,11,12,17} O impacto de taxa da diluição não é conhecido.

Além disso, as formulações de TBA demonstraram diferenças na duração dos resultados e efeitos adversos. Permitindo implicação não só nos perfis de eficácia e segurança, mas também infere na farmacoeconomia.^{10,15} Até então não foram realizados estudos no Brasil que comparem os custos das diferentes formulações de TBA. Outro ponto, é que as doses usadas para TBA na prática clínica no Brasil são desconhecidas. Portanto, pensando nisso, foi realizada uma relação de custo e eficácia da Onabotulínica e Abobotulínica, sendo apresentada na Tabela 4.

Para a elaboração da Tabela 4, que analisa os gastos com medicamentos, foram selecionados os materiais e medicamentos que seriam usados para o procedimento: TBA (Onabotulínica ou Abobotulínica), seringa, agulha, álcool, gaze, soro fisiológico e luva de procedimento. Os preços foram pesquisados através do portal de compras do governo federal por meio de pregão eletrônico, disponíveis no portal transparência, sendo: R\$ 412,25 (100U de Onabotulínica); R\$ 1.134,33 (500U de Abobotulínica); R\$ 0,17; R\$ 0,09; R\$ 0,80; R\$ 0,19 e R\$ 0,32,

respectivamente. Os cálculos foram feitos para uma única aplicação assim como o cálculo para o tratamento anual, sendo este realizado por três aplicações, no mesmo músculo (superior ou inferior), com intervalos de três meses entre cada aplicação e utilizando a dose de eficácia recomendada pelo estudo (para Onabotulínica membro superior 4 U/kg e inferior 8 U/kg e para Abobotulínica membro superior 8 U/kg e inferior 10 U/kg).

Na análise de impacto orçamentário comparando as toxinas Onabotulínica e Abobotulínica, sem prejuízo à qualidade do tratamento e estabelecendo a relação custo-efetividade, foi observado, a partir da Tabela 4, que os custos são maiores para os pacientes que utilizam a toxina Abobotulínica para membro superior, enquanto que para membro inferior seu custo é reduzido quando comparada a toxina Onabotulínica.

Tabela 4. Custo dos medicamentos em reais (R\$) para o tratamento de espasticidade com a TBA. Considerando que a idade da criança seja de 3 anos com peso médio de 14 kg.

	Custo por unidade	Custo mensal	Custo anual	Custo-efetividade (R\$/ 1 pt escore de Ashworth)
Onabotulínica (100U)	R\$ 412,25	MS: R\$ 230,86 * MI: R\$ 461,72 *	MS: R\$ 692,58 MI: R\$ 1.385,16	MS: 76,95 * MI: 76,95 *
SF 0,9% (10 mL)	R\$ 0,19	R\$ 0,019 *	R\$ 0,057	
Total	R\$ 412,44	MS: R\$ 230,88 MI: R\$ 461,74	MS: R\$ 692,64 MI: R\$ 1.385,22	MS: 76,97 MI: 76,97
Abobotulínica (500U)	R\$ 1.134,33	MS: R\$ 254,09 † MI: R\$ 317,61 †	MS: R\$ 762,27 MI: R\$ 952,84	MS: 79,40 † MI: 59,70 †
SF 0,9% (10 mL)	R\$ 0,19	R\$ 0,047 †	R\$ 0,141	
Total	R\$ 1.134,52	MS: R\$ 254,14 MI: R\$ 317,66	MS: R\$ 762,41 MI: R\$ 952,98	MS: 79,45 MI: 59,75

SF= soro fisiológico/ MS = Membro Superior/ MI= Membro Inferior/pt= ponto/ a = por aplicação é utilizada média de 56U= R\$ 230,86 (MS) e 112U= R\$ 461,72 (MI) e, sabendo-se que um frasco de 100U= R\$ 412,25/ b= por aplicação é utilizada média de 1 mL= R\$ 0,019, sabendo-se que uma ampola de 10 mL = R\$ 0,19/ c = por aplicação é utilizada média de 112U= R\$ 254,09 (MS) e 140U= R\$ 317,61 (MI), sabendo-se que um frasco de 500U= R\$ 1.134,33; d = por aplicação é utilizada média de 2,5 mL= R\$ 0,047, sabendo-se que uma ampola de 10 mL = R\$ 0,19/ e= por cada ponto modificado, sabendo-se que o valor de modificação da Escala de Ashworth é 3 pontos (MS) e 6 pontos (MI)/ f= por cada ponto modificado, sabendo-se que o valor de modificação da Escala de Ashworth é 3,2 pontos (MS) e 5,32 pontos (MI).

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, os resultados indicam que o bloqueio químico com a toxina botulínica é seguro e provoca diminuição do tônus muscular de pacientes pediátricos com PC espástica. Os resultados referentes à espasticidade de membros inferiores mostraram uma melhora na marcha de crianças portadoras de paralisia cerebral.^{10,12,13,14,15,16,18,19} Já em membros superiores houve melhora na amplitude de movimento e melhora da função, além da melhora na aparência em relação à “mão fechada” característica da paralisia cerebral, favorecendo habilidades funcionais de autocuidado.^{10,11,17,13,14} Tudo isto nos autoriza afirmar que este tipo de tratamento confere melhor qualidade de vida aos pacientes a ele submetidos.

De acordo com o estudo, foi observado que em pacientes com PC o uso da TBA não tem o poder curativo da lesão cerebral, e sim na modificação da resposta do cérebro aos músculos, facilitando os movimentos e proporcionando uma melhora da mobilidade articular do

membro afetado.⁸ Deve-se notar, porém, que o tratamento com toxina botulínica em crianças tem sua época certa, antes que as deformidades se estruturam na evolução da paralisia cerebral.¹

Em geral, existem algumas evidências para propor que, associadas com outras modalidades de tratamento como intervenções de fisioterapia e de terapia ocupacional, as injeções podem ajudar a manter ou melhorar a função em uma idade mais avançada, adiar a idade para a cirurgia, reduzir a incidência de reoperações e diminuir a prevalência de procedimentos cirúrgico. A reabilitação, portanto, faz com que os benefícios da redução da espasticidade após a aplicação da toxina botulínica possam ser potencializados através de exercícios de fortalecimento, alongamento e eletroestimulação, visando a promoção do desempenho funcional.^{10,12,13,14,16,17,18}

Neste estudo, maior prevalência de crianças com PC espástica do sexo masculino (63%) em relação ao sexo feminino (37%) foi identificada em todas as faixas etárias analisadas (0-17 anos) corroborando com o levantamento feito pelo Ministério da Saúde em 2014.²⁰ De acordo com van Lieshout *et al.* (2017), fatores específicos podem estar associados ao início da PC, a prematuridade e o baixo peso era um fator predominante para crianças do gênero masculino.²¹

Os efeitos da injeção podem ser sentidos nas primeiras semanas após a aplicação e em torno de 3 meses apresenta o seu efeito máximo,¹⁹ ocasião em que o paciente poderá ser avaliado quanto a possibilidade de se recomendar uma nova aplicação em tempo devido. Também é relatada uma maior duração de efeito e aumento do tempo entre duas aplicações, em pacientes que utilizam a TBA por um período mais prolongado.^{14,17,18}

A duração dos efeitos clínicos dependerá de vários fatores, os quais devem ser considerados no processo de tomada de decisão, entre eles: dose total utilizada, gravidade do quadro clínico, presença de outros tipos de terapia associada e fatores individuais como capacidade de regeneração neurológica.⁸ Sabendo-se disso é importante que uma análise clínica detalhada seja realizada incluindo diferenciação de dinâmica e estrutural, componentes da deformidade, bem como a definição de uma meta de tratamento para o paciente específico. Uma vez que abordagem terapêutica com TBA se estende da infância à idade adulta, e o tratamento deve levar em consideração a mudança nas indicações com a idade.

Para cada segmento tratado, e mais especificamente, músculos a serem tratados existem parâmetros de doses mínimas e máximas aceitáveis e número de injeções por músculo para distribuição dessas dosagens. A dose de eficácia para uso pediátrico varia de 2 a 19,5 U/kg dependendo do músculo-alvo e da formulação utilizada.^{10,11,14,15,17,18,19}

Nesse estudo, apesar de todas as crianças terem o mesmo diagnóstico de PC espástica, observou-se diferenças entre as doses, localização e pouca informação

quanto ao número de injeções. Isso se deve ao fato de o diagnóstico de paralisia cerebral ser muito diversificado em termos de deficiências e limitações que uma criança pode experimentar (mesmo dentro dos limites dos critérios de inclusão do estudo) e essas diferenças enfatizam a necessidade de uma medida mais flexível e sensível que avalie o impacto do tratamento para crianças com PC de uma forma mais significativa.²²

A prática atual é guiada por pesquisas científicas disponíveis em diretrizes do Ministério da Saúde (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS n. 2 de 29 de maio de 2017)¹ que recomenda TBA para o tratamento de espasticidade focal ou segmentar em membros de crianças com PC, entretanto as decisões clínicas são baseadas na experiência do provedor, peso dos riscos e benefícios, juntamente com evidências para tratamento em faixas etárias semelhantes. Ademais, dependendo da apresentação clínica da espasticidade em alguns pacientes, a dose total e/ou por músculo de TBA pode ser maior.

Nesse cenário vale ressaltar que o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes parece ser favorecido pela terapia de longa duração com altas doses e curtos intervalos entre as injeções do ciclo de tratamento.¹ Além disso, os tratamentos com altas doses de TBA podem ser mais custosos; portanto, estratégias terapêuticas para estabelecer protocolos clínicos mais específicos e padronizados são indispensáveis, apontando para a necessidade de um tratamento seguro e eficaz. Desse modo, o protocolo a ser estabelecido deve levar em consideração a variabilidade clínica dos pacientes com PC, com avaliações bastante detalhadas e voltadas ao desenvolvimento funcional que auxilie na determinação correta da posologia, bem como em um eventual reajuste ou aplicação de regime posológico individualizado. Por isto, antes de recomendar a utilização dessa intervenção e o seu subsídio governamental, é necessário que seja estabelecido um protocolo padronizado.

A ocorrência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento é baixa, normalmente tratam-se de problemas autolimitados. Um dos efeitos adversos mais recorrente, após a aplicação da TBA, é a perda funcional, mesmo que temporária. Geralmente é atribuída ao mecanismo de ação da toxina na redução da espasticidade e, como consequência, evidencia a presença de fraqueza muscular, podendo aumentar a frequência de quedas, cansaço e marcha instável, em indivíduos que estão acostumados a deambular com músculos espásticos.²³ Isso porque muitos pacientes utilizam da espasticidade como um fator facilitador para determinados atos motores específicos, que assim poderiam ficar comprometidos.

Outro ponto a ser considerado é a escolha da formulação da TBA, Onabotulínica e Abobotulínica, que apresentam particularidades com relação ao seu comportamento farmacocinético.¹ Em relação a potência dos produtos, os estudos mostram que Abobotulínica

apresenta uma potência na proporção de três a cinco vezes menor em relação a Onabotulínica, sendo necessárias mais unidades de Abobotulínica para o tratamento da espasticidade, o que gera grande implicação na eficácia e segurança da toxina.^{10,15} Dentre as peculiaridades, a Abobotulínica contém lactose em sua composição que é sabidamente uma substância alergênica e aumenta a possibilidade de reações adversas, especialmente em crianças.^{24,25} Além disso, com relação ao custo do tratamento, deve-se considerar que as unidades de Onabotulínica são mais econômicas para o tratamento de membros superiores, porém mais custosa para membros inferiores.

De acordo com o estudo de custo-efetividade, a toxina Onabotulínica mostrou-se mais vantajosa para o tratamento de espasticidade focal ou multifocal em membros superiores, uma vez que deve-se levar em conta a dose total utilizada, pois em doses mais altas o seu custo se tornar mais elevado quando comparado ao da toxina Abobotulínica. Considerando as evidências analisadas, embora haja eficácia, a dose ideal ainda não foi estabelecida, de forma tal que potencialize os benefícios sem aumentar os riscos, evidenciando a necessidade de uma padronização no regime posológico. Inclusive, em 2022, foi publicado pelo CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS) um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade que aponta a utilização da TBA para o tratamento de crianças com paralisia cerebral espástica, mas não há uma padronização posológica, apenas comprovação de eficácia e segurança da TBA.²⁶

Apesar de a literatura sugerir que os efeitos do uso da TBA são maiores do que os observados em outros métodos utilizados para diminuir a espasticidade, a indicação desta terapia medicamentosa deve ser avaliada individualmente a cada paciente. Isso significa que embora muitos estudos tenham documentado atenuação significativa da espasticidade em pacientes com PC, a relevância clínica deste procedimento terapêutico deve ser avaliada com cautela.¹ Observa-se frequentemente na clínica que alguns pacientes parecem estar adaptados à presença da espasticidade, muitas vezes utilizando a mesma para realizar atividades funcionais relevantes.²⁰ Nestes casos, é necessário avaliar cuidadosamente o impacto de se retirar um componente importante na dinâmica utilizada pelo paciente. Dessa maneira, é fundamental que seja feito em serviços especializados em medicina física e reabilitação com profissionais capacitados para a aplicação de TBA para, então, aproveitar dos seus efeitos e estabelecer adequadamente a conduta terapêutica.

Contribuições e implicações para a prática clínica

A revisão sistemática apresentada atualmente evidencia como ponto positivo a reunião de procedimentos metodológicos bastante adequados para investigações de

intervenção, como randomização, cegamento, presença de grupo controle e placebo. Tais procedimentos reforçam a qualidade da evidência científica disponível, bem como é possível perceber a manutenção de efeitos em médio e longo prazo num período de 3 até 12 meses,^{10,16,18,19} entretanto após este período, os efeitos começam a diminuir, podendo retornar à situação de pré-aplicação. Desta forma, é preciso que sejam realizados estudos longitudinais com um tempo de seguimento maior, para que seja possível mensurar a continuidade dos efeitos da TBA.

Dentre as limitações do estudo, destacam-se a quantidade de estudos mais específicos, divergentes doses/locais e número de injeções inconsistentes entre as pesquisas, o que pode influenciar os resultados. Portanto, considerando a falta de consistência entre os dados, não foi possível descrever protocolos específicos para a aplicação da toxina botulínica tipo A, evidenciando a necessidade de uma padronização posológica. Além disso, estudos com diferentes diluições, até agora, produziram resultados inconclusivos, sendo necessária a condução de outros ensaios com doses constantes associadas a variados volumes para estabelecer a taxa de diluição adequada.

CONCLUSÃO

De acordo com a revisão sistemática realizada, a aplicação da TBA é considerada uma opção de tratamento segura e eficaz para as crianças com PC do tipo espástica, mas limitada por apresentar um modo de ação temporário como um tratamento de espasticidade focal e as restrições sobre dose total distribuída por sessão, em um período de até 3 meses após sua aplicação.

A análise de custos para o tratamento da espasticidade com a TBA demonstrou que o procedimento tem custo elevado, principalmente devido ao preço da toxina e, também, a depender da formulação utilizada. Entretanto fica evidente que essa intervenção possui excelente custo-benefício.

Salientamos a necessidade de realização de estudos com um tempo de seguimento maior. Por fim, vale ressaltar o carecimento de protocolo padronizado para esta intervenção, pautado na posologia terapêutica, com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão clínica.

Contribuições dos autores: Todos os autores estiveram envolvidos na definição do escopo do projeto. Karine Borges, Karen Borges, Carla Vital e Evandro Souza realizaram a revisão sistemática da literatura. Karine Borges e Gerson Santos escreveram o manuscrito. Karine Borges e Oliveira-Filho conduziram a análise de custos. Gerson Santos, Eliane Campesatto, Oliveira-Filho e Karen Borges estiveram envolvidos na revisão crítica e aprovação final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS n. 2, de 29 de maio de 2017. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de espasticidade. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/_Portaria_SASSCTIE_2_PCDT_Espasticidade_29_05_2017.pdf.
- Picelli A, Santamato A, Chemello E, Cinone N, Cisari C, Gandolfi M, et al. Adjuvant treatments associated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. *Ann Phy Rehabil Med*. 2019; 62(4): 291–296.
- Oliveira AIA, Golin MO, Cunha MCB. Aplicabilidade do Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) na paralisia cerebral – revisão da literatura. *Arq Bras Ciên Saúde*. 2010; 35(3), 220–224.
- Vilasbôas IGM, Pinto LMS, Lessa KP, Monteiro L, Ribeiro N, Melo A. Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento da paraparesia espástica: revisão sistemática. *Rev Bras Neurol*. 2018; 54(2):34–39.
- Sposito MMM. Bloqueios químicos para o tratamento da espasticidade na paralisia cerebral. *Acta Fisiatr*. 2010; 17(2): 68–83.
- Lasalvia CGG, Pereira LS, Cunha MC, Kitadai, SPS. Custos e eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial. *Arq Bras de Oftalmol*. 2006; 69(5):701–705.
- Silva GF, Teles MC, Santos SA, Ferreira FO, Almeida KM, Camargo ACR. Avaliação de um programa de aplicação de toxina botulínica tipo A em crianças do Vale do Jequitinhonha com paralisia cerebral. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2013;18(7): 2075–2084.
- Sättilä H. Over 25 Years of pediatric botulinum toxin treatments: what have we learned from injection techniques, doses, dilutions, and recovery of repeated injections? departamento de neuropediatria. *Toxins*. 2020; 12(7):440.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009; 6(7), e1000097.
- Ayala L, Winter S, Byrne R, Fehlings D, Gehred A, Letzkus L, et al. Assessments and Interventions for Spasticity in Infants With or at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Pediatric Neurology*. 2021; 118:72–90.
- Farag SM, Mohammed MO, El-Sobky TA, ElKadery NA, ElZohiery AK. Botulinum Toxin A Injection in Treatment of Upper Limb Spasticity in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *JBJS reviews*. 2020; 8(3), e0119.
- Fonseca PR Jr, Moura RCF, Galli M, Oliveira CS. Effect of physiotherapeutic intervention on the gait after the application of botulinum toxin in children with cerebral palsy: systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018; 54(5):757–765.
- Mathevon L, Bonan I, Barnais JL, Boyer F, Dinomais M. Adjunct therapies to improve outcomes after botulinum toxin injection in children: A systematic review. *Ann Phy Rehabil Med*. 2019; 62(4):283–290.
- Picelli A, Filippetti M, Sandrini G, Tassorelli C, De Icco R, Smania N, Tamburin, S. Electrical stimulation of injected muscles to boost botulinum toxin effect on spasticity: rationale, systematic review and state of the art. *Toxins*. 2021; 13(5):303.
- Guyot P, Kalyvas C, Mamane C, Danchenko, N. Botulinum toxins type a (BoNT-A) in the management of lower limb spasticity in children: a systematic literature review and bayesian network meta-analysis. *J Child Neurol*. 2019; 34(7):371–381.
- Milne N, Miao M, Beattie E. The effects of serial casting on lower limb function for children with Cerebral Palsy: a systematic review with meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2020; 20(1):324.
- Delgado MR, Tilton A, Carranza-Del Río J, Dursun N, Bonikowski M, Aydin R, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA for upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a randomized repeat-treatment study. *Dev Med Child Neurol*. 2021; 63(5):592–600.
- Dimitrova R, Kim H, Meilahn J, Chambers HG, Racette BA, Bonikowski M, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA with standardized physiotherapy for the treatment of pediatric lower limb spasticity: a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial. *NeuroRehabilitation*. 2022, 50(1):33–46.
- Tilton A, Russman B, Aydin R, Dincer U, Escobar RG, Kutlay S, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) improves function according to goal attainment in children with dynamic equinus due to cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2017; 32(5):482–487.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com paralisia cerebral. 2014; Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_para_lisia_cerebral.pdf.
- van Lieshout P, Candundo H, Martino R, Shin S, Barakat-Haddad C. Onset factors in cerebral palsy: a systematic review. *Neurotoxicology*. 2017; 61:47–53.
- Vargus-Adams J. Understanding function and other outcomes in cerebral palsy. *Phys Med Rehab Clin N Am*. 2009; 20(3):567–575.
- Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. *J Pediatr Orthop*. 2000;20(1):108–115.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro de produtos biológicos. Bases legais e guias: coletânea. 2011; Available from: https://www.abdi.com.br/Estudo/registro_produtos_biologicos_hemoterapicos_FINAL.pdf.
- Food and Drug Administration - FDA. Therapeutic Biologic Products. 2018; Available from: <https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm164641.pdf>.
- CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade. 2022; Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220323_R_PCDT_Espasticidade_Final.

Esclerose Múltipla: Aspectos clínicos e epidemiológicos em uma cidade do interior da Amazônia.

Multiple Sclerosis: Clinical and epidemiological aspects in an interior of the Amazon city.

Adriele Feitosa Ribeiro¹, Susan Karolayne Silva Pimentel¹, Edrian Werner Carvalho¹, Francisco Ribeiro Picanço Junior¹, Leoneide Érica Maduro Bouillet², Marcos Manoel Honorato³

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma inflamação crônica imunomediada do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por diferentes graus de incapacidades físicas e cognitivas.

Objetivos: Descrever o perfil clínico e epidemiológico da EM na região Oeste do Pará no período de 2005 a 2019 e verificar a progressão da doença, o grau de debilidade através da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) e a resposta ao tratamento.

Métodos: Estudo quantitativo-descritivo, baseado na pesquisa e revisão de prontuários de pacientes portadores de EM. Participaram da pesquisa 19 pessoas.

Resultados: Os sinais e sintomas mais prevalentes foram alteração na marcha, neurite óptica, oftalmoplegia e associação com quadro depressivo. A forma de evolução clínica mais frequente foi a remittente-recorrente. Análise líquórica revelou presença de bandas oligoclonais em 16 (84,2%) pacientes. A ressonância nuclear magnética de crânio evidenciou múltiplas lesões em 12 (63,2%) dos portadores de esclerose múltipla. Em relação à terapia medicamentosa, o Interferon e o Glatirâmer recebem destaque por serem os mais utilizados no tratamento desses pacientes. Em relação à avaliação da EDSS, observou-se que quase 50% dos pacientes obtiveram melhora, enquanto pouco mais de 10% evoluíram com piora neurológica devido a falta ou ineficácia da medicação. A média do tempo de seguimento após o diagnóstico foi de 4,4 anos.

Conclusão: Os resultados neste estudo mostram um panorama semelhante ao comparar a realidade da região Oeste do Pará com outras regiões do país no âmbito do diagnóstico da Esclerose Múltipla.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Doenças desmielinizantes, Doenças autoimunes.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic, immune-mediated inflammation of the central nervous system (CNS) characterized by different degrees of physical and cognitive disabilities.

Objectives: To describe the clinical and epidemiological profile of MS in the western region of Pará in the period of 2005 to 2019 and verify the progression of the disease, the degree of debility using the Expanded Disability State Scale (EDSS) and the response to treatment.

Methods: Quantitative-descriptive study, based on research and review of medical records of patients with MS. 19 people participated in the survey.

Results: The most prevalent signs and symptoms were changes in gait, optic neuritis, ophthalmoplegia and association with depression. The most frequent form of clinical evolution was relapsing-remitting. CSF analysis revealed the presence of oligoclonal bands in 16 (84.2%) patients. Cranial magnetic resonance imaging showed multiple lesions in 12 (63.2%) patients with multiple sclerosis. Regarding drug therapy, Interferon and Glatiramer are highlighted because they are the most used in the treatment of these patients. Regarding the EDSS assessment, it was observed that almost 50% of the patients improved, while just over 10% evolved with neurological worsening due to lack or ineffectiveness of medication. The mean follow-up time after diagnosis was 4.4 years, with 31.5% (n=6) above the mean.

Conclusion: The results of this study show a similar panorama when comparing the reality of the western region of Pará with other regions of the country in the context of the diagnosis of Multiple Sclerosis.

Keywords: Multiple sclerosis, Demyelinating Diseases, Autoimmune Diseases.

¹Médico (a) generalista pela Universidade do Estado do Pará

²Bióloga, docente do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/Universidade Federal do Oeste do Pará

³Médico-neurologista, docente do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará

Autor Correspondente: Marcos Manoel Honorato, Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399 – Aparecida, Santarém – PA, CEP: 68040-090. Telefone: (93) 99228-4556. E-mail: marcos.honorato@uepa.br

Conflito de interesse: Os autores declaram que o estudo foi realizado na ausência de potenciais conflitos de interesse.

Declaração de financiamento: Não houve financiamento.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma inflamação imunomediada e crônica do sistema nervoso central (SNC), que tende a acometer preferencialmente mulheres jovens. Ela é caracterizada por repetidos episódios de destruição da mielina, o que, consequentemente, determina vários tipos de alterações neurológicas que se refletem em diferentes graus de incapacidades físicas e cognitivas¹. No mundo atinge uma população estimada em 2.500.000 pessoas e, no Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes^{1,2}.

Diversos fatores – aspectos geográficos (taxa de incidência dos raios solares), demográficos, biológicos, constituição genética, além do estilo de vida (estresse e tabagismo) – têm sido relacionados ao desenvolvimento e à distribuição geográfica e racial da EM no mundo. Tais aspectos desencadeariam a quebra da homeostase do organismo, ocasionando a ativação desordenada do sistema imune. Assim, do ponto de vista genético, alelos do Complexo Principal de Histocompatibilidade de classe II (MHC classe II), em especial os do grupo HLA-DRB1*15, desempenham papel importante na etiologia da EM, pois já foram associados à doença em Portugal, Lituânia, Canadá e Brasil¹.

No Brasil, as maiores prevalências são relatadas nas regiões Sul e Sudeste, o que sugere a existência de um gradiente Sul-Norte. Tal dado pode ser atribuído ao fato de que nessas regiões há maior disponibilidade de executarem o exame de imagem com agilidade e consequentemente isso facilita o diagnóstico precoce².

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de pulsoterapia com corticoides. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido³.

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico - em casos sem tratamento. As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos³.

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald, revisados em 2017, que requer avaliações clínicas e paraclínicas em que enfatiza a necessidade de demonstrar lesões em diferentes locais do SNC -

disseminação espacial e que ocorrem em tempos distintos - disseminação temporal, além de excluir diagnósticos alternativos. Inegavelmente, o diagnóstico diferencial é bastante amplo e complexo, e, além disso, acredita-se que pacientes latino-americanos rastreados para EM podem exigir uma abordagem diferente da que é usada na América do Norte, Europa Ocidental ou Ásia, sendo que determinadas condições como infecções, doenças metabólicas, déficits nutricionais e outras condições autoimunes podem fazer parte do diagnóstico diferencial e os médicos responsáveis por esses pacientes precisam estar familiarizados com tais condições^{3,4,5}.

O tratamento tradicional é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais e, inicialmente, deve ser feito com uma das opções entre o glatirâmer, betainterferonas (1a ou 1b) ou com teriflunomida. Em pacientes selecionados ou refratários pode-se usar natalizumabe, com um potencial maior de eficácia, ou drogas orais como o fingolimide e fumarato de dimetila nos pacientes intolerantes. Ademais, nos últimos anos, outros anticorpos monoclonais têm sido estudados para aumentar o arsenal terapêutico contra a EM. Dentre estes, o ocrelizumabe merece destaque como opção para o tratamento da forma primeiramente progressiva (EM-PP)^{3,6}.

No presente momento ainda não foi possível precisar uma etiologia para EM, embora fortes evidências sugiram que se trata de uma doença autoimune dirigida contra a mielina ou oligodendrócitos do SNC e, por sua vez, é atualmente a hipótese mais estudada⁴. Outros autores aventam a teoria de estar relacionada a infecções virais do sistema nervoso central, envolvendo principalmente o cérebro e a medula espinhal, como também as meninges. Outra possibilidade seria a anormalidade genética de um ou mais genes^{6,7}.

Haja vista a fisiopatologia dessa enfermidade ser uma incógnita, almejou-se através desse estudo colaborar para o esclarecimento da fisiopatologia da doença, bem como caracterizar o perfil da doença em nossa região.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado são fundamentais para um melhor resultado terapêutico e prognóstico. Santarém é uma cidade do interior da Amazônia, localizada no Oeste do Pará, com pouco mais de 300 mil habitantes, IDH médio e contendo cerca de 10% da sua população representada por descendentes de indígenas⁸. Há na região uma dificuldade de acesso dos pacientes com esclerose múltipla ao tratamento, devido à distância e à falta de estradas entre as cidades, além da própria escassez de médicos, principalmente especialistas. Entre 2003 e 2017 toda a região oeste do Pará contava somente com um neurologista de formação, um dos autores desse estudo.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, descritivo, de abordagem quantitativa, baseado na pesquisa e revisão de prontuários dos pacientes com o diagnóstico de Esclerose Múltipla atendidos no período de 2005 a 2019. Foram incluídos participantes que tivessem diagnóstico de Esclerose múltipla de acordo com os critérios diagnósticos de McDonald revisados de 2017 e aqueles com lesão única sintomática na ressonância, mas com pesquisa de bandas oligoclonais positiva no líquido que estivesse em tratamento, respeitando o julgamento clínico de alta probabilidade da doença. As informações obtidas do prontuário foram referidas a dados da anamnese, exame físico, resultado de exames complementares e análise da Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS).

Os dados foram calculados através do programa Stata, versão 14. Os resultados foram descritos sob forma de proporções (variáveis categóricas) e médias (variáveis numéricas). Quando necessário foi usado teste t para comparação de médias.

A pesquisa foi realizada entre junho e novembro de 2021, no ambulatório de Neurologia da Universidade do Estado do Pará Campus XII-Santarém, e em uma clínica particular que atende pacientes neurológicos tanto de Santarém quanto das cidades circunvizinhas, no oeste do Pará, Brasil.

O estudo foi realizado de acordo com as Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (UEPA) Campus XII-Santarém, sob o parecer 4.353.979.

RESULTADOS

Participaram da pesquisa 19 pessoas, destes 12 (63,16%) eram do sexo feminino e 7 (36,84%) do sexo masculino. A maioria era composta por adultos com idade superior a 20 anos e uma criança com diagnóstico aos 6 anos de idade (média de 30,3 anos e mediana de 36,1). As faixas etárias mais prevalentes foram 20-39 (47,4%) e 40-59 (47,4%) e a menos frequente foi de idades inferiores a 20 anos (5,2%). A raça mais prevalente foi a branca com 16 (84,21%), enquanto 1 (5,2%) considera-se negro e os outros 2 (10,53%) não responderam (Tabela 1).

Tabela 1. Dados demográficos dos portadores de Esclerose Múltipla entre 2005 e 2019 (ANEXO I)

Sexo	Quantitativo (n=19)	Proporção
Masculino	7	36,84%
Feminino	12	63,16%
Raça		
Negra	1	5,26%
Branca	16	84,21%
Não referida	2	10,53%
Idade		
Crianças e adolescentes	1	5,26%
Adultos	18	94,74%

Fonte: Resultados da pesquisa

Em relação aos sinais e sintomas clínicos, observou-se que 4 (21,05%) pacientes manifestaram ataxia apendicular; 4 (21,05%) apresentam episódios de vertigem; 8 (42,1%) desenvolveram marcha atáxica; 6 (31,58%) apresentaram quadro de neurite óptica; 5 (26,3%) desencadearam oftalmoplegia e 3 (15,8%) apresentaram o fenômeno de Uhthoff. Além disso, 4 (21,05%) apresentaram disfunção vesical, bem como vertigem e 7 (36,84%) desenvolveram quadro depressivo. Dentre os participantes fadiga foi relatada por 3 (15,8%). Outros sintomas relacionados à força foram hemiparesia e paraparesia correspondendo a 5 (26,32%) e 6 (31,58%), respectivamente. A despeito dos sintomas sensitivos, a parestesia foi informada por 7 (36,84%) (Tabela 2).

Em vista das formas de evolução clínica, notou-se que 17 (89,5%) enquadraram-se na forma remitente-recorrente (EM-RR) e os outros 2 (10,5%) encaixaram-se na forma primariamente progressiva com surtos (EM-PP com surto). (Tabela 2).

Tabela 2. Apresentação e formas clínicas dos portadores de Esclerose Múltipla nos anos de 2005 a 2019

Sinais e sintomas	Frequência (n=19)	Proporção
Ataxia apendicular	4	21,05%
Marcha atáxica	8	42,11%
Neurite óptica	6	31,58%
Oftalmoplegia	5	26,32%
Disfunção vesical	4	21,05%
Vertigem	4	21,05%
Depressão	7	36,84%
Fenômeno de Uhthoff	3	15,79%
Fadiga	3	15,79%
Hemiparesia	5	26,32%
Paraparesia	6	31,58%
Parestesia	7	36,84%
Formas clínicas		
Remitente-recorrente (EM-RR)	17	89,47%
Primariamente progressiva com surtos (EM-PP com surtos)	2	10,53%

Fonte: Resultados da pesquisa

Além do quadro clínico, fez-se necessário realizar a análise do líquido cefalorraquidiano, na qual, 16 (84,2%) portadores apresentavam alteração líquórica com a presença de bandas oligoclonais, enquanto outras anormalidades como pleocitose e hiperproteínoorraquia foram encontradas em menor proporção, presentes em apenas 3 (15,8%) dos pacientes analisados (Tabela 3).

Tabela 3. Análise do líquido cefalorraquidiano dos portadores de Esclerose Múltipla nos anos de 2005 a 2019

	Frequência (n=19)	Porcentagem
Bandas oligoclonais	16	84,2%
Pleocitose	3	15,8%
Hiperproteínoorraquia	3	15,8%

Fonte: Resultados da pesquisa

Dentre os exames de imagem, a ressonância nuclear magnética é a mais utilizada, pois analisa melhor o parênquima cerebral. Todos os pacientes do estudo realizaram o exame de crânio e 8 (42,1%) investigaram a medula espinhal. Evidenciou-se que 15 (78,95%) apresentavam múltiplas lesões; enquanto 4 (21,05%) possuíam lesão única (Tabela 4). Entre os pacientes com lesão única havia 3 casos de neurite óptica associada a

mielite e um com mielopatia isolada, sendo que todos tinham positividade para bandas oligoclonais no líquido.

Tabela 4. Achados na Ressonância Nuclear Magnética de Crânio e/ou Medula Espinhal dos portadores de Esclerose Múltipla nos anos de 2005 a 2019

Ressonância magnética	Frequência (n=19)	Proporção
Lesão única	4	21,05%
Lesões múltiplas	15	78,95%

Fonte: Resultados da pesquisa

As drogas mais utilizadas no tratamento da Esclerose Múltipla dos pacientes do estudo foram o Interferon, utilizado por 9 (47,4%) dos pacientes e o Glatiramer receitado para 6 (31,6%) dos portadores. Já os menos utilizados foram o Fingolimode e o Natalizumabe com 2 (10,5%) e 1 (5,2%), respectivamente. Por outro lado, 1 paciente não realizou terapêutica medicamentosa, devido recusa (Tabela 5).

Tabela 5. Fármacos utilizados pelos portadores de Esclerose Múltipla nos anos de 2015 a 2019

Fármacos	Frequência (n=19)	Proporção
Interferon	9	47,37%
Glatiramer	6	31,58%
Natalizumabe	1	5,26%
Fingolimode	2	10,53%
Sem tratamento farmacológico	1	5,26%

Fonte: Resultados da pesquisa

Na avaliação da Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) dos portadores em questão, foi obtida uma média de 3,47 do EDSS inicial e para EDSS final uma média de 2,63 ($p=0,08$), com desvio padrão inicial de 1,71 e final de 1,97. E também foi possível notar que 9 (47,4%) pacientes melhoram; 8 (42,1%) mantiveram-se no mesmo estado; e 2 (10,5%) evoluíram com piora do quadro neurológico. Este último fato foi atribuído à não adesão ao tratamento em um paciente e à ineficácia do medicamento em uso no outro, portador de forma primariamente progressiva (figura 1).

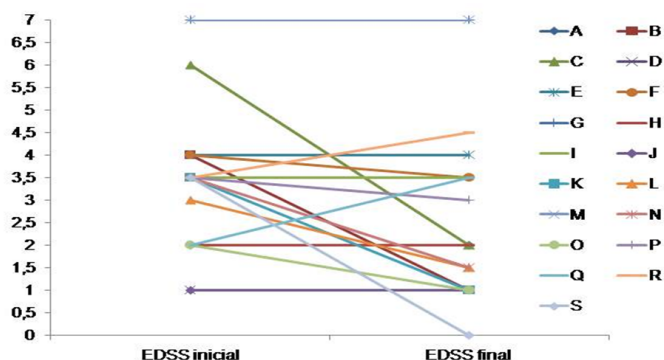


Figura 1. Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) dos portadores de Esclerose Múltipla, onde As letras de A a S indicam os pacientes e suas respectivas pontuações no EDSS, mostrando um comparativo do escore inicial e ao final do seguimento. Note que somente os pacientes R e Q tiveram piora no EDSS.

Ao analisar o tempo médio de seguimento dos pacientes após o diagnóstico de Esclerose Múltipla, obteve-se uma média de 4,4 anos e a maioria (42,1%) dos pacientes tinha recebido diagnóstico há menos de 5 anos.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a maior parte dos pacientes acometidos pela doença era do sexo feminino, compatível com a ampla maioria dos estudos sobre esclerose múltipla. Dentre eles o de Ribeiro et al. (2019) que tinha 80% do total de participantes representados por mulheres⁹.

Naquele estudo realizado em Goiânia foi observado que a maioria dos 297 pacientes com Esclerose Múltipla considerou-se branco (77,4%), corroborando com o presente estudo que também teve a raça branca como predominante. Por se tratar de uma característica que se dá por autodenominação, pode não refletir como fator de risco para o desenvolvimento da doença, haja vista o Brasil ser um país com grande miscigenação⁹.

Com relação à faixa etária o estudo de Cardoso et al. mostrou que apenas em 9,1% dos 121 integrantes da pesquisa, a idade de início foi inferior a 18 anos e esse dado se assemelha com o presente trabalho que constatou também uma baixa frequência de pacientes abaixo de 18 anos. Por ser uma doença que atinge indivíduos jovens, numa faixa etária extremamente produtiva, isso onera um alto custo para o Sistema de Saúde, haja vista todas as DMDs (drogas modificadoras da doença) serem dispendiosas e custeadas 100% pelo Governo Federal^{9, 10}.

A despeito dos sintomas neuromotores, a ataxia apendicular e marcha atáxica foram prevalentes nos pacientes estudados, correspondendo respectivamente a 21,05% e 43,11% dos pacientes. Esses distúrbios têm sido encontrados de forma cada vez mais precoce, nos estágios iniciais da doença ou em pacientes com baixo nível de comprometimento¹¹. De forma que alguns estudos propuseram que os exercícios físicos adjuvantes ao manejo farmacológico atenuam os sintomas motores, melhorando assim o bem-estar global do paciente¹².

Entre as manifestações visuais, 31,58% apresentaram neurite óptica e 26,32% oftalmoplegia, resultados bem inferiores aos encontrados por Servillo et al. (2014), que apontou em mais de 2/3 dos seus pacientes com pelo menos um distúrbio oculomotor¹³. Esses sinais podem refletir na execução de tarefas neuropsicológicas e provocar debilidade clínica significativa, demonstrando-se assim o seu valor como fator preditivo de incapacidade. Vertigem, que foi relatada por 21,05% dos participantes, pode ser multifatorial, podendo estar envolvidos o sistema proprioceptivo, o sistema visual e o aparelho vestibular propriamente dito¹⁴.

A disfunção vesical foi um sintoma pouco frequente, com 21,05% queixando-se dessa manifestação. Esse é um sintoma de grande impacto no convívio social, profissional, familiar. Tal resultado pode ser consequência do reduzido tamanho da amostra¹³.

Os sintomas depressivos são influenciados por uma série de fatores, como índice de massa corporal, número de comorbidades, fadiga e incapacidade¹⁵. No nosso estudo depressão foi um sintoma referido por 36,84% dos pacientes. É uma comorbidade que afeta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos, pois a esclerose múltipla afeta as habilidades físicas e aumenta a dependência¹⁶. Diante disso, Castro e Silva (2011) julgam ser fundamental a capacidade de comunicação entre os membros da família e o apoio que os mesmos podem oferecer ao paciente com EM, garantindo assim melhoria na qualidade de vida dos mesmos¹⁷.

O fenômeno de Uhthoff consiste no reaparecimento de sintomas, semelhantes aos surtos que o paciente já apresentou, durante a elevação da temperatura corporal, seja ela causada por situações estressantes ou por condições climáticas, dentre outras razões. Considerando que as atividades físicas podem causar a elevação da temperatura corporal, mas também são essenciais para saúde dos pacientes com EM, sugerem-se algumas medidas profiláticas a esse fenômeno dentre elas estão realizar o pré-resfriamento das extremidades inferiores antes dos exercícios, outra opção é praticá-los de manhã cedo ou tarde da noite que são horários mais frios. No presente estudo foram observados 15,79% pacientes com esse fenômeno, resultado abaixo do esperado, já que a região amazônica, localizada na região norte – onde está situada a pesquisa – por ter um clima tropical, que é caracterizado pelas elevadas temperaturas, é favorável ao aparecimento do fenômeno¹⁸.

A fadiga é, geralmente, um dos primeiros sintomas a serem informados pelos pacientes com esclerose múltipla, bem como um dos que mais prejudicam a qualidade de vida¹⁹. Kroencke et al. sugeriram que a fadiga e a depressão estavam altamente correlacionadas e que o humor deprimido e a deficiência eram preditores significativos de fadiga em pacientes com esclerose múltipla¹⁹. Em nosso estudo ela foi relatada por 3 pacientes, correspondendo a 15,79% o que está em desacordo com alguns autores que observaram o sintoma na maioria dos pesquisados²⁰.

Sobre os achados motores, observou-se que hemiparesia ou paraparesia estão presentes na maioria dos 19 integrantes do estudo. Isso está de acordo com a maioria dos estudos, especialmente naqueles onde há indivíduos com maior escores de EDSS. Atribui-se esse fenômeno ao fato da via piramidal ser extensa e ricamente mielinizada, passível de ser acometida por lesões em várias regiões do sistema nervoso central²¹.

Para avaliar a progressão específica da doença e o grau de incapacidade, utiliza-se a escala Expanded

Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke, com um escore de 0 a 10²². EDSS é uma ferramenta internacionalmente aceita e amplamente utilizada para fornecer uma avaliação objetiva dos níveis de incapacidade de pacientes com EM. Quanto maior o escore, pior o estado de incapacidade e variam entre 0 e 7 comparando o escore inicial com o escore final²². O EDSS médio final dos nossos pacientes foi menor que o EDSS inicial, mas não houve diferença estatisticamente significativa. Observou-se melhora do escore em 47,4% dos pacientes e aqueles que pioraram corresponderam a um paciente que recusou tratamento e outro com a forma primariamente progressiva da doença. Esses dados estão em consonância com o estudo de Manaus, embora naquele estudo tenham usado uma escala diferente que foi a Medida de Independência Funcional (MIF), cuja pontuação total varia de 18 a 126 e, quanto menor a pontuação, mais dependente é o paciente²³.

Atenta-se para o fato do EDSS ser um valor passível de apresentar variações e erros inter-observador e mesmo intra-observador, por se basear em dados não totalmente objetivos e mensuráveis²².

De acordo com os dados apurados nesta pesquisa a grande maioria dos pacientes apresentaram lesões múltiplas na ressonância magnética (RM). A RM é atualmente um dos principais métodos para o diagnóstico de EM, demonstrando precocemente a presença de disseminação do processo desmielinizante no tempo e no espaço. Porém, como não é um exame conclusivo para a determinação de um diagnóstico preciso em relação à esclerose múltipla, pode exigir outros exames²⁴. Com o intuito de melhorar a possibilidade diagnóstica, sugere-se associação dos achados da RM com a avaliação do líquido (que apresenta sensibilidade variando de 69% a 91% e especificidade, de 59% a 94%). Essa combinação aumenta a sensibilidade para 56% a 100% e especificidade entre 53% e 96%²⁵.

A análise do LCR de nossos pacientes revelou que 84% apresentavam bandas oligoclonais, 15,8% tinham tanto pleocitose quanto hiperproteinorraquia. Esses dados são similares aos de outros autores que obtiveram pleocitose (>4 células p/ mm³) em 15% (13/86), hiperproteinorraquia (proteína >40mg/dl) em 20% (17/86) e presença de banda oligoclonal no LCR em 85% (46/54) dos participantes²⁶.

A maioria dos pacientes do nosso estudo estava em uso de interferon (47,37%), semelhante a outros autores. Neto (2020), em seu estudo obteve que dos 20 membros integrantes da pesquisa, a maioria (31,25 %), estava em uso deste fármaco. Isso se deve provavelmente à recomendação do Ministério da Saúde do Brasil para seu uso em pacientes recém-diagnosticados²⁷. A boa adesão ao interferon pode diminuir a frequência e a gravidade dos surtos de EM e reduz a atividade da doença na RM encefálica, além de alterar a progressão da incapacidade neurológica nas formas surto-remissivas²⁸. Esta forma clínica por sua vez, é a mais frequente neste estudo, coincidindo com outras revisões²⁹.

O tempo de seguimento pós diagnóstico foi semelhante ao trabalho de Machado e Scheffer em que 50% dos pacientes apresentavam tempo de vida maior que 5 anos, mostrando que a maioria é formada por pacientes de diagnóstico recente³⁰.

Com relação à parestesia, Razazian et al. (2016) mostraram que a atividade física regular (ioga e exercícios aquáticos) pode reduzir a parestesia, do mesmo modo que influencia indiretamente na depressão devido aumentar a liberação de endorfinas, portanto sendo uma recomendação de tratamento adjuvante para os pacientes diagnosticados com EM³¹.

CONCLUSÃO

O estudo de uma amostra de pacientes com esclerose múltipla no interior da Amazônia revelou aspectos bem semelhantes aos encontrados em pesquisas sobre o tema em regiões brasileiras diversas, inclusive naquela anteriormente realizada em Manaus, uma cidade com características climáticas e geográficas muito parecidas.

REFERÊNCIAS

1. Sacramento TdO, Nascimento RJM, Lemaire DC, Bendicho TF. Associação entre esclerose múltipla e alelos hla-drb1* em uma população miscigenada de Salvador, Ba, Brasil. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2018;17(1):9-15.
2. Brito GC, Oliveira LJ, Ferreira LB, et al. Tratamento farmacológico da esclerose múltipla: uma revisão atualizada. *Acta méd(Porto Alegre)*. 2018; 39(1): 409-418.
3. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria SAS/SCTIE/MS nº 10 de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. *Diário Oficial da União Brasil* 2018. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/9579435/do1-2018-04-09-portaria-conjunta-n-10-de-2-de-abril-de-2018-9579431
4. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite FBVdM, et al. O líquido cefalorraquidiano na esclerose múltipla: muito além das bandas. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15(1):100-104.
5. Frago Y, Elso F, Carrá A. Differential diagnosis of multiple sclerosis in Latin America. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*. 2017;3(3):2055217317714279.
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:209-220.
7. Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D. *Patologia: bases clinicopatológicas da medicina* 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
8. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Diretoria de Pesquisas. Os indígenas no Censo Demográfico 2010 primeiras considerações com base no quesito cor ou raça. Rio de Janeiro 2012.
9. Ribeiro TAGJ, Duarte AL, Silva DJ, et al. Epidemiologia da esclerose múltipla na cidade de Goiânia no ano de 2015. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2019; 77(5): 352-356
10. Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2006; 64(3b):727-730
11. Baggio BF, Teles RA, Renosto A, Alvarenga LFC. Perfil epidemiológico de indivíduos com Esclerose Múltipla de uma associação de referência. *Revista Neurociências* 2011;19 (3):458-461.
12. Benedetti M, Piperno R, Simoncini L, et al. Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* 1999;5(5):363-368.
13. Servillo G, Renard D, Taieb G, et al. Bedside tested ocular motor disorders in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis international* 2014; 2014(2014): 732329.
14. Razazian N, Yavari Z, Farnia V, Azizi A, Kordavani L, Bahmani DS, et al. Os impactos do exercício na fadiga, depressão e parestesia em pacientes do sexo feminino com esclerose múltipla. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(5):796–803.
15. Baldivia RC, Lourenção AC. Exercícios de frenkel no tratamento da esclerose múltipla. *REUNI*. 2020; 11: 164-177
16. Boligo ASL. Manifestações neuro-oftalmológicas de esclerose múltipla. Trabalho Final do Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, 2017.
17. Silva EG, Castro PF. Percepção do paciente portador de esclerose múltipla sobre o diagnóstico e tratamento. *Mudanças. Psicologia da Saúde*. 2011;19(1-2):79-88.
18. Jain A, Rosso M, Santoro JD. Wilhelm Uhthoff and Uhthoff's phenomenon. *Mult Scler*. 2020; 26(13):1790-1796.
19. Kroenke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler*. 2000;6(2):131-136.
20. Jorge FF. Função corporal e a qualidade de vida de pessoas com diagnóstico de esclerose múltipla atendidas no ambulatório de esclerose múltipla do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Trabalho de conclusão e graduação de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.
21. Bragé ACRN, Rovedder PME, Rodrigues LP. Relação entre estado de incapacidade e força de músculos respiratórios na esclerose múltipla. *Revista Neurociências* 2020;28:1-21
22. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4(2):95– 103.
23. Souza LM, Oliveira ES, Carvalho NAS, Arêas GPT, Silva FZA. Epidemiological and functional profile of patients diagnosed with multiple sclerosis in Manaus, Amazonas. *Acta fisiátrica*. 2018; 25(4): 174-178
24. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. Depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2003;61(3):591-595.
25. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70(9):733-740.
26. Puccioni-Sohler M, Lavrado FP, Bastos RRG, Brandão CO, Papaiz-Alvarenga R. Multiple sclerosis: clinical and laboratorial correlation. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2001; 59:89-91.

27. Duarte LOF, Neto HA. Ministério da saúde secretaria de atenção à saúde secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos portaria conjunta nº 16, de 17 de novembro de 2020.
28. Fernandes CCP. Surto-Remissão: caracterização deste tipo específico de esclerose múltipla: Universidade da Beira Interior, 2009.
29. Bragé ACRN, Rovedder PME, Rodrigues LP. Relação entre estado de incapacidade e força de músculos respiratórios na esclerose múltipla. *Revista Neurociências* 2020;28:1-21
30. Machado, Ronise Dias, et al. "Esclerose Múltipla e Diferentes Escores da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS): funções executivas e qualidade de vida." *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*. 2017;11(2):55-68.
31. Razazian N, Yavari Z, Farnia V, et al. Os impactos do exercício na fadiga, depressão e parestesia em pacientes do sexo feminino com esclerose múltipla. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; 48(5):796–803.

Reflex cardioinhibitory syncope potentially related to SARS-CoV-2 infection: a case report

Síncope cardioinibitória reflexa potencialmente relacionada à infecção por SARS-CoV-2: um relato de caso

Maria Emilia C. Andraus^{1,2,3}, Gil F. Salles¹, Roberto P. Santos², Thalles C. Gomes⁴, Jhonata S. Silva⁴, Cesar F. Andraus^{3,5}, Arjune Sen⁶

ABSTRACT

Autonomic dysfunction related to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection is increasingly described in the literature. We report the case of a 30-year-old male with a background of asthma and migraine who experienced a second episode of SARS-CoV-2 infection characterized by mild respiratory symptoms. Twenty-four days after the symptom onset, he developed acute syncope. A tilt test revealed a neuromediated cardioinhibitory response with asystole (Vasovagal Syncope International Study – VASIS type 2B). The temporal association between SARS-CoV-2 infection and syncope seems to indicate a probable causal relationship, which requires corroboration by future studies.

Keywords: autonomic dysfunction, cardioinhibitory syncope, COVID-19, post-Covid syndrome, SARS-CoV-2, vasovagal syncope.

RESUMO

Disfunção autonômica relacionada à infecção por coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) vem sendo cada vez mais descrita na literatura. Relatamos o caso de um homem de 30 anos de idade, com histórico de asma e enxaqueca, que apresentou um segundo episódio de infecção por SARS-CoV-2 caracterizado por sintomas respiratórios leves. Vinte e quatro dias após o início dos sintomas, desenvolveu um quadro agudo de síncope. Um teste de inclinação revelou uma resposta cardioinibitória neuromediada com assistolia (Vasovagal Syncope International Study – VASIS tipo 2B). A associação temporal entre infecção por SARS-CoV-2 e síncope parece indicar uma provável relação causal, a qual requer corroboração por estudos futuros.

Palavras-Chave: disfunção autonômica, síncope cardioinibitória, COVID-19, síndrome pós-Covid, SARS-CoV-2, síncope vasovagal.

¹Internal Medicine Department, School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Neurology Service, Clementino Fraga Filho University Hospital, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³Fuzzy Logic Laboratory (LabFuzzy), Coordination of Post-Graduate Engineering Programs (COPPE/UFRJ), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁴Scientific Initiation Program (PINC), Internal Medicine Department, School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁵Deolindo Couto Institute of Neurology, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁶Oxford Epilepsy Research Group, NIHR Biomedical Research Centre, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK

Corresponding author: Prof. Maria Emilia C. Andraus. Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Rodolpho Paulo Rocco 255, 11º andar, Bloco F, Sala 05, 21941-617, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

E-mail: cosenzaandraus@ufrj.br

Conflict of interest: None

Funding: None

INTRODUCTION

Syncope is a sudden and transient clinical manifestation, characterized by complete loss of consciousness and postural tone with rapid and spontaneous recovery, secondary to global and transient cerebral hypoperfusion¹. Syncope represents around 3-5% of cases seen in emergency departments, of which 40% result in hospitalization².

Vasovagal syncope is the most common cause of syncope, in which the cardioinhibitory component is marked and can be severe enough to produce asystole^{1,2}. According to the modified Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Classification³, cardioinhibitory syncope is classified into four types:

- Type I or mixed: bradycardia occurs at the time of syncope, but to not less than 40 beats per minute, or the heart rate is less than 40 beats per minute for less than 10 seconds with or without asystole of fewer than three seconds and arterial hypotension occurs before the bradycardia
- Type 2A: bradycardia of fewer than 40 beats per minute occurs without asystole of more than three seconds, and arterial hypotension occurs before the bradycardia
- Type 2B: cardioinhibition occurs with asystole for more than three seconds, and bradycardia coincides with, or precedes arterial hypotension
- Type 3: a vasodepressor response occurs, and the heart rate does not fall by more than 10% from its peak at the time of syncope

Vasovagal syncope results from a reflex leading to hypotension and bradycardia, triggered by being in one position, especially standing, for a prolonged period or exposure to emotional stress, pain or medical procedures¹. This cardioinhibitory syncope relates to excessive bradycardia or asystole owing to a parasympathetic response^{1,2}. Typically, such syncope is associated with a prodrome of sweating, feeling hot and pallor, with some fatigue after the event. Some patients require an effective treatment, such as implantation of a cardiac pacemaker, especially when they experience recurrent episodes of syncope with prolonged spontaneous cardiac pauses¹. Nonetheless, given its benign nature and frequent spontaneous remissions, non-pharmacological conservative measures are usually sufficient^{1,2,4}.

Recent studies have increasingly described autonomic dysfunction related to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV2) infection^{5,6,7}. Possible mechanisms involved would be a direct action of the virus on autonomic pathways or by immune-mediated mechanisms during or after infection^{7,8}.

CASE REPORT

This case report was submitted and approved by the Research Ethics Committee of the Deolindo Couto

Institute of Neurology of the Federal University of Rio de Janeiro under the number 5.844.687.

We present the case of a 30-year-old male with a history of bronchial asthma and migraine. There was no background of syncope and no risk factors for epilepsy were identified. He was taking long-term formoterol fumarate and salbutamol sulfate.

The patient reported two previous episodes of SARS-CoV-2 infection, confirmed by polymerase chain reaction (PCR) from nasal swab samples. During his first bout of COVID-19, in December 2020, he presented with mild respiratory symptoms and hyposmia. He had already received two doses of the anti-COVID-19 vaccine when he contracted COVID-19 once more in January 2022, experiencing mild respiratory symptoms over about five days. Nineteen days after the resolution of the symptoms from this second episode, he presented a sudden 'fainting' and was referred to a neurologist.

At the initial review, the patient reported that he had experienced a sudden episode of discomfort in the sternal region and a sensation of 'strong pulsation' in the oropharynx, with generalized weakness. A family member, who is a health professional, explained that at the time of the event the patient had a blood pressure of 70/40 mmHg and a heart rate measured by pulse oximeter of 40 beats per minute. The event evolved with loss of consciousness, pallor, sweating and initially cephalic muscle jerks that were generalized, with a total duration of five minutes. The patient regained consciousness about ten seconds later, with a sensation of the need to open his bowels. There was no urinary and/or fecal sphincter incontinence.

The patient underwent cardiological and neurological outpatient investigation, with the main diagnostic hypothesis being vasovagal syncope leading to an anoxic seizure. Laboratory blood tests, electrocardiogram, two-dimensional transthoracic echocardiograms, carotid and vertebral arteries duplex ultrasound, treadmill stress test, electroencephalogram and brain magnetic resonance imaging were all normal. A 24-hour Holter electrocardiogram recorded a period of sinus bradycardia (44 beats per minute) without associated symptoms. We performed a tilt test with non-invasive blood pressure monitoring in a room with a stable temperature of around 20°C. The patient was kept in a supine position at 0° for 10 minutes, followed by an inclination of the table at 70° for a maximum period of 35 minutes. Isosorbide dinitrate was administered at a dose of 12.5mg sublingually at the 20th minute of tilt. The patient had a sudden and significant drop in blood pressure and heart rate (Figure 1), with an asystolic pause of 9.8 seconds (Figure 2) followed by syncope, with rapid recovery after being placed in the Trendelenburg position. The tilt test was therefore positive for the presence of neuromediated cardioinhibitory response with asystole (VASIS type 2B).

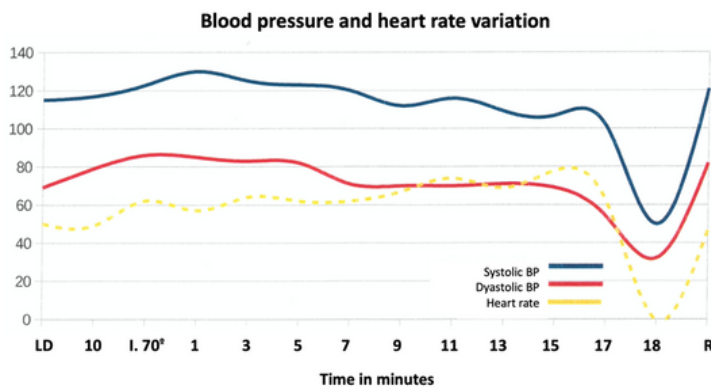


Figure 1. Values obtained for blood pressure in mmHg and heart rate in beats per minute during the tilt test. Eighteen minutes after 70degree head up tilt, there is a marked drop in blood pressure and asystole at the time of syncope.

Blue line represents the systolic blood pressure; red line represents the diastolic blood pressure; yellow dotted line represents heart rate.

BP – Blood pressure; LD – lying down; 1.70° – Inclination at 70°; R – Return.



Figure 2. Example electrocardiogram tracings during the tilt test: A – Basal sinus rhythm of 50 beats per minute; B – cardioinhibitory response with bradycardia (heart rate 38 beats per minute) which coincided with presyncope state; C – 9.8 second asystole which coincided with syncope; D – onset of recovery after the patient is placed in Trendelenburg position. Paper speed 25mm/s.

Currently, the patient is under outpatient clinical follow-up. No specific cardiovascular medication has been initiated. The patient remains well and, through adhering to conservative measures such as good hydration and standing slowly from the sitting posture, has not experienced any further syncopal episodes. There were also no reports of subsequent seizures.

DISCUSSION

An association between autonomic manifestations and SARS-CoV-2 infection has been increasingly reported^{5,6,7}. Manifestations related to autonomic dysfunction may occur during the acute phase of the disease and/or be part of a post-COVID-19 syndrome when symptoms extend beyond four weeks^{5,9}. Some authors hypothesize an anti-inflammatory cholinergic response as the genesis of this autonomic dysfunction, which consists of an increase in vagal tone in contrast to the sympathetic stimulus of inflammatory cytokines⁷. In addition, the COVID-19 virus can directly cause immune-mediated neurological syndromes^{7,8}.

This report presents a case of syncope secondary to neuromediated cardioinhibitory response with asystole temporally associated with SARS-CoV-2 infection. The syncopal episode occurred within four weeks of the onset of respiratory symptoms. The 24-hour Holter performed 45 days after testing positive for COVID-19, still showed sinus bradycardia. The tilt test, performed on the 55th day after infection, demonstrated cardioinhibitory syncope. This may indicate that the patient developed post-acute COVID-19 syndrome.

According to The Center for Disease Control (CDC), post-COVID conditions can be characterized by the persistence of health issues more than four weeks after SARS-CoV-2 infection¹⁰. The long-term duration of such manifestations, however, is still unclear, and symptoms may last for months, weeks or longer^{9,10}. Here, we consider that the temporal association with SARS-CoV-2 infection, and the absence of other etiological factors that

can better explain the clinical manifestations presented by the patient, favor the diagnosis of cardioinhibitory syncope related to SARS-CoV-2 infection.

Although autonomic dysfunction and SARS-CoV-2 infection has been reported both in the acute and chronic phases, as far as we know, there is only one previous report of cardioinhibitory reflex syncope associated with SARS-CoV-2 infection⁷. In that individual, syncope occurred during the acute phase of the disease and the asystolic periods were repetitive and severe requiring temporary transvenous pacemaker implantation. In our patient, the cardioinhibitory syncope occurred nearly three weeks after the acute COVID-19 symptoms, with an altered tilt test performed after four weeks. Taken together these data suggest that vasovagal reflex syncope may occur either in acute or post-acute COVID-19 syndromes. In both our case and the previous report, the reflex syncope was classified as VASIS type 2B by the tilt test, and there appeared to be a full cessation of the syncopal episodes.

CONCLUSION

This case report evidences a potential association between SARS-CoV-2 infection and the development of cardioinhibitory syncope. Although a causal relationship cannot be proved by this case report, we believe that highlighting this, hitherto rarely described phenomenon, should encourage clinicians to further consider COVID-19 as being contributory to syncope even once the acute infection has subsided. Future studies should prospectively follow people experiencing syncope in the post-acute phase of COVID-19 and try to better determine a mechanistic basis for the observed syncope.

REFERENCES

1. Shen, W. K., Sheldon, R. S., Benditt, D. G., Cohen, M. I., Forman, D. E., Goldberger, Z. D., Grubb, B. P., Hamdan, M. H., Krahm, A. D., Link, M. S., Olshansky, B., Raj, S. R., Sandhu, R. K., Sorajja, D., Sun, B. C., & Yancy, C. W. (2017). 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 136(5), e60–e122. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000499>
2. Garcia, A., Marquez, M. F., Fierro, E. F., Baez, J. J., Rockbrand, L. P., & Gomez-Flores, J. (2020). Cardioinhibitory syncope: from pathophysiology to treatment-should we think on cardioneuroablation? *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing*, 59(2), 441–461. <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00758-2>
3. Brignole, M., Menozzi, C., Del Rosso, A., Costa, S., Gaggioli, G., Bottoni, N., Bartoli, P., & Sutton, R. (2000). New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2(1), 66–76. <https://doi.org/10.1053/eupc.1999.0064>
4. Ballantyne, B. A., Letourneau-Shesaf, S., & Raj, S. R. (2021). Management of vasovagal syncope. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 236, 102904. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102904>
5. Bisaccia, G., Ricci, F., Recce, V., Serio, A., Iannetti, G., Chahal, A. A., Ståhlberg, M., Khanji, M. Y., Fedorowski, A., & Gallina, S. (2021). Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know?. *Journal of cardiovascular development and disease*, 8(11), 156. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110156>
6. Shouman, K., Vanichkachorn, G., Cheshire, W. P., Suarez, M. D., Shelly, S., Lamotte, G. J., Sandroni, P., Benarroch, E. E., Berini, S. E., Cutsforth-Gregory, J. K., Coon, E. A., Mauermann, M. L., Low, P. A., & Singer, W. (2021). Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 31(3), 385–394. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00803-8>
7. Beil, J., Gatti, A., Leonhard, B., & Schroer, H. (2022). A case report of severe cardioinhibitory reflex syncope associated with coronavirus disease 2019. *European heart journal. Case reports*, 6(1), ytab524. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab524>
8. Carod-Artal F. J. (2021). Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. Revista de neurología*, 72(11), 384–396. <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>
9. Chippa, V., Aleem, A., & Anjum, F. (2022). Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
10. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html> [date accessed: 20 December 2022]

Homage to Paula Coutinho – a pioneer in Portuguese and worldwide neurogenetics

Homenagem a Paula Coutinho – uma pioneira da neurogenética portuguesa e mundial

Marleide da Mota Gomes¹, Marcia Waddington Cruz²

SUMMARY

This is a tribute to an outstanding Portuguese neurologist and researcher, Paula Coutinho (1941-2022), who specialized in the care and study of people with familial amyloidotic polyneuropathy and Machado-Joseph disease which she helped define. As a result, she collaborated with the inauguration of the Centro de Estudos de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) founded in 1984 at the University Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro. Since then, we admire her commitment to science and patients.

Keywords: Genetics; Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related; Machado-Joseph Disease; Portugal

RESUMO

Esta é uma homenagem a uma notável neurologista e pesquisadora portuguesa, Paula Coutinho (1941-2022), que se especializou no cuidado e estudo de pessoas com polineuropatia amiloidótica familiar e doença Machado-Joseph, que ela ajudou a definir. Como resultado, colaborou com a inauguração do Centro de Estudos de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) fundado em 1984 no Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Desde então, admiramos o seu compromisso com a ciência e os pacientes.

Palavras-chave: Genética; Amiloidose Hereditária Relacionada à Transtirretina; Doença de Machado-Joseph; Portugal

¹Instituto de Neurologia Deolindo Couto; Faculdade de Medicina. Founder and first coordinator of Centro de Estudos de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. <https://orcid.org/0000-0001-8889-2573>.

²Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Coordinator and main researcher of Centro de Estudos de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. <https://orcid.org/0000-0003-4853-2236>.

Corresponding author: Marleide da Mota Gomes, **E-mail:** mmotagomes@acd.ufrj.br. Instituto de Neurologia UFRJ, Av. Venceslau Brás, 95 - Botafogo, Rio de Janeiro - RJ, 22290-140

Funding statement: The authors did not receive funding for this work.

Declaration of author competing interests: The authors declare no competing interests.

INTRODUCTION

Paula Mourão do Amaral Coutinho (August 10, 1941 – June 11, 2022)⁸, figure 1, translates several personality traits of the Portuguese people: the pioneering spirit extols in "Os Lusíadas" by Luís de Camões when referring to "Por mares nunca dantes navegados" - "By seas never sailed before", about the Discoveries and the strength of the Great Navigators; the way to be reserved, polite and kind. Thus, from the Náutica Escola de Sagres, these navigators piloted their ships with dexterity and good use of instruments to locate and follow their course, and nowadays the Portuguese Paula Coutinho, to carry out her plan, knew and deeply loved her mission.

Paula Coutinho devoted herself above all to the practice and teaching of neurology, neurogenetics and neuroepidemiology and, mainly, to the study of people with familial amyloid polyneuropathy / Transthyretin amyloid polyneuropathy (ATTR-PN) and Machado-Joseph Disease (MJD) / spinocerebellar ataxia 3 (SCA3), and their clinical, neuropathological and epidemiological characterization.



Figure 1. Paula Coutinho (1941-2022). Adapted from <http://avozdecambra.pt/?p=5969>.

CAREER AND POSITIONS

Paula Coutinho worked at the Neurology Service of the Hospital Geral de Santo António, Porto/Pt, since August 1966, as a grantee from the Calouste Gulbenkian Foundation, in the application of immunofluorescence to familial amyloidotic polyneuropathy. She was also an intern, general intern, "complementary intern", specialist, assistant, and head of clinic and service at this Hospital (1967-1998)^{5,8}.

In between, she was an assistant in neuropathology at the Institute of Pathology at the University of Geneva (1971-1972) and in neurology at the Cantonal Hospital of Geneva (1973-1974)^{5,8}.

She was also a clinical consultant at the Center for the Study of Paramyloidosis, Porto (1975-1992), besides being an invited professor of neurology at the Abel Salazar Institute of Biomedical Sciences (1979-1998)^{5,8}.

Subsequently, she founded the Neurology Service of the new Hospital of São Sebastião, Santa Maria da Feira, in 1999⁸.

At the University of Porto, she was also part of the research team from the beginning (1992) of the Unidade de investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas, which would later be installed at the Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), now part of the Instituto de Investigação e Inovação em Saúde. She was also a member of the clinical team at the Centro de Genética Preditiva e Preventiva, IBMC^{5,8}.

DISEASES MAINLY STUDIED

Regarding the ATTR-PN, Mário Corino da Costa Andrade (June 10, 1906-June 16, 2005) pioneered its description in a group of Portuguese families, as published in 1952. Many others with similar manifestations have been reported worldwide, and in the wake of the great master, the remarkable Paula Coutinho emerged. As for the profile of this disease, it is due to a dominant mutation (V30M) in the TTR gene and amyloid deposits in the extracellular matrix of different tissues that is expressed in adulthood mainly by progressive sensorimotor polyneuropathy and autonomic neuropathy with cardiomyopathy and gastrointestinal symptoms⁴. It is also remarkable that the disease is classically classified into three stages what is known as the Coutinho stages of ATTR-FAP (1980).

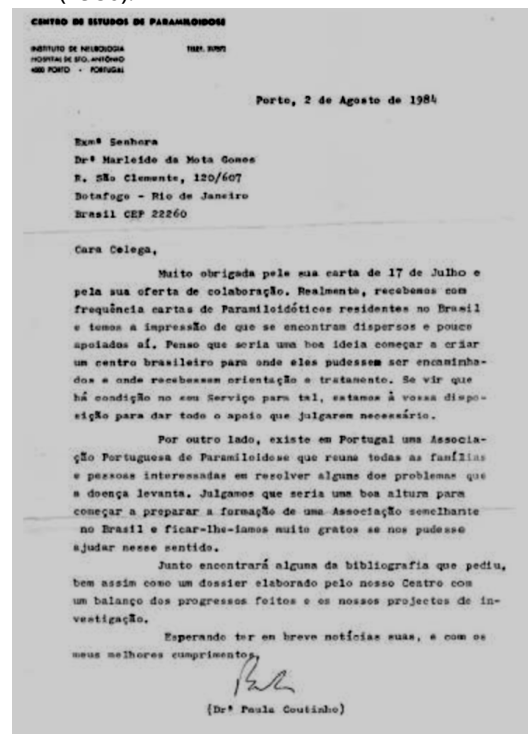


Figure 2. Initial contact letter for the creation of a Brazilian research and patient care Center in a University Hospital for those with Corino Andrade's Familial Amyloid Polyneuropathy.

Paula Coutinho's partnership with Corino Andrade, who officially retired in 1976, lasted because in 1975 the Portuguese health authorities asked him to investigate a new disease, and Paula Coutinho accompanied him to the Azores for this purpose. This enterprise resulted in the 1978 account of the clinical features of all identified patients, having recognized the continuing clinical expression of this disorder and proposition that the Machado, Thomas and Joseph families had the same genetic condition. Paula Coutinho summarized in her doctoral thesis on MJD her participation in the individualization of this disease by saying that "I witnessed the first steps of exploration of Machado-Joseph disease, I collaborated in its clinical definition, genetic and pathological, I helped name it, accompanied its identification in other parts of the world, participated in the first attempts to establish it as a distinct nosological entity."². In sum, MJD is the most common subtype of autosomal dominant cerebellar ataxia type 1. It was first described in Azorean descendants, and also recognized in Brazil, mainly in its South region. It has been associated with a mutation of the MJD1 gene on chromosome 14, and its clinical features include progressive ataxia, dysarthria, postural instability, nystagmus, eyelid retraction, and facial fasciculations. Paula Coutinho described in her thesis (1992) the phenotype and evolution of three major subphenotypes called by her, types 1, 2 and 3³. Regarding the landmark of the study of MJD and her thesis, "Machado-Joseph Disease: tentative definition", she won the first edition of the Bial Prize (1993).

Furthermore, the importance of her participation in the systematic, population-based Portuguese screening of hereditary ataxias and spastic paraparesis, for more than 12 years, should be highlighted. This was unfolded in the clinical and genetic identification of several new forms of recessive (AOA1, AOA2, AOA4) and dominant ataxias (SCA37), as well as several new loci and genes for spastic paraplegias^{2,3,8}.

Paula Coutinho, in addition to studying these patients, contributed substantially to improving their well-being, the driving force of the opening, in 1984, of a Brazilian center dedicated to the care and research of patients with ATTR-PN (see figure 2), denominated by MMG of Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello (Antonio Rodrigues de Mello Paramyloidosis Study Center) in homage to the neurologist who coined the internationally known term of Corino Andrade's familial amyloidotic polyneuropathy. By April 1985, CEPARM had registered six patients and another 24 were referred by the Portuguese Center for Paramyloidosis. Among the first patients was the princeps case, Mr Antonio, from another hospital where MMG also worked, who promoted her initial connection with the Portuguese Center for Paramyloidosis and Paula Coutinho. In the year following the organization of this Center, MMG went on to do a master's degree at MacMaster University-Ca and then

worked at the Ministry of Health-Brasília-Br, being replaced in the coordination of CEPARM for a short period by Charles André, MD, PhD, and soon after the final coordination fell to MWC. Many more patients have been treated over the nearly four decades of CEPARM's existence, predominantly under the guidance of MWC, most from the Southeast-Br region, and several have received cutting-edge therapies in international clinical trials. It should be noted that the vast majority of early CEPARM patients came from Rio de Janeiro, which indicates the predominance of Portuguese immigration from the Iberian Peninsula, from Póvoa do Varzim to this State. On the contrary, in the south of Brazil, especially in Santa Catarina, the patients registered by other Brazilian authors are predominantly those with MJD, also of Portuguese origin, but Azorean, likewise studied by researchers Corino Andrade and Paula Coutinho⁴.

More recently, a study with the participation of MWC estimates that there are around 5,000 people with ATTR-PN in Brazil, considering that Portuguese descendants in this country are more numerous than those in the country of origin, endemic for ATTR-PN. Thus, the clinical-epidemiological work of Paula Coutinho was extremely important in highlighting the relevance of this disease from a human-medical-scientific point of view also in Brazil⁷. Reference should be made to the continuity of the work of Paula Coutinho by Teresa Coelho of the Portuguese Paramyloidosis Center who head the study "Paramyloidosis in Portugal and the world: from a fatal disease to chronic disease with preserved quality of life", winner of Bial Prize for Clinical Medicine (2020). This leader has encouraged the work of MWC at CEPARM⁶.

THE BACKSTAGE AND CLOSING

A few years after the CEPARM inauguration, MMG and MWC had the opportunity to personally meet the Pioneer at the 14th Brazilian Congress of Neurology, in Rio de Janeiro, held from September 22 to 27, 1990, under the direction of Sergio Novis, also head of Neurology Service of the University Hospital where the CEPARM transdisciplinary team worked. Later, in 1992, MMG visited Paula Coutinho at the General Hospital of Santo António, Porto/PT, in the Neurology Service. At that time, there was a meeting in a restaurant with a panoramic view of the Douro River, when the great Portuguese spoke about the history of traditional local dishes.

Paula Coutinho was cultured, sensitive and humble, having a friendly relationship with Brazilian neurologists such as those who study paramyloidosis and admire the Portuguese saga, and she also appreciated the poems of Manuel Bandeira, the preferred author of everyday and melancholic themes, having she ordered this bard's books from MMG.

For the past five years, Paula Coutinho has lived in a nursing home, and regretfully, the respected and kind person passed away on June 11, 2022, at the age of

79, in the city of Porto, Portugal. However, her legacy and example are indelible in the history of neurology, and she too will be remembered fondly by those with whom she came in contact.

REFERENCES

1. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, Barbot C, Guimarães J, Alonso I, Silveira I, Sequeiros J, Marques Neves J, Serrano P, Silva MC. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):746-755.
2. Coutinho, Maria Paula Mourão do Amaral. Doença de Machado-Joseph: Tentativa de definição. Dissertação de Doutoramento em Medicina Interna apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto. Reitoria, 1992. From: <http://hdl.handle.net/10216/10229>. Obtained in: December 14, 2022.
3. Garcia BCM, Germiniani FMB, Marques P, Sequeiros J, Teive HAG. Paula Coutinho's outstanding contribution to the definition of Machado-Joseph disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(10):748-750.
4. Gomes M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. *Rev Bras Neurol*. 2011;47(2):7-21.
5. Notícias. Universidade do Porto. Morreu Paula Coutinho, pioneira da neurogenética em Portugal. From: <https://noticias.up.pt/morreu-paula-coutinho-pioneira-da-neurogenetica-em-portugal/>. Obtained in: December 14, 2022.
6. Prémio BIAL de Medicina Clínica 2020. "A Paramiloidose em Portugal e no mundo: de doença fatal a doença crónica com qualidade de vida preservada". From: <https://www.tsfp.pt/futuro/premio-bial-distingue-trabalho-sobre-a-paramiloidose-em-portugal-e-no-mundo-13624255.html>. Obtained in: December 14, 2022.
7. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, Stewart M, Fallet S, Amass L. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):829-837.
8. Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento. DOUTORA PAULA COUTINHO (10 de agosto de 1941 – 11 de junho de 2022): Neurologista, professora, pioneira da neurogenética. From: <https://spdmov.org/doutora-paula-coutinho/#>. Obtained in: December 14, 2022.

Binswanger and the carotid sinus

Binswanger e o seio carotídeo

Elias Engelhardt¹[<https://orcid.org/0000-0003-4168-1992>]

ABSTRACT

The 'carotid sinus' is an arterial dilatation placed usually at the beginning of the internal carotid artery. The medial wall of this dilatation appears modified, with a reduction of the media, and an increase of the adventitia, besides containing nervous terminations, forming thus a sensorial structure. This dilatation was possibly first observed by John Bell (1808), and clearly described and named by Cruveilhier (1834). However, many authors credited the initial finding to Burns (1811), followed by a number of researchers, as Luschka (1862), Manson (1866), Meyer (1876), Schäfer (1878), most with a view related to aneurysm formation, but some seeing the formation as a normal trait. Finally, Binswanger (1879) reaffirmed that the dilatation meant a normal feature of the region, based on his own observations, and on the opinion of some forerunners. Besides, he was the first to classify this dilatation regarding the variability of its localization. The thinning of this region was initially identified by Meyer (1876) and detailed by Binswanger (1879), at bare eye visual inspection and on microscopic examination, observing there an important reduction of the width of the tunica media. Despite Meyer's effort, and mostly Binswanger's, the microscopic findings are incipient, what can be explained by the limitations of the histological techniques at the time. However, there is no doubt that Binswanger and his forerunners provided important information for the upcoming research, comprising the structure, innervation, and function of this formation.

Keywords: internal carotid artery, carotid sinus, sinus wall, gross structure, microscopic structure

RESUMO

O 'seio carotídeo' é uma dilatação arterial situada geralmente no início da artéria carótida interna. A parede medial dessa dilatação apresenta-se modificada, com redução da média e aumento da adventícia, além de conter terminações nervosas, constituindo assim uma estrutura sensorial. Essa dilatação foi possivelmente observada primeiro por John Bell (1808) e claramente descrita e denominada por Cruveilhier (1834). Entretanto, muitos autores creditam o achado inicial a Burns (1811), seguido por numerosos pesquisadores, como Luschka (1862), Manson (1866), Meyer (1876), Schäfer (1878), a maioria com olhar relacionada à formação de aneurisma, mas alguns vendo a formação como uma característica normal. Finalmente, Binswanger (1879) reafirmou que a dilatação representava um aspecto normal da região, baseado em observações próprias e na opinião de alguns de seus antecessores. Além disso, foi o primeiro a classificar essa dilatação quanto a variabilidade de sua localização. O adelgaçamento dessa região foi identificado inicialmente por Meyer (1876) e detalhado por Binswanger (1879), à inspeção visual a olho nu e ao exame microscópico, observando lá uma importante redução da espessura da túnica média. Apesar do esforço de Meyer e sobretudo de Binswanger, os achados microscópicos são incipientes, o que pode ser explicado pelas limitações das técnicas histológicas daquele tempo. Todavia, não há dúvida que Binswanger e seus precursores proveram importante informação para as pesquisas que se sucederam, compreendendo a estrutura, inervação e função dessa formação.

Palavras-chave: artéria carótida interna, seio carotídeo, parede sinusal, estrutura macroscópica, estrutura microscópica

¹Instituto de Neurologia Deolindo Couto and Instituto de Psiquiatria, Universidade 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 bulb' or 'carotid sinus' (*sinus caroticus*) is a somewhat dilated segment localized, more frequently, at the proximal part of the 'internal carotid artery'. The sinus is usually fusiform or triangular in shape but bulges more on its dorsolateral aspect. This region is supplied by a rich innervation originated from several sources, and functions as a baroreceptor.^{1,2,3,4}

There are variations regarding the seat of the carotid sinus (bulb) region. The commonest site of the sinus is the origin of the 'internal carotid artery' (74.3%), being also found in the distal part of the 'common carotid artery' (17.1%), at the bifurcation involving the distal 'common carotid artery' and origins of its primary branches (7.32%), and at the origin of the 'external carotid artery' (1.22%). In individual cases, the sinus was located at the origin of the 'internal carotid artery' (97.6%) on at least one side. The sites of the sinus may be also asymmetrical (34.1%).⁵

The 'carotid sinus' region has a differentiated microstructure in relation to other segments of the carotid artery. The 'common carotid artery' is of an elastic conducting type, with a thick tunica media containing many elastic laminae running roughly parallel with one another, tightly packed smooth muscle fibres, and few small elastic and collagen fibres. The sinus region, in contrast, presents an abrupt and marked thinning of the media, restricted to the medial wall of the vessel, meaning, the side facing the angle of the bifurcation, where the 'carotid body' lays. The tunica media contains a number of elastic fibre layers, and alternating (single) smooth muscle layers, with a predominant circumferential arrangement with respect to the long axis of the artery, constituting the 'elastic segment'. Distally to the 'carotid sinus' the media of the internal carotid artery recovers its typical structure. The tunica adventitia of the sinus is much thicker than that of the adjacent arterial segments, the inner zone containing mainly collagen fibres which appear as separate lamellae interspersed with a few irregular elastic fibres, many cells, and smooth muscle, most arranged circumferentially, and nerve fibres, while the outermost zone contains numerous thick elastic fibres with a defined arrangement into regularly spaced layers, with numerous interstices through which collagen fibres pass, besides vasa vasorum. The tunica intima at the medial wall of the 'internal carotid artery' facing the bifurcation angle is formed by an endothelial lining and an underlying basement membrane, and appears normal according to most authors.^{2,4,6,7,8,9,10,11,12,13}

HISTORICAL PERSPECTIVE

The carotid system is being studied since antiquity, and the carotid artery and its bifurcation were described, initially by Galenus, in animals,^{14,15} and much later, in humans, by Vesalius.¹⁶ However, the dilated sinus region was apparently identified, for the first time, by the

brothers Bell, John Bell (1763-1820) and Charles Bell (1774-1842), Scottish surgeons, and anatomists, who described and depicted the arterial system. Regarding the carotid anatomy, John described in volume II of his "The Anatomy and Physiology of the Human Body" (1808): "The internal carotid artery leaves the external carotid at the angle of the jaw: it is so inclined to contortions, that at this point it even bulges...". Charles depicted this region in his 'Engravings of the Arteries' (Plate V) (1824) a right-sided view of a dissected head and neck displaying the 'common carotid artery' and its bifurcation, showing a possible fusiform bulge of the beginning of the 'internal carotid artery'.^{17,18}

However, many authors credit to Allan Burns (1781-1813), Scottish surgeon and anatomist, the initial description of a slight bulbous dilatation found at the beginning of the 'internal carotid artery', at its origin from the common carotid, first regarded as an aneurysmatic formation, in his book "Observations on the surgical anatomy of the head and neck" (1811) as follows: "The carotid artery becomes frequently cartilaginous [atheromatous], or earthy matter is deposited in its structure. This weakens the artery, and paves the way for rupture of the internal coat and 'tissu arteriel', followed by dilatation of the membranous coat and external covering. It lays the foundation of aneurism, which is generally seated at the bifurcation of the carotid. I have repeatedly, in the dead subject, met with a dilatation of the common carotid and root of the internal carotid, forming a cyst nearly as large as a filbert nut; and I have twice felt a similar state of the vessel in the living body. In some of the former cases, the texture of the artery was altered, but in most of them the dilatation had taken place, independently of any organic disease of the coats. In the two instances in which the artery was enlarged in the living subject, the patients experienced no inconvenience, nor for some months, during which I had an opportunity of seeing them, did the dilatation seem to advance".^{19,20,21}

Later, Jean Cruveilhier (1791-1874), French anatomist and pathologist, who provided a detailed description of the carotid arteries, remarks in his book "Descriptive Anatomy" (*Anatomie Descriptive*) (1834): "The site of this bifurcation is furthermore remarkable by a kind of bulb (ampulla) or bulge presented by the common carotid" (*Le lieu de cette bifurcation est encore remarquable par une sorte d'ampoule ou de renflement que présente le carotid primitive*).²² Thus, he described in a clear way a dilated segment of the carotid artery, illustrated only later (1867) - the dissected specimen, a right-sided view of the bifurcation of the common carotid artery, shows, what was described as the 'ampulla' [bulb] of the common carotid artery, and although in an indistinct way, a slight fusiform dilatation of the beginning of the internal carotid artery is shown.^{22,23}

Next, came Hubert von Luschka (1820-1875), German anatomist, who 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) (1862), describes the 'internal carotid artery' and comments about its calibre, as follows: "... The thickness in adult humans, however, is usually not uniform over the entire course, but the artery usually has a slight spindle-shaped widening at the beginning... This dilation, to some extent [is] representative of the normal prototype of a fusiform aneurysm..." (...*Die dicke ist jedoch beim erwachsenen Menschen in der Regel nicht im ganzen Verlauf gleichförmig, sondern es besitzt die Ader an ihren Anfang gewöhnlich eine leichte spindelförmige Aufbreitung... Diese, gewissermaßen den normalen Prototyp eines Aneurysma fusiforme repräsentierende...*).²⁴

Luschka was followed by Patrick Manson (1844-1922), Scottish physician, who performed post-mortem examination of mentally sick and other kind of cases (n=17), and dissecting the large arteries of the neck, found what he called a "...a peculiar dilatation of the 'internal carotid artery'...invariably involved the first part of the vessel, the remaining portion of the artery being of normal appearance...In some cases the shape of this small aneurysm...I do not regard this lesion as confined to the insane...". He published his observations as "Peculiar affection of the internal carotid artery in connexion with disease of the brain" (1866).²⁵

This period of research on the theme was closed by Meyer, of the Provincial Institute and Psychiatric Clinic in Goettingen, and Binswanger, who joined the institution, both working together for a time.²⁶ Both, as well as Schäfer, performed microscopic examination of the region.

Ludwig Meyer (1827-1900), German psychiatrist, studied the internal carotid artery of autopsied mentally ill persons, published as "On aneurysmal changes in the internal carotid of mentally ill" (*Ueber aneurysmatische Veränderungen der Carotis interna Geisteskranker*) (1876). There, he describes the results of the examination of a large number of cases (n=31), where he observed circumscribed ring-shaped (annular) changes of the arterial wall, mostly starting at the origin of the internal carotid artery, and extending upward for a short distance (8-10 mm), sometimes extending slightly downward to the common carotid, beginning and ending sharply and suddenly. His bare eye observation revealed that "on opening the carotid artery and holding the thinned part up to the light, it let the luminosity shine through easily, and when laid on the table-top, the thin region showing depressions that when blown-up appear as small bulges (ectasias)". This thinning appears sharply, localized at the origin of the 'internal carotid artery', extending to the 'external carotid artery', close to the spur-like projection formed internally by the junction of the two arteries. Such "circumscribed thinning of the arterial wall", according to him, was revealed for the first time. The observation of sections of the arterial wall hardened with 'chromic acid' reveals that the intima is histologically intact, and the media extraordinarily thinned (Figure 1 of Meyer's paper) (Figure 1).

There, the internal carotid shows a dilatation, and in eight of the cases reached a state of a "complete aneurysm" (*vollständigen Aneurysmen*). The dilatation, regarding the form, is fusiform, frequently half-fusiform, or bottle-shaped.²⁷

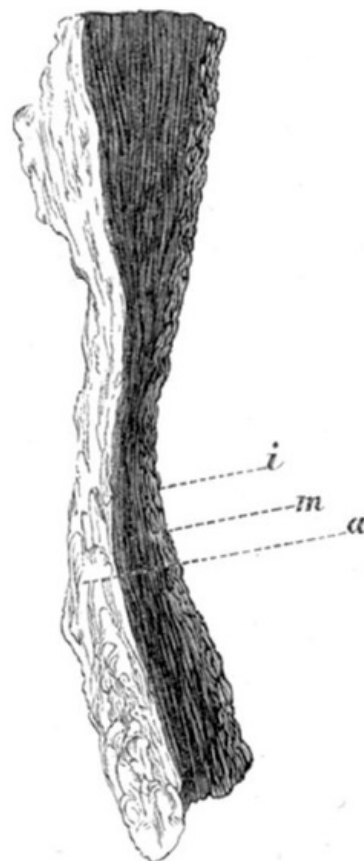


Figure 1. "Section through a very thinned and bulged place of the vessel wall of the internal carotid" [a=adventitia, m=media, i=intima].²⁸

Interposed between the studies of Meyer and Binswanger, appeared that of E.A. Schäfer who identifies the 'bulb' (*bulbus*) of the 'internal carotid artery', and discusses the possible aneurysmatic nature of this formation. He examined post-mortems of mentally sick and mentally sound cases (n=60), and observes that the initial segment of the internal carotid artery is usually somewhat more dilated than the common carotid, and possesses a peculiar shape. He stated: "It is striking that the dilatation of the internal carotid at its beginning exceeds so rarely the limits within which it is of no meaning at all for the life or for the health". He found that the intima, at this level was thicker, and the segment was opaquer to transillumination. The microscopic examination revealed there an increase of the streaky layers [elastic fibres?] together with an increase of the cellular elements on the side of the media. Circumscribed thinning of the wall, as emphasized by Meyer (see above), was found only a few times. His study was published as "On the aneurysmatic dilatation of the internal carotid at its origin" (*Ueber die aneurysmatische*

Erweiterung der Carotis interna an ihrem Ursprung) (1878).²⁸

After a short time, Binswanger took over Meyer's research, expanding and detailing the knowledge on the subject.

Otto Ludwig Binswanger (1852-1929) (Figure 2), a Swiss psychiatrist and neurologist, while working under Meyer's lead, seemingly continued one of his studies. He examined in cadavers the way the 'common carotid artery' bifurcates, and the aspect of the beginning of the 'internal carotid artery', published as "Anatomical studies of the place of origin and of the initial part of the internal carotid artery" (*Anatomische Untersuchungen über die Ursprungsstelle und den Anfangsteil der Carotis interna*) (1879), one of his first scientific studies.



Otto Binswanger

Figure 2. Otto Binswanger Source: Berger H. Otto Binswanger (obituary), 1930 [05-11-2022] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Otto_Binswanger.jpg

Regarding macroscopic features he observes that the beginning segment of the internal carotid artery among adults, with very few exceptions, presents always a 'bulbar dilatation' (*bulbäre Erweiterung*).

Such dilatation, in almost half of the cases, was restricted to the 'internal carotid artery', extending to the common carotid bifurcation level. He also observed, on naked eye inspection, the presence of a thinned region on the medial wall of the dilatation, turned to the bifurcation angle, which at transillumination reveals a sieve-like appearance, alternating sclerotic thicker and bulging thinner sites. He observed that the manner of bifurcation of the common carotid artery, and the seat of the bulbar dilatation, presented diverse locations. Regarding the variability of the latter, he classified the cases into 3 groups, as those [1] restricted to the beginning of the internal carotid artery, [2] pertaining to the bifurcation level, i.e., at the common carotid, and extending slightly to the beginning of its ramifications, and [3] beginning at the bifurcation level and extending to the internal carotid. Such findings corresponded to almost all cases he has observed, and the examined cases (n=182) revealed 81 pertaining to group [1], 42 to group [2], and 59 to group [3] (Figure 3).²⁹

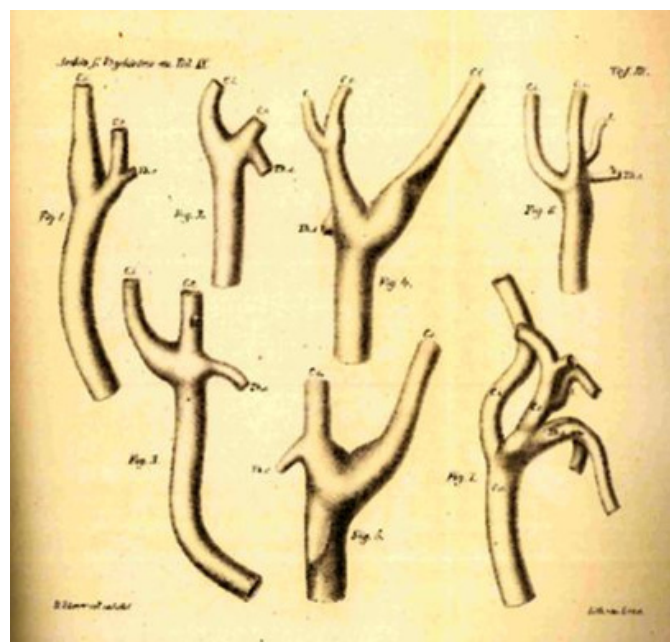


Figure 3. Carotid bifurcation and sinus location.²⁹

A. Variability of the common carotid bifurcation: acute or forked (Figure 1 and 4), arcuate or candelabrum-like (Figure 2, 3, and 5); **B.** Variation of the place of the bulging [sinus]: group 1 – beginning at the bifurcation and larger at the beginning of the internal carotid (Figure 1), group 2 – bifurcation level and mildly the internal and external carotids (Figure 2 and 3), group 3 – bifurcation level and mostly the internal carotid (Figure 4 and 5); **C.** Atypical forms (Figure 6 and 7)

cc=common carotid artery, ce=external carotid artery, ci=internal carotid artery

The observations of the microscopic changes of the wall of the vessel permitted him to state that there was little to add to Meyer's post-mortem description of the region (1876), and confirms such changes observing his large sample. The examination of serial transversal and longitudinal sections obtained using a sliding microtome (Weigert-Leyser's) comprised the segment beginning below

the bifurcation level of the common carotid up to over the bifurcation angle. This permitted him to see that the arterial wall is much thinner at the level where the 'internal carotid artery' emerges. The thinning begins quite suddenly at the bifurcation level, the higher segment of the carotid artery showing the usual wall thickness. However, such thinning is not uniform around the wall of the internal carotid artery, being more pronounced near the division spur, the inward projection of the arterial wall, which corresponds to the peak of the bifurcation angle. The intima at the bifurcation site, small in comparison to the expanded other places of the arterial tubing, is not thinner in comparison to other places of the artery. The reduction of the wall thickness seen at this section sites attains exclusively the media. In a constant way such thinning is found on the inner surface of the vessel wall, facing the level of the angle of the bifurcation, where the 'carotid body' is placed. Finally, he ponders at what extent the thinning of this region might influence an aneurysmatic formation. In this regard, he cites Schäfer (1878), who has written about the 'bulb' at the beginning of the internal carotid artery, which he interpreted as "...usually very harmless feature of a normal anatomical disposition" (see also above).²⁹

COMMENTS

The 'carotid sinus' is an important structure related to the control of arterial pressure and heart rhythm, considering that a baroreceptor system is there located.^{2,9} The commonest site of the sinus is the origin of the 'internal carotid artery', less frequently in the distal part of the 'common carotid artery', at the bifurcation involving the distal 'common carotid artery' and origins of its two branches, and more rarely at the origin of the 'external carotid artery'.⁵

The initial anatomic description of the bifurcation of the human common carotid artery may be credited to Vesalius (1543),¹⁶ without report of a dilated region. The first possible description of a dilatation may be credited to the John Bell (1808), as follows: "...the internal carotid artery ...it is so inclined to contortions, that at this point it even bulges...".¹⁷ Cruveilhier's description (1834), purely anatomical, identified "a kind of 'bulb' [ampulla] or bulge (*d'ampoule ou de renflement*) presented by the common carotid artery" [one of the possible variations (according to West, 2018)⁵], without further comments.²² This description is certainly a clear account of the 'carotid sinus', without mentioning aneurysmatic features.

Next, appeared a description provided by Burns (1811) that saw such dilatations as related to an aneurysmatic structure, sometimes with an asymptomatic course, meaning possibly a normal dilatation.¹⁹ He is credited by authors as the first to identify the formation as the 'sinus'. Burns was followed by a number of researchers, as Luschka (1862), Manson (1866), Meyer (1876), Schäfer (1878), most with a view of aneurysm formation, but some

seeing the dilatation as a normal trait.

Binswanger (1879) cited the studies of the authors that preceded him, and analysing his large sample of cases was able to classify, for the first time, the way the common carotid artery bifurcates, as well as the location of the 'bulbar dilatation'. He reaffirmed that the dilatation meant a normal feature of the region, based on his own observations, and interpreting Schäfer's concluding statement.²⁹

The microscopic structure of the sinus begun to be studied by Meyer (1876), and followed by Binswanger (1879), working under the lead of the former, interposed by Schäfer's study (1878), whose description is unclear.

Meyer found there a 'circumscribed thinning of the arterial wall' that permitted the passage of light when transilluminated. He performed the first histological examination of the region, describing an intact intima, and a marked reduction of the media, without mentioning the state of the adventitia.²⁷

Apparently, this was the first observation of the differentiated part of the internal carotid artery, the dilated region [sinus], and some of its histological features regarding the intima and media layers, while changes of the adventitia were not mentioned in the text, but depicted in his illustration (his Figure 1) as [erroneously] a thinned region (Figure 1).²⁷ The only histological technique reported was the hardening of the tissue with 'chromic acid' before sectioning.

Binswanger (1879) provided a detailed macroscopic description and classification of his 'bulbar dilatation'. He detected, as Meyer has done, a marked thinning of the region, but localizing it with precision on the inner side of the vessel wall, facing the 'carotid body'. The microscopic examination of serial sections of the region, obtained with a microtome, revealed that the marked reduction of the arterial wall attained exclusively the media of the differentiated region of the dilatation. He also did not describe the adventitia, in the same way as Meyer.²⁹

Apparently, Binswanger regarded the dilatation as a normal anatomical formation of the parent artery, based on his own observations, and on some of his forerunners. He confirmed the histological changes of the differentiated seat described by Meyer, localizing it with more precision, mentions the normality of the intima, the thinning of the media, and overlooks the changes of the adventitia. It is important to mention that there is no description of use of fixatives and staining techniques, a fact reflected by the incipient account on the fine structure of the region.

CONCLUSION

The initial study of the 'carotid sinus' (or bulb) occurred in a relatively short period (1808-1879), when the macroscopic features were provided, as identification of this formerly unknown structure, distinguishing it from an aneurysmatic formation, as considered by some, classifying

its main possible localizations, and its naming.

Further steps comprising the identification of a thinned region, by bare eye observation, and by the description of its microscopic characteristic, which appeared at a later point of this period, provided by two researchers working in the same Institution, initially by Meyer (1876), and next perfected by Binswanger (1879). The microscopic description may be regarded as poor, considering that basic histological techniques were missing, mainly fixative and staining methods, only recently introduced in some laboratories,³⁰ which would permit to identify the tissue components constituting the structure, and their changes.

Nevertheless, despite incipient, the initial knowledge was laid, and the studies that followed with the upcoming techniques provided the lacked information on the microscopic features, including the innervation, and the important function of this structure.^{6,31,32}

REFERENCES

- Charlick M, Das JM. Anatomy, Head and Neck, Internal Carotid Arteries. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2022.
- Heath D, Smith P. Carotid Sinus. In: Diseases of the Human Carotid Body. Springer, London, 1992. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1874-9_20
- Piccinin MA, Munakomi S. Neuroanatomy, Vertebrobasilar System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- Sunder-Plassmann P. Untersuchungen über den Bulbus carotidis bei Mensch und Tier im Hinblick auf die „Sinusreflexe“ nach HE Hering; ein Vergleich mit anderen Gefäßstrecken; die Histopathologie des Bulbus carotidis; das Glomus caroticum. Zeitschrift Anat Entwicklungsgeschichte 1930;93(5):567-622.
- West CT, Brassett C, Gaunt ME. Variations in carotid sinus anatomy and their relevance to carotid interventions. Folia Morphologica 2018;77(4):693-697. <https://doi.org/10.5603/FM.a2018.0017>
- de Castro F. Towards the sensory nature of the carotid body: hering, de castro and heymans dagger. Front Neuroanat 2009; 7;3:23. doi: 10.3389/neuro.05.023.2009
- Meyerson SB, Hall JL, Hunt WE. Intramural neural elements in components of the carotid bifurcation. A histological basis for differential function. J Neurosurg 1971;34(2 Pt 1):209-221. <https://doi.org/10.3171/jns.1971.34.2part1.0209>
- Muratori G. Histophysiological observations on the carotid bifurcation of man. Arch Internat Pharmacodyn Therap 1964;152:98-105.
- Porzionato A, Macchi V, Stecco C, De Caro R. The Carotid Sinus Nerve—Structure, Function, and Clinical Implications. Anat Rec 2019; 302;575-587. <https://doi.org/10.1002/ar.23829murator>
- Rees PM. Observations on the fine structure and distribution of presumptive baroreceptor nerves. J Comp Neurol 1967;181:517-548.
- Rees PM. Electron microscopical observations on the architecture of the carotid arterial walls, with special reference to the sinus portion. J Anat 1968;103 (Pt 1):35-47.
- Willis AG, Tange JD. Studies on the innervation of the carotid sinus of man. American J Anat 1959;104(1):87-113.
- Toorop RJ, Ousrout R, Scheltinga MR, Moll FL, Bleys RL. Carotid baroreceptors are mainly localized in the medial portions of the proximal internal carotid artery. Annals of Anatomy-Anat Anz 2013;195(3):248-252.
- Engelhardt E. Luschka and the carotid body. Rev Bras Neurol 2022;58(3):36-42.
- Galenus. Dissectionis venarum arteriarumque commentarium. Fortolus, Antonius, interprete. Basileae: Thomae VVolffi, 1528. [18-07-2022] https://ia802800.us.archive.org/8/items/1937357_202003/Galen%201528%20ILL.pdf
- Vesalius A. De Humani Corporis Fabrica Libri Septem. Basileae: Oporin, 1543, 373-448. [12-11-2021] <https://download.digitalesammlungen.de/pdf/1636761666888bsb11200121.pdf>
- Bell J. The anatomy of the human body. Vol II. 3rd edition. London: printed for Longman, Hurst, Rees and Orme, 1808. [10-02-2022] https://ia800201.us.archive.org/31/items/b21688825_0002/b21688825_0002.pdf
- Bell C. Engravings of the arteries: illustrating the second volume of the Anatomy of the human body, and serving as an introduction to the surgery of the arteries. 4th ed. London: Longman, Hurst, Rees, Orme, Brown, and Green, 1824. [14-09-2022] <https://ia801300.us.archive.org/12/items/b21440864/b21440864.pdf>
- Burns A. Observations on the surgical anatomy of the head and neck: illustrated by cases and engravings. Edinburgh: T Bryce, 1811, pp 163-164. [07-10-2022] <https://ia600209.us.archive.org/19/items/b2194801x/b2194801x.pdf>
- Idbohrn H. Angiographical Diagnosis of Carotid Body Tumours, Acta Radiol 1951;35(2):115-123. doi: 10.3109/00016925109136652
- Sheehan D, Mulholland JH, Shafiroff B. Surgical anatomy of the carotid sinus nerve. The Anatomical Record 1941;80(4):431-442. <https://doi.org/10.1002/ar.1090800405>
- Cruveilhier, Jean. Anatomie descriptive. Tome 3. Paris: Bechet Jeune, 1834. [05-02-2022] <https://download.digitale-sammlungen.de/pdf/1644087916888bsb10368080.pdf>
- Cruveilhier J. Traite d'anatomie descriptive. 4ème ed. Tome 3 – 1ère partie. Angéiologie. Paris: P. Asselin, 1867. [23-07-2022] <https://ia800308.us.archive.org/25/items/traitedanatomie01cruvgoog/traitedanatomie01cruvgoog.pdf>
- 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 333 [06-10-2022] <https://download.digitale-sammlungen.de/pdf/1665073190888bsb10368859.pdf>
- Manson P. Peculiar affection of the internal carotid artery in connexion with disease of the brain. Med Times Gaz Lond 1866;53:336-337. [22-10-2022] <https://download.digitale-sammlungen.de/pdf/1666474950888bsb11034077.pdf>
- Berger H. Otto Binswanger. Arch Psychiatr 1930;89:1-12. <https://doi.org/10.1007/BF02030525>
- Meyer L. Ueber aneurysmatische Veränderungen der Carotis interna Geisteskranker. Arch Psychiatr Nervenkrank 1876;6(1):84-109.

28. Schäfer EA. Ueber die aneurysmatische Erweiterung der Carotis interna an ihrem Ursprunge. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie 1878;34:438–451.[20-10-2022]
<https://digital.zbmed.de/zbmednervpsych/periodical/pageview/4267209>
29. Binswanger O. Anatomische Untersuchungen über die Ursprungsstelle und den Anfangstheil der Carotis interna. Arch Psychiatr Nervenkrank 1879; 9(2):351-368.
30. Mann G. Physiological histology. Method and Theory. Oxford: Clarendon Press, 1902. [16-10-2022]
<https://ia800201.us.archive.org/35/items/physiologicalhi00manngoog/physiologicalhi00manngoog.pdf>
31. Hering HE. Die Sinusreflexe vom Sinus Caroticus werden durch einen Nerven vermittelt der ein Ast des Nervus Glossopharyngeus ist. Munchen Med Eschr 1924;71:1265-1266.
32. Heymans C, Neil E. Reflexogenic areas of the cardiovascular system. Boston: Little, Brown and Company, 1958. [27-10-2022]
<https://ia801604.us.archive.org/17/items/in.ernet.dli.2015.547935/2015.547935.Reflexogenic-areas.pdf>

Metástase na medula espinhal – Diagnóstico pela Ressonância Magnética

Spinal Cord Metastasis – Magnetic resonance Diagnosis

Gabriel Miura¹, Deborah Desiree Coelho Marra¹, Márcio Luís Duarte^{1,2}

A metástase intramedular (MI) é uma condição pouco comum, com uma prevalência de 2,1 % nas autópsias de pacientes com neoplasias malignas, das quais cerca de 50% são originárias das neoplasias pulmonares e 25% mamárias.^{1,2} Sua incidência vem aumentando devido aos avanços das técnicas de diagnóstico e de novas terapêuticas contra o câncer que prologam a sobrevida dos pacientes.¹

Os pacientes que desenvolvem MI, dependendo do sítio metastático, rapidamente desenvolvem déficits neurológicos como paralisia das extremidades, distúrbios de percepção e incontinência fecal e urinária.^{2,3} Como método diagnóstico, a ressonância magnética (RM) é utilizada e seu tratamento consiste na retirada cirúrgica e avaliação histopatológica do tumor.³ A MI possui baixa expectativa de vida quando comparada a outras metástases no sistema nervoso central, com um tempo de vida estimado em 3 a 4 meses após sua descoberta.³

Este caso demonstra uma mulher de 70 anos, em tratamento de neoplasia de mama há 17 anos com cirurgias, radioterapia e quimioterapia, esta última realizada há um ano e tamoxifeno há cinco meses, apresentando mobilidade reduzida. Ao exame físico, apresenta aumento da dor e parestesia no membro superior direito. A RM da coluna detectou áreas de metástase óssea, epidural e na medula espinhal.

REFERÊNCIAS

1. Rykken JB, Diehn FE, Hunt CH, Schwartz KM, Eckel LJ, Wood CP, Kaufmann TJ, Lingineni RK, Carter RE, Wald JT. Intramedullary spinal cord metastases: MRI and relevant clinical features from a 13-year institutional case series. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(10):2043-2049.
2. Kitada M, Takahashi N, Yasuda S, Okazaki S, Ishibashi K, Hayashi S. Intramedullary Spinal Cord Metastases in Breast Cancer: Report a Case. *Journal of Cancer Therapy* 2016;07(13):1034-1038.
3. Basaran R, Tiryaki M, Yavuzer D, Efendioglu M, Balkuv E, Sav A. Spinal Intramedullary Metastasis of Breast Cancer. *Case Reports in Medicine* 2014;2014:1-3.

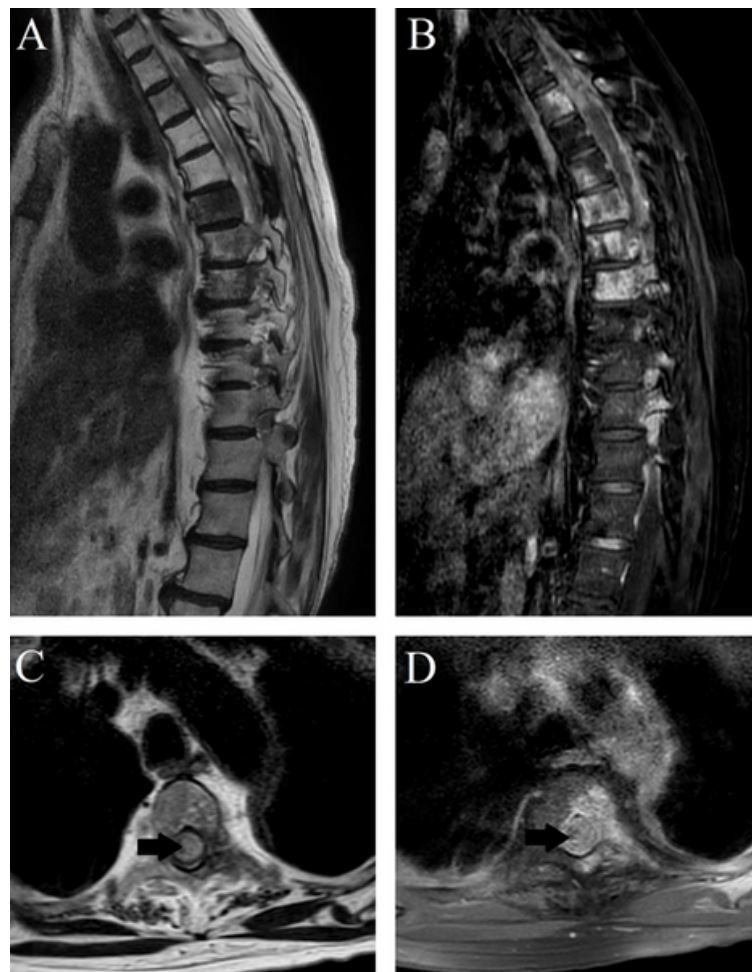


Figura. RM no corte/plano sagital, na sequência T2 em A e T1 mDIXON com contraste em B e no corte/plano axial na sequência T2 em C e T1 mDIXON com contraste em D, demonstrando heterogeneidade difusa dos corpos vertebrais e pedículos de D1 até D10 com realce pelo contraste – metástases ósseas – e alteração de sinal da medula espinhal com formações expansivas apresentando realce pelo contraste (seta preta), compatível com metástase da medula espinhal e epidural.

¹Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Santos, São Paulo, Brasil.

²Mestre e Doutor em Saúde Baseada em Evidências pela UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Deborah Desiree Coelho Marra, Rua Oswaldo Cruz, 179 - Boqueirão, Santos - SP, Brasil; CEP 11045-101.
E-mail: deborah.marra@outlook.com

Os autores declaram não existir conflito de interesses.
Não houve financiamento para este estudo.

Corrections in the article **Luschka and the carotid body** [Luschka e o corpo carotídeo] published in the Rev Bras Neurol 2022;58(3):36-42, on page 36.

ABSTRACT

...complemented by a number of authors that followed, proceeding until Luschka (1962), who added the first microscopic study.

Correction

...complemented by a number of authors that followed, proceeding until Luschka (1862), who added the first microscopic study.

RESUMO

...complementados por um certo número de autores que seguiram, prosseguindo até Luschka (1962), que acrescentou o primeiro estudo microscópico.

Correção

...complementados por um certo número de autores que seguiram, prosseguindo até Luschka (1862), que acrescentou o primeiro estudo microscópico.

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/](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 aos artigos.

- c.** Relato de caso: Uma, com formato semelhante aos 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:// revistas.ufrj.br/index.php/rbn](http://revistas.ufrj.br/index.php/rbn)