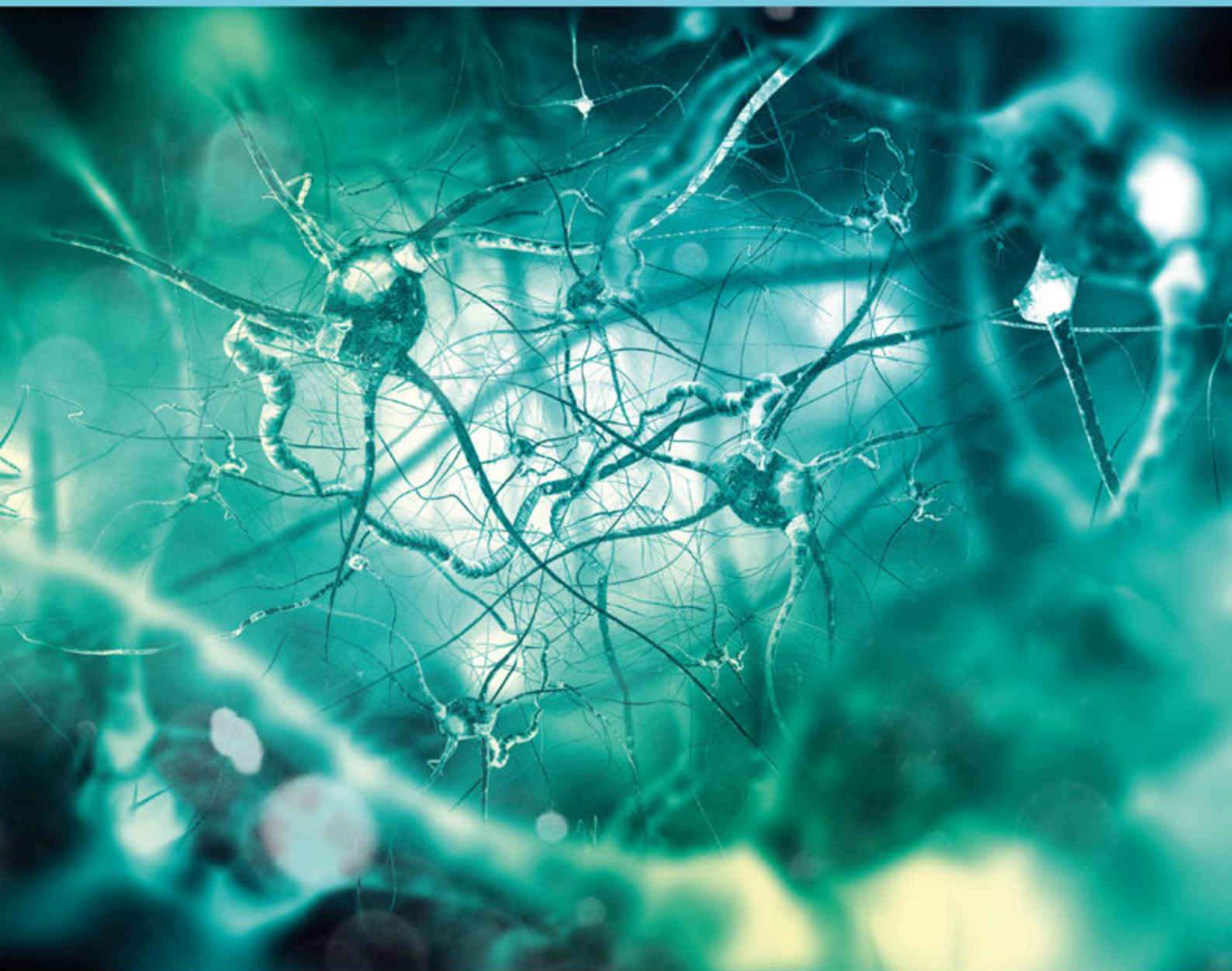


JBNC

JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA
BRAZILIAN JOURNAL OF NEUROSURGERY



XX Congresso da Academia Brasileira de Neurocirurgia

UBERABA/MG

30.05 a
02.06 de
2024

A terra do Zebu está de
portas abertas para a
Neurocirurgia



XX
CONGRESSO DA
ACADEMIA BRASILEIRA
DE NEUROCIURGIA
UBERABA - MG
2024



"Academia, 50 anos de Educação e Cultura em Neurocirurgia"

JBNC Brazilian Journal of Neurosurgery

Jornal Brasileiro de Neurocirurgia

Órgão Oficial da
Academia Brasileira de Neurocirurgia

Indexado nas Bases de Dados LATINDEX

Volume 34

Número 2

Biênio 2022-2024

EDITOR CHEFE

Ricardo Ramina

Instituto de Neurologia de Curitiba — PR

EDITOR EXECUTIVO

André Giacomelli Leal

Instituto de Neurologia de Curitiba — PR

EDITOR CIENTÍFICO

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo — SP

EDITOR EMÉRITO

Apio Cláudio Martins Antunes

*Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Porto Alegre — RS*

SECRETÁRIA EXECUTIVA

Marli Aico Ataka Uchida

EDITORES CIENTÍFICOS ASSOCIADOS

Carlos Umberto Pereira

*Fundação Beneficência Hospital de Cirurgia; Hospital de
Urgência de Sergipe, Aracaju — SE*

Daniel Benzecry de Almeida

Instituto de Neurologia de Curitiba — PR

Marcos Vinícius Calfat Maldaum

*Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de
Campinas — SP*

Murilo Sousa de Meneses

Instituto de Neurologia de Curitiba — PR

Roberto Alexandre Dezena

Universidade Federal do Triângulo Mineiro — MG

EDITORES EXECUTIVOS ASSOCIADOS

Jerônimo Buzetti Milano

Instituto de Neurologia de Curitiba — PR

Luis Fernando Moura da Silva Junior

Instituto de Neurologia de Curitiba — PR

Maurício Coelho Neto

Instituto de Neurologia de Curitiba — PR

Oswaldo Vilela Garcia Filho

Universidade Federal de Goiás, Goiânia — GO

Yvens Barbosa Fernandes

Centro Médico de Campinas — SP

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Alvaro Campero — *Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Tucumán — Argentina*

Ana Paula Narata — *University Hospital Southampton NHS Foundation Trust — United Kingdom*

André Guelman Machado — *Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio — USA*

Andrés Cervio — *Instituto Fleni, Ciudad Autónoma, Buenos Aires, Argentina*

Antonio Daher Ramos — *Hospital Jorge Mendez, Valência, Venezuela*

Daniel Prevedello — *Ohio State University, Athens, Ohio — USA*

Edgardo Spagnuolo — *Servicio Neurocirugía de Hospital Maciel. Unidad Docente. Escuela de Graduados. Facultad de Medicina, UDELAR — Montevideo*

Enrique Osório Fonseca — *Universidad El Bosque, Bogotá, Nova Jérsei — Colombia*

Felipe Constanzo — *Clinica Bio Bio, Hospital Clínico Regional de Concepción, Universidad de Concepción, Concepción — Chile*

Franco De Monte — *M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA*

Gerardo Quinto Balanzar — *Hospital ABC, Santa Fe, México DF — México*

Graziela Zuccaro — *Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Distrito Federal — Argentina*

Jorge Mura — *Instituto de Neurocirugía Asenjo, Universidad de Chile, Santiago — Chile*

Julio Antico — *Instituto FLENI, Buenos Aires, Distrito Federal — Argentina*

Kai-Uwe Lewandrowski — *Center For Advanced Spinal Surgery, Tucson, Arizon — USA*

Leonidas Quintana Marin — *Universidad de Valparaíso, Valparaíso — Chile*

Lucas Alves Aurich — *Yale New Haven Hospital, Neurosurgical Department, New Haven, Connecticut — USA*

Marcelo Platas — *Universidade de Buenos Aires, Buenos Aires, Distrito Federal — Argentina*

Marco Gonzalles — **Portillo Showing** — *Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima — Peru*

Marcos Soares Tatagiba — *University Hospital Tübingen, Tübingen — Germany*

Wolfgang Deinsberger — *University of Kassel, Kassel — Germany*

CONSELHO EDITORIAL NACIONAL

- Albedy Moreira Bastos** — *Universidade Federal do Pará, Belém — PA*
- André Giacomelli Leal** — *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- Carlos Alexandre Martins Zicarelli** — *Clínica N3 e Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Londrina — PR*
- Carlos Tadeu Parisi de Oliveira** — *Universidade de São Francisco, Bragança Paulista — SP*
- Carlos Umberto Pereira** — *Universidade Federal de Sergipe — SE*
- Durval Peixoto de Deus** — *Clínica Santa Mônica, Goiânia — GO*
- Edson Mendes Nunes** — *Hospital Eduardo Rabello, Rio de Janeiro — RJ*
- Feres Eduardo Chaddad Neto** — *Universidade Federal de São Paulo—UNIFESP, São Paulo — SP*
- Flávio Belmino Barbosa Evangelista** — *Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza — CE*
- Francisco Flávio Leitão Filho** — *Instituto José Frota, Fortaleza — CE*
- Guilherme Ramina Montibeller** *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- Gustavo Rassier Isolan** — *Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia (CEANNE)*
- Gustavo Simiano Jung** — *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- Hélio Ferreira Lopes** — *Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro — RJ*
- Hildo Cirne de Azevedo Filho** — *Universidade Federal de Pernambuco, Hospital de Restauração, Recife — PE*
- Jean Gonçalves de Oliveira** — *Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo — SP*
- Joel Fernando Sanabria Duarte** — *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- José Arnaldo Mota Arruda** — *Universidade Federal do Ceará, Fortaleza — CE*
- José Marcus Rotta** — *Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo — SP*
- José Maria Modenesi Freitas** — *Hospital Meridional, Cariacica — ES*
- Joseph Franklin Chenisz da Silva** — *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- Kristofer Luiz Fingerle Ramina** — *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- Leandro José Haas** — *Hospital Santa Isabel, Blumenau — SC*
- Márcio Francisco Lehmann** — *Universidade Estadual de Londrina — PR*
- Marco Antônio Nihi** — *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- Marcos Masini** — *Universidade Nacional de Brasília, Brasília — DF*
- Marcos Wagner de Sousa Porto** — *Hospital Antônio Targino e Hospital do Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes, Campina Grande — PB*
- Matheus Kahakura Franco Pedro** — *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- Oswaldo Vilela Garcia Filho** — *Universidade Federal de Goiás — GO*
- Pedro André Kowacs** — *Instituto de Neurologia de Curitiba — PR*
- Roberto Alexandre Dezena** — *Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba — MG*
- Roberto Leal da Silveira** — *Neurocenter, Instituto das Peq. Miss. Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte — MG*
- Robson Luis Oliveira de Amorim**— *Universidade Federal de Manaus — AM*
- Samuel Tau Zymberg** — *Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP — SP*
- Wuilker Knoner Campos** — *Neuron Dor e Hospital Bonsucesso, Rio de Janeiro — RJ*

Academia Brasileira de Neurocirurgia ABNC

DIRETORIA BIÊNIO 2022/2024**PRESIDENTE (2022/2024)**

Roberto Alexandre Dezena (MG)

VICE PRESIDENTE (2024/2025)

Robson Luis Oliveira de Amorim (AM)

PRESIDENTE ELEITO (2025/2027)

André Giacomelli Leal (PR)

**COMITÊ EXECUTIVO DO XX CONGRESSO DA
ABNc (2022/2024)**

Presidente: Roberto Alexandre Dezena (MG)

Presidente de Honra: Paulo Henrique Pires de Aguiar (SP)

Vice—Presidente: Marcelo B. Chiota Santos (MG)

Secretário Geral: André Giacomelli Leal (PR)

Tesoureira: Alessandra de Moura Lima (SP)

Coordenador Científico: Ricardo Ramina (PR)

JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIURGIA

Editor Chefe: Ricardo Ramina (PR)

Editor Executivo: André Giacomelli Leal (PR)

Editor Científico: Paulo Henrique Pires de Aguiar (SP)

MÍDIAS SOCIAIS E SITE ABNc

Secretário: André Giacomelli Leal (PR)

SECRETARIA PERMANENTE

Secretário Geral

Edson Mendes Nunes (RJ)

Secretários Auxiliares

Hélio Ferreira Lopes (RJ)

Marco Antonio Herculano (SP)

CONSELHO DELIBERATIVO

Presidente: Flávio Belmino Barbosa Evangelista (CE)

Membros:

Albedy Moreira Bastos (PA)

Carlos Tadeu Parise de Oliveira (SP)

Carlos Umberto Pereira (SE)

Durval Peixoto de Deus (GO)

Helio Ferreira Lopes (RJ)

Hildo Rocha Cirne Azevedo Filho (PE)

José Arnaldo Motta de Arruda (CE)

José Marcus Rotta (SP)

Marcos Masini (DF)

Murilo Sousa Meneses (PR)

Oswaldo Vilela Filho (GO)

Paulo Henrique Pires de Aguiar (SP)

Ricardo Ramina (PR)

Roberto Alexandre Dezena (MG)

CONSELHO FISCAL

Presidente: Durval Peixoto de Deus (GO)

Membros:

Carlos Tadeu Parisi de Oliveira (SP)

Flávio Belmino Barbosa Evangelista (CE)

O Jornal Brasileiro de Neurocirurgia é o órgão oficial da Academia Brasileira de Neurocirurgia e se propõe a publicar artigos sobre **Neurocirurgia e todas as ciências afins**. Os volumes são anuais e compostos por 4 publicações trimestrais. Modalidades aceitas: **artigos originais, relatos de casos, artigos de revisão, notas breves e imagens clínicas**.

SUBMETENDO SEU ARTIGO

Somente serão aceitos artigos submetidos “on line” através da página <http://www.abnc.org.br> clicando-se no ícone “**Envie seu Artigo**”. Inicialmente, é necessário que o autor se cadastre e utilize os dados de login que foram enviados para o seu e-mail, através do ícone: “**Cadastre-se para enviar seu artigo**”.

Após o envio do artigo, o autor receberá um e-mail confirmando o recebimento. A seguir, o artigo passará pela nossa equipe de revisão para verificação de estrutura adequada às normas abaixo. Em caso de adaptações necessárias, o autor receberá e-mail com a solicitação para continuidade do processo.

Somente após atendimento ao check-list da equipe editorial, será iniciado o processo de revisão para aceite do artigo.

Tabelas, algoritmos e gráficos: podem ser inseridos no arquivo do texto (formato office word).

Tipos dos Artigos

- artigos originais
- relatos de casos
- artigos de revisão
- notas breves
- imagens clínicas (nova categoria)

Aceite dos Artigos

Os artigos serão aceitos após avaliação do Conselho Editorial e cumprimento das etapas de tramitação. Os artigos que não se enquadrarem às normas ou que não forem adequados às necessidades editoriais do Jornal serão retornados ao autor correspondente, para as adaptações necessárias.

Inicialmente, avalia-se o rigor às normas de preparação dos artigos, a citação dos registros nos Conselhos e Comitês e o potencial para publicação.

Quando aprovado nas etapas anteriores o artigo será encaminhado para análise por pares (**peer review**) e os avaliadores os classificarão da seguinte forma: **aceito, rejeitado** ou **requer revisões**, seja de forma ou de conteúdo. Os pareceres emitidos pelos avaliadores serão apreciados pelo Editor Científico, e posteriormente um parecer final será enviado ao autor correspondente.

Estrutura do Artigo

Página de Título

1. Títulos: em português/espanhol e inglês (**obrigatórios**)
2. Nome completo do(s) autor(es) e titulação e instituição a qual pertencem, seguidos de cidade e estado e e-mail. **Enviar titulação dos autores em inglês.**

3. Nome da instituição em que foi feito o estudo, cidade e país.
4. Dados completos de autor correspondente com e-mail
5. Declaração de conflito de interesses e agência financiadora; se aplicável.
6. Aprovação do artigo ao Conselho Nacional de Saúde (CONEP-CNS) ou Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho ou citação do registro na Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

RESUMO

Resumo/Resumen (português/espanhol) e **Abstract** em inglês (**obrigatórios**), com máximo de **200 palavras**, transmitindo a ideia geral da publicação.

- **Artigo Original:** estruturado (introdução/introduction, objetivo/objective, métodos/methods, resultados/results e conclusão/conclusion).
- **Artigo de Revisão, Notas Breves e Imagens clínicas** dispensam a estruturação do resumo.
- **Palavras-Chave/ Palabras-Clave e Keywords:** após Resumo/Resumen e Abstract (mínimo de 3 e máximo de 5).

MANUSCRITO

1. **Títulos:** Português ou Espanhol e Inglês
2. **Texto:** fonte Arial ou Times New Roman 12, sem recuo de parágrafo e justificado em espaço duplo.
3. **Resumo/Palavras-Chave e Abstract/Keywords**
4. **Referências: formato Vancouver por ordem de citação, com numeração sobrescrita e arábica, por exemplo** ^{1,20}. Comunicações pessoais e trabalhos em preparação poderão ser citados no texto, mas não constarão das referências.

Imagens Clínicas: máximo de 3 autores, texto de 150 palavras e 12 referências bibliográficas.

Referências

Fonte: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References

Artigos de periódicos (COLOCAR DOI QUANDO EXISTENTE)

1. **Até 6 autores (citar todos)**
2. Harbell J, Terrault NA, Stock P. Solid organ transplants in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(3):217-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-013-0170-z>.
3. **Mais de 6 autores (citar 3 seguido de et al.)**
4. Patel MA, Kim JE, Theodoros D, et al. Agonist anti-GITR monoclonal antibody and stereotactic radiation induce immune-mediated survival

advantage in murine intracranial glioma. *J Immunother Cancer*. 2016;4:28. <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-016-0132-2>.

Livros

Donald PJ, editor. *Surgery of the skull base*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wicczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Capítulos de livros

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Dissertações e teses

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Trabalhos apresentados em congressos, simpósios, encontros, seminários e outros

Petersen R, Grundman M, Thomas R, Thal L. Use of titanium mesh for reconstruction of large anterior cranial base defects; 2004 July; United States, Philadelphia; 2004.

Artigos em periódicos eletrônicos

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

Textos em formato eletrônico

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Estatísticas da saúde: assistência médico-sanitária*. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em: 5/2/2004.

Responsabilidade Intelectual

Ao submeter o artigo ao *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia* automaticamente os autores transferem direitos de cópia à publicadora do periódico e assumem a responsabilidade intelectual e legal pelos resultados e pelas considerações apresentados.

Conforme resolução CNS nº 196/1996, o autor deve mencionar a submissão e a aprovação do artigo ao Conselho Nacional de Saúde (CONEP-CNS) ou Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.

No caso de ensaios clínicos, é obrigatória a citação do registro na Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

Check-list de submissão

Antes de enviar seu artigo, confira se todos os requisitos abaixo foram preenchidos:

1. **Título** em Português ou Espanhol (segundo o idioma utilizado)
2. **Título** em inglês (obrigatório)
3. **Página de rosto:**
 - a. Nome da instituição em que foi feito o estudo, cidade e país;
 - b. Titulação e filiação de todos os autores. **E-mail e ORCID de todos os autores.**
 - c. Dados completos de autor correspondente com e-mail;
 - d. Declaração de conflito de interesses e agência financiadora;
 - e. Declaração de submissão e a aprovação do artigo ao Conselho Nacional de Saúde (CONEP-CNS) ou Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho. **Atenção:** no texto do artigo também deverá constar esta informação;
 - f. No caso de ensaios clínicos, é obrigatória a citação do registro na Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). **Atenção:** no texto do artigo também deverá constar esta informação.
4. **Abstract/Resumo/Resumen:** para Artigos originais, **obrigatoriamente** estruturado: introdução, objetivo, método, resultados, conclusão. Para Artigo de Revisão, Notas Breves e Imagens clínicas, é dispensada a estruturação do resumo
 - a. **Keywords/Palavras-Chave/Palavras-clave:** no mínimo 3 a 5 termos
5. **Referências: numeradas por ordem de citação e sobrescritas antes da pontuação; Sistema Vancouver;** incluir todos os autores quando até 6; acima de 6, listar os 3 primeiros seguidos de "et al."

Exemplos de Referências, segundo ICMJE:

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
6. **Texto:** fonte Arial ou Times New Roman 12, justificado e em espaço duplo.
7. **Letter to the Editor:** carta submetendo seu artigo à apreciação contendo:
 - a. declaração de que sua publicação é exclusiva neste periódico e enquanto não receber parecer negativo deverá informar ao editor para retirada do mesmo;
 - b. declaração de que transfere automaticamente direitos de cópia e permissões à publicadora do periódico e que assume a responsabilidade intelectual e legal pelos resultados e pelas considerações apresentados.
 - c. Declaração que não foi publicado anteriormente e nem está sob avaliação em outro periódico, todos os autores estão de acordo e, se aceito, não poderá ser publicado da mesma forma em qualquer idioma, sem o consentimento por escrito do JBNC.

8. **Figuras:** as figuras devem ter alta resolução para impressão (300 dpi) em formato jpeg, tif ou png.

Atenção: Artigos submetidos sem estes pré-requisitos serão devolvidos aos autores para adequação antes de sua avaliação. Utilize o mesmo número de manuscrito para reenviar o arquivo.

AUTHOR'S GUIDE

The Brazilian Journal of Neurosurgery (JBNC) is the official journal of the Brazilian Academy of Neurosurgery (ABNC). JBNC publishes scientific articles about Neurosurgery and related areas. Each volume is annual, with 4 quarterly publications containing **original paper, case report, review, brief note or clinical images**.

SUBMITTING YOUR PAPER

Only online submissions will be accepted (<http://www.abnc.org.br>). Click on the icon "Envie seu artigo/Submit manuscript". If you are not already enrolled on the system, please click on the icon "Cadastre-se para enviar seu artigo/Create an account".

After uploading the file, an auto-reply will be sent to the registered author's e-mail. Afterwards, the manuscript will be submitted to a first revision of the check-list, and manuscript structure according to the Author's Guide. The author will receive an e-mail in case of any necessary change before being submitted to a peer-review by experts of the Editorial Board.

Papers accepted:

- Original
- Case report
- Review
- Brief note
- Clinical Images

Steps of manuscript submission and peer-review process:

1. Online manuscript submission after author's log in or register
2. First checklist review of Paper structure to initiate peer-review process (if not according to the Author's guide, paper will be returned to the author)
3. Editor-in-chief assigns reviewer
4. Reviewer classifies the paper as accepted, rejected or author query (structure or contents)
5. Author receives reply with revisions needed, and submits Online the new file with all changes highlighted in bold or red letters
6. Manuscript accepted: author receives a reply
7. Manuscript not accepted: author receives a reply

Structure

Title-page

1. Titles in English and Portuguese or Spanish
2. Authors' full names; Academic Degrees and current positions; affiliations; e-mail and ORCID

3. Corresponding author with email address.
4. Declaration of Conflict of Interests, Funding, Ethic Committee approval.

MANUSCRIPT

1. **Titles** in English and Portuguese or Spanish
2. **Abstract and Resumo/Resumen:** not exceeding 200 words (Original: structured abstract. Reviews, Brief notes, and Clinical Images: non-structured abstracts)
3. **Keywords and Palavras-Chave/Palabras-Clave:** at least 3 – 5 keywords
4. **Text:** font Arial or Times New Roman 12, justified, double-spaced
5. **References: Vancouver system. Consecutive order of their citation, Superscript, and Arabic numbered, before punctuation. Example: nonono^{1,11,12}.** Personal communications should only be mentioned in the text, but not in the references. Up to 6 authors, list all authors. More than 6 authors, list 3 authors followed by et al.
 - a. References examples can be found in *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals - Sample References*: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
6. **Tables, algorithms and graphics** can be embedded in the text file (office Word)
7. **Figures:** can be embedded in the text file, with high resolution (JPEG, TIF or PNG).

Letter to the Editor

A letter to the **Editor** submitting your article with:

1. statement that its publication is exclusive in this journal and until it receives a negative opinion, it must inform the editor of its withdrawal;
2. declaration that it automatically transferring copyrights and permissions to the journal publisher and assumes intellectual and legal responsibility for the results and considerations presented.
3. Statement that has not been previously published and is not under evaluation in another journal, all authors agree and, if accepted, it may not be published in the same way in any language without the written consent of JBNC.

Intellectual Responsibility

By submitting the paper to JBNC, in advance the authors agree that copyright and permissions are transferred automatically to the publisher of the periodical, and they assume intellectual and legal responsibility for the results and comments presented.

All paper should have the approval from the Research Ethics Committees of the institution where the research was conducted.

Clinical trials must be enrolled at World Health Organization (WHO) and International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Submission Check-list

Before submitting your paper, please check if these items were fulfilled:

1. Title in Portuguese or Spanish (according to the chosen idiom)
2. Title in English (mandatory)
3. Title Page:
 - a. Institution in which the study was conducted, city and country
 - b. Authors: full name, affiliation and highest degree. E-mail of all authors are mandatory to article's DOI number.
 - c. Complete data from corresponding author: name and electronic addresses
 - d. Declaration of conflicts of interest; sponsor data. All authors are requested to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations
 - e. Approval from the Institutional Ethics Committee (attention: this information should also be on the paper);
 - f. Trials should be approved according to ICMJE clinical *trial* registration policy (attention: this information should also be on the paper);
 - g. Declaration that the work has not been published previously. That it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder.
4. **Abstract and Resumo/Resumen:** up to 200 words (Original: structured abstract; Review, Brief notes, and Clinical Images – non-structured abstracts)
5. **Keywords and Palavras-Chave/Palabras-Clave:** at least 3 – 5 key-words

6. **Text:** font Arial or Times New Roman 12, justified, double-spaced
References: Vancouver system. Consecutive order of their citation, Superscript, and Arabic numbered before punctuation. Example: nonono^{1,11,12}. Personal communications should only be mentioned in the text, but not in the references. Up to 6 authors all authors should be listed. Above 6 authors, list 3 authors followed by et al. Use <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-013-0170-z> when available.

References examples can be found in *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals - Sample References:*

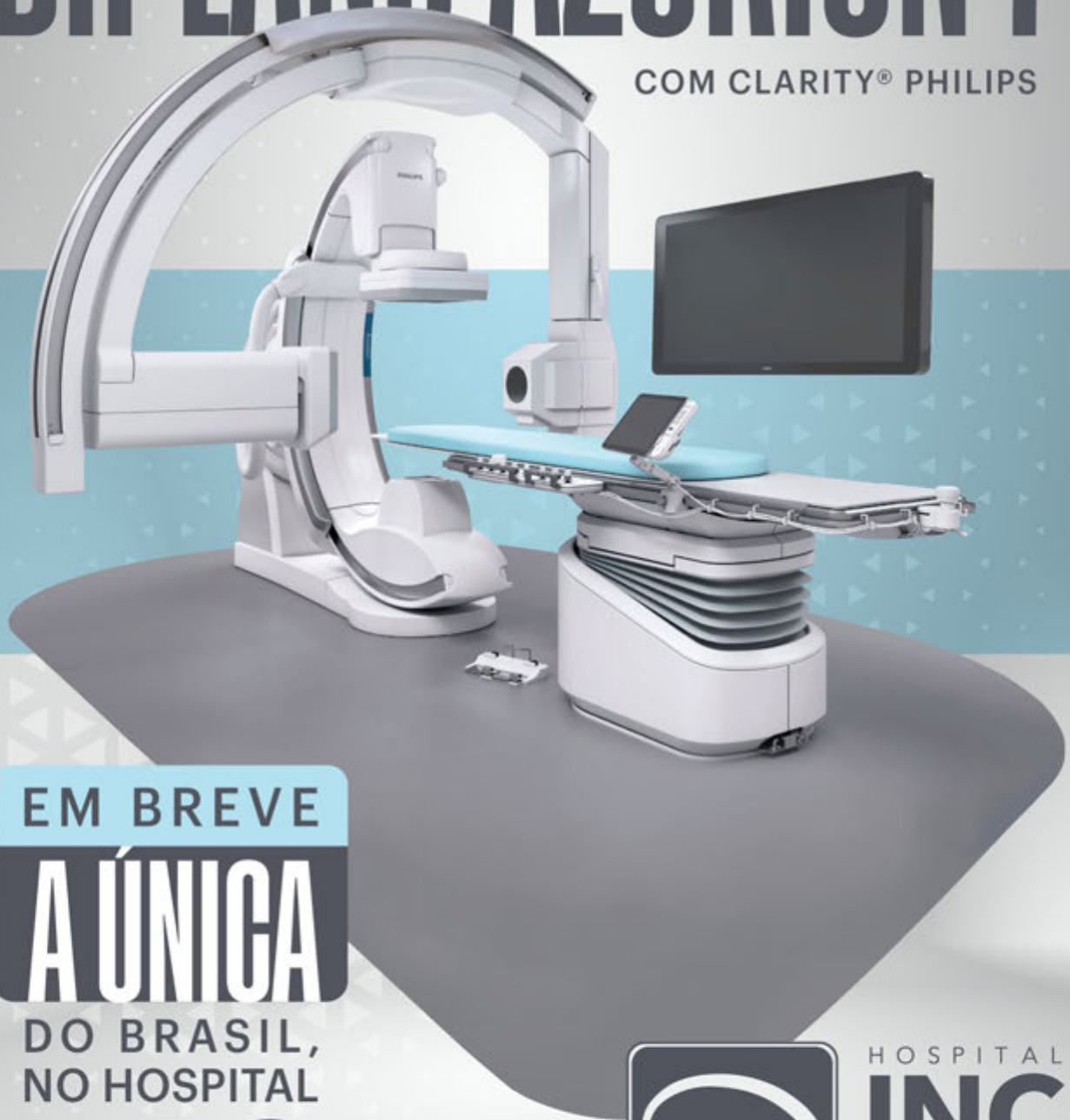
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

7. **Letter to the Editor:** letter containing,
 - a. Declaration that until receiving a formal negative letter, the authors are obliged to withdraw the submission to send it to another Journal. Otherwise, the editorial process will continue and this Journal shall not be responsible by plagiarism detection cases.
 - b. Declaration that the authors transfer copyright and permissions to this Journal, and respond for intellectual and legal responsibilities for the results and considerations presented in the paper.
 - c. Declaration that the work described has not been published previously. That it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder.
8. **Figures:** Figures are automatically printed in black and white. The authors should manifest their intention to publish color figures (wire transfer details will be sent in private e-mail). Files must be jpeg with high resolution (300 dpi).

Attention: Manuscripts submitted in disagreement to the above check-list will be returned to the author before peer-review. Use the same manuscript ID to submit the new file.

BIPLANO AZURION 7

COM CLARITY® PHILIPS



EM BREVE

A ÚNICA

DO BRASIL,
NO HOSPITAL

INC



HOSPITAL

INC

INSTITUTO DE
NEUROLOGIA
DE CURITIBA

Contents / Índice

Original

Effects of Tramadol and Pregabalin on Induced Neuropathy in Animal Model..... 153

Efeitos do Cloridrato de Tramadol e da Pregabalina na Neuropatia Induzida em Modelo Animal

Gabriel Lima de Carvalho, Pedro Naves Aguiar Ribeiro, Luciana Canabarro, Fabio Nakabashi,
Gianluca Lopes Caovilla Thomazini, Bruno Antônio Müzel Santos, Lucas Felipe de Oliveira, José Eduardo Martinez,
Paulo Henrique Pires de Aguiar

**Avaliação do Tempo Pré-Hospitalar e Evolução Neurológica em 30 Dias de Pacientes
Vítimas de Traumatismo Cranioencefálico Moderado e Grave 160**

*Assessment of Prehospital Time and Neurologic Outcome in 30 Days of Patients With
Moderate or Severe Traumatic Brain Injury*

Danielle de Lara, Pedro Henrique Gomes Geraldini, Roberto Plotegher Steiner Santangelo

**Prognostic Factors of Facial Nerve Function After Giant Vestibular Schwannomas
Surgeries. A single center perspective 168**

*Fatores Prognósticos da Função do Nervo facial Após Cirurgias para Schwannomas
Vestibulares Gigantes. Uma perspectiva de centro único*

Tiago Holanda, Flavio Leitão Filho

**Neurosurgery During COVID-19 in Brazil: a descriptive analysis of the damages faced by
the Public Health System..... 175**

*Neurocirurgia Durante a COVID-19 no Brasil: uma análise descritiva dos danos enfrentados
pelo Sistema Público de Saúde*

Lucas Piason de Freitas Martins, Vanessa Emanuelle Cunha Santos, Isabela Mascarenhas de Andrade,
Hugo Oliveira Polito Barreto, Nícollas Nunes Rabelo

**Estudo Sobre a Incidência de Tumores no Sistema Nervoso Central e na Calota Craniana
em Pacientes Atendidos em Hospital Regional do Planalto Norte Catarinense 185**

*Study on the Incidence of Tumors in the Central Nervous System and in the Cranial Vault in
Patients Assisted at a Regional Hospital in the Northern Plateau of Santa Catarina*

Angélica Villalobos, André Wagner, Lívia Bianchin Marques, Bianca Clazer, Oscar Nelson Reimann Junior,
Stephanie Lindner, Stefan Moreira, Diogo Pasquali Nones, Daniel Alves Branco Valli, Arlindo Américo de Oliveira,
Gabriel Hoher Peres, Filipe Laurindo Cabral, Chelin Auswaldt Steclan, Michael Ricardo Lang

**Perfil Epidemiológico de Vítimas de Traumatismo Cranioencefálico Atendidos na Unidade
de Neurocirurgia em um Hospital Público Terciário do Distrito Federal 194**

*Epidemiological Profile of Traumatic Brain Injury Victims Treated at the Neurosurgical Unit
of a Tertiary Public Hospital in the Federal District*

Ana Beatriz Matos de Berg Abrantes, Isabela Alves da Silva, Paulo César de Jesus Gonçalves Junior,
Harlen Ferreira Soares Rodrigues

Review

Clinical and Epidemiological Profile of Patients Diagnosed with Ruptured Cerebral Aneurysm.....203

Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes Diagnosticados com Ruptura de Aneurisma Cerebral

Leandro José Haas, Júlia Dumes Hessmann, Laura Moll Silva, Wallace Mees, Bernardo Przysieszny, Guilherme Voltolini Staedele, Guilherme Wandall, Wesley Severino

Efetividade da Descompressão Microvascular na Melhora Clínica da Neuralgia Trigeminal: uma revisão sistemática209

Effectiveness of Microvascular Decompression in the Improvement of Trigeminal Neuralgia: a systematic review

Monique Benemerita Vilela Gomes, Amanda Cipriano Torquato, Mariana de Jesus Oliveira, Matheus de Assis Araújo, Silvio Pereira Ramos Junior

Estimulador de Medula Espinal: uma revisão integrativa de sua neurofisiologia, da difusão de seu uso e de sua eficácia no manejo da dor crônica216

Spinal Cord Stimulator: an integrative review of its neurophysiology, the diffusion of its use and its effectiveness in the management of chronic pain

Bárbara Rayne Santos de Alencar, André Fernandes Mesquita, Ana Beatriz Pereira de Araújo Oliveira, Frederika Novaes Brito, Maria Eduarda Portela Veras Mascena, Lucas Rodrigues Barbosa Sousa, Bruno Sérgio Oliveira Pereira de Castro, Letícia Gaspar Magalhães Melo, Renato da Silva Santos, Ronaldo Cordeiro Brandão Filho, Gustavo Barbosa Carnaúba, Pedro Eduardo Gouveia Gonçalves de Oliveira, Yasmin Tourinho Delmondes Trindade, Yure Victor Nogueira da Silva, Francisco de Assis Vaz Guimarães Filho

Benefits of Vagus Nerve Stimulation in Patients with Traumatic Brain Injury and Reduced Cognitive Status: a systematic literature review228

Benefícios da Estimulação do Nervo Vago em Pacientes com Lesão Cerebral Traumática e Redução do Estado Cognitivo: uma revisão sistemática da literatura

Bernardo Malheiros Tessari, Victória Carolinne Alves Luiz, Ledismar José da Silva

3D Printing in Neurosurgical Oncology: a systematic review.....237

Impressão 3D em Neurocirurgia Oncológica: uma revisão sistemática

Enzo Oku Martinazzo, Felipe Montesano Fazonato, Francisco Lorenzo Frazon Carbonar, Júlia Maria Rodrigues da Rocha, Lorena Maria Dering, André Giacomelli Leal

Case Report

Atypical Meningioma Manifesting with Spontaneous Perilesional Hemorrhage: case report and review of the literature245

Meningioma Atípico Manifestando Através de Hemorragia Perilesional Espontânea: relato de caso e revisão da literatura

Lucas Crociati Meguins, Ricardo Lourenço Caramanti, Matheus Rodrigo Laurenti, Dionei Freitas de Moraes

Tratamento Conservador de Hematoma Subdural Crônico Bilateral com Atorvastatina: um relato de caso253

Conservative Treatment of Bilateral Chronic Subdural Hematoma with Atorvastatin: a case report

Cynthia Cardozo Lima, Davi de Aguiar Portela, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Ana Maria Santos Cardoso, Isadora Maria Rodrigues Bezerra, Cláudia Lorena Ribeiro Lopes, Gisele Bezerra da Silva, José Alberto Pereira Pires, Madson Roger Silva Lima Filho

Encephaloceles in the Amazon: report of two cases and literature review258

Encefalocele na Amazônia: relato de dois casos e revisão de literatura

Victor Rodrigo Félix dos Santos, Victor do Valle Guttemberg, Paloam Cardoso Nôvo, Roberto Andrade Lima, Stephanie Ramos de Farias, Robson Luís Oliveira de Amorim

Spontaneous Epidural Haematoma in Sickle Cell Anaemia: case report and literature review263

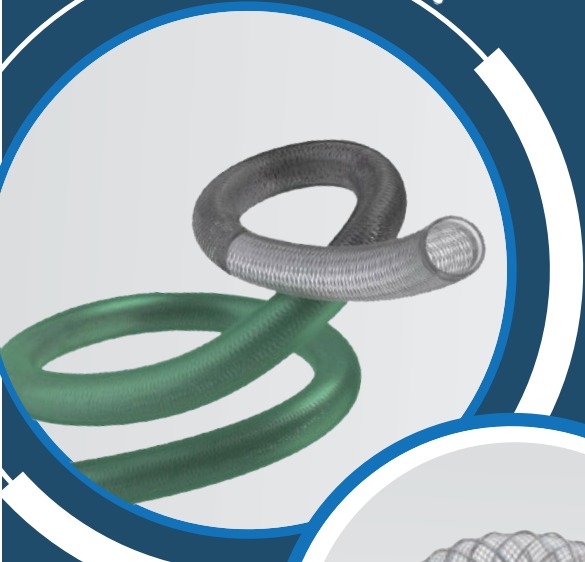
Hematoma Epidural Espontâneo em Anemia Falciforme: relato de caso e revisão de literatura

Milankumar Senjaliya, Ankur Pachani, Bhargav Trivedi

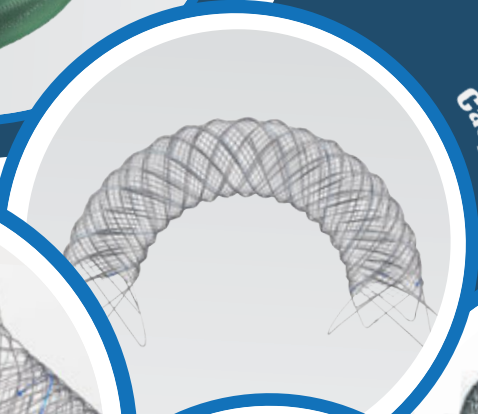
SOMOS O SEU FUTURO

PROFESSIONAL SOLUTIONS
FOR YOUR BUSINESS

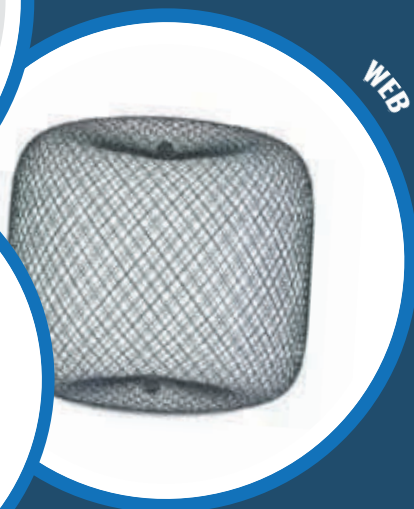
Sofia Plus



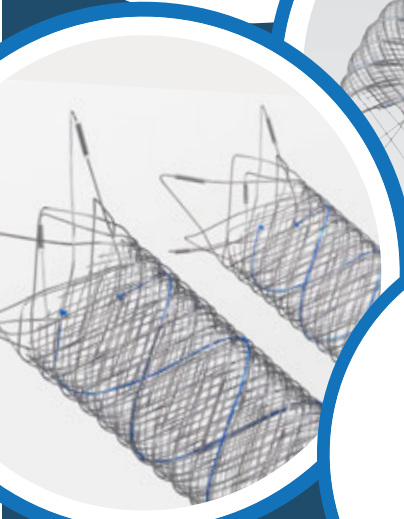
Casper



WEB



Fred e Fred Jr



ERIC




ENTRE EM CONTATO

e saiba mais sobre todos os nossos produtos e como nós podemos solucionar seus problemas!

 +55 (41) 3345-9578  +55 (41)992711835  intermedicalbr.com  [intermedical_cwb_pvh](https://www.instagram.com/intermedical_cwb_pvh)

Effects of Tramadol and Pregabalin on Induced Neuropathy in Animal Model

Efeitos do Cloridrato de Tramadol e da Pregabalina na Neuropatia Induzida em Modelo Animal

Gabriel Lima de Carvalho¹ 

Pedro Naves Aguiar Ribeiro¹ 


Luciana Canabarro² 

Fabio Nakabashi³ 

Gianluca Lopes Caovilla Thomazini¹

Bruno Antônio Müzel Santos¹ 

Lucas Felipe de Oliveira¹ 

José Eduardo Martinez⁴ 

Paulo Henrique Pires de Aguiar⁵ 

ABSTRACT

Introduction: proper therapeutic management of neuropathic pain remains a challenge nowadays, thus new clinical and surgical therapies are constantly being developed and aiming for a sufficient level of pain relief that allows an acceptable quality of life for the patient. However, although the clinical and pharmacological management of neuropathic pain have improved significantly, up to 8% of the patients remain without adequate therapeutic response, of which 74% have moderate to severe pain. Despite the large number of scientific descriptions regarding treatment with pregabalin and tramadol, there is no complete elucidation of these two therapeutic methods when directly compared. **Objective:** to evaluate the effects of tramadol and pregabalin for treatment of peripheral neuropathic pain mechanically induced in animal model. **Methods:** eighteen Wistar strain males were divided into 5 groups: two test groups (pregabalin and tramadol), two control groups (pregabalin and tramadol) and a surgical pilot group. Sciatic nerve compression was performed using the Peripheral Nerve Compression technique. After 4 days, the animals that presented with allodynia were submitted to intraperitoneal tramadol injection and oral gavage of pregabalin, on the 4th and 6th postoperative day. Every animal had been followed up during 3 days for allodynia assessment by the “ascending stimulus method”. **Results:** when analyzing the pre-treatment moments, the first day of treatment, and the third day of treatment, according to the type of medication, no difference was observed between the groups ($p > 0.05$). The results within the sample that used pregabalin, only the pre-treatment (mean=2.40) and the third day of treatment (mean=242.0) were different ($p=0.014$). Within the animals that used tramadol, they differed between pre-treatment (mean=3.60) and the first day of treatment (mean=300.0) ($p < 0.001$); and between pre-treatment (mean=2.40) and the third day of treatment (mean=242.0) ($p=0.015$). **Conclusion:** In our study, we figured that both pregabalin and tramadol are effective drugs to reduce pain in this pathological entity. However, during the comparison between these two drugs, it was not possible to obtain significant statistical data, given the limitations of this project, and further studies are needed in order to better understand which one is the most effective drug.

Keywords: Neuropathic pain; Animal model; Sciatic nerve; Tramadol; Pregabalin

¹Medical Student, Pontifical Catholic University of São Paulo, Sorocaba (SP), Brazil.

²MSc, Doctorate student in Health Sciences, Postgraduation Health Sciences Department, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual; University Cidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brazil.

³Veterinarian, Pontifical Catholic University of São Paulo, Sorocaba (SP), Brazil.

⁴MD, PhD, Rheumatologist, Rheumatology Department, Pontifical Catholic University of São Paulo, Sorocaba (SP), Brazil.

⁵MD, PhD, Neurosurgeon, Neurology Department, Pontifical Catholic University of São Paulo, Sorocaba (SP), Brazil.

Received Feb 27, 2023

Corrected Mar 2, 2023

Accepted Mar 7, 2023

RESUMO

Introdução: O manejo terapêutico adequado da dor neuropática continua sendo um desafio nos dias de hoje; portanto, novas terapias clínicas e cirúrgicas estão constantemente sendo desenvolvidas e visando um nível suficiente de alívio da dor que permita uma qualidade de vida aceitável para o paciente. No entanto, embora o manejo clínico e farmacológico da dor neuropática tenha melhorado significativamente, até 8% dos pacientes permanecem sem resposta terapêutica adequada, dos quais 74% têm dor moderada a intensa. Apesar do grande número de descrições científicas sobre o tratamento com pregabalina e tramadol, não há elucidação completa desses dois métodos terapêuticos quando comparados diretamente. **Objetivo:** avaliar os efeitos do uso do tramadol e da pregabalina no tratamento da dor neuropática periférica induzida mecanicamente em modelo animal. **Métodos:** Foram utilizados 18 machos da linhagem Wistar distribuídos em 5 grupos: dois grupos teste (pregabalina e cloridrato de tramadol); dois grupos controle (pregabalina e cloridrato de tramadol) e um grupo piloto cirúrgico. Foi realizada a compressão do nervo ciático através da técnica de compressão de nervo periférico. Após 4 dias, os animais que apresentaram alodínia foram submetidos à injeção intraperitoneal de cloridrato de tramadol e à gavagem oral de pregabalina, no 4º e 6º dia pós-operatório. Todos os animais foram acompanhados por 3 dias para avaliação da alodínia pelo “ascending stimulus method”. **Resultados:** Ao analisar os momentos pré-tratamento; o primeiro dia de tratamento e o terceiro dia de tratamento; segundo o tipo de medicamento utilizado, não é observado diferença entre os grupos ($p > 0,05$). Os resultados intragrupo entre a amostra que usou pregabalina, apenas os momentos pré-tratamento (média=2,40) e terceiro dia de tratamento (média=242,0) se mostraram diferentes ($p=0,014$). Entre os animais que usaram tramadol, encontrou diferença entre os momentos pré-tratamento (média=3,60) com o primeiro dia de tratamento (média=300,0) ($p<0,001$); e entre pré-tratamento (média=2,40) e terceiro dia de tratamento (média=242,0) ($p=0,015$). **Conclusão:** Em nosso estudo, verificamos que tanto a pregabalina como o cloridrato de tramadol são fármacos eficazes na diminuição algica nesta entidade patológica. No entanto, na comparação entre eles não foi possível obter dados estatísticos significantes, dado as limitações do projeto, sendo necessários estudos futuros a fim de melhor compreender o fármaco mais eficaz.

Palavras-chave: Dor neuropática; Modelo animal; Nervo ciático; Tramadol; Pregabalina

INTRODUCTION

Pain is defined as an unpleasant emotional experience related to actual or potential tissue damage, originally being divided into nociceptive – caused by pain receptor activation due to damage to bone tissue, muscles, and ligaments – or neuropathic pain, caused by primary injury or dysfunction in the central, peripheral, or both nervous systems¹⁻⁷. Today, a third type of pain is referred, the nociplastic pain – caused by an altered nociception, despite of no clear evidence of tissue damage, which would cause activation of nociceptors, or damage of the nervous system.

It has been described a significant increase in the number of patients affected by clinically refractory neuropathic pain, whose real prevalence was estimated to be between 6.9 and 8% in the general population, emphasizing that 74% of these cases had moderate to severe pain intensity, and neuropathic pain represents more than 17% of the patients with pain complaints^{1-3,8-14}.

Regarding the treatment of neuropathic pain, its proper management has been a challenge associated with the frequent high rates of therapeutic failure. Currently, neuropathic pain management is based on multidisciplinary team and occupational therapies in association with pharmacological treatment – mainly opioids, anticonvulsants, tricyclic antidepressants, corticosteroids, and non-steroidal anti-inflammatory drugs in a few cases^{2,3,5,8,11}.

Anticonvulsants such as pregabalin are the first-line pharmacological therapy for neuropathic pain. Its use for analgesic purposes is old, since 1942. It is currently known that its action improving neuropathic pain is due to a decrease in the release of pain-associated neurotransmitters in the synaptic cleft, as a result to the entry control of calcium into the presynaptic neuron by binding of this drug to the alpha-2-delta subunit of presynaptic voltage-gated calcium channels^{15,16}.

Regarding opioid drugs, their action mechanism is based on activation of one, or synergism of three main opioid receptors

(μ , κ and δ). The analgesic effect is primarily correlated with the activation of μ receptors, on which drugs such as morphine and tramadol act. When agonizing this receptor, there is inhibition of adenylyl cyclase, increase of the minimum threshold of voltage-gated calcium channels, and the activation of internal potassium channels rectifier. These actions will result in a greater stabilization of the resting potential of the cell membrane and less signaling of second messengers, decreasing release of neurotransmitters, which would continue the pain signal pathway to the cerebral cortex^{17,18}.

Use of tramadol for neuropathic pain is considered, in the literature, as a second-line treatment, while pregabalin is considered the first-line treatment¹⁹. However, as indicated the last review on the subject by Cochrane²⁰, there are not enough data to demonstrate the effectiveness of the treatment of neuropathic pain with this drug, thus further studies regarding the subject are needed.

METHODS

Prospective longitudinal experimental study selected an animal model of induced peripheral neuropathy, whose animals were submitted to tramadol and pregabalin use. The evaluation method was previously established. Later, the results were analyzed, discussed and then conclusions were formulated.

Eighteen male rats of the species *Ratus norvegicus*, Wistar strain, weighing between 200-300 grams and aged between 8-12 weeks, were randomly distributed into: 1) tramadol test group – animals mechanically induced to peripheral neuropathy taking tramadol (5 animals); 2) pregabalin test group – animals mechanically induced to peripheral neuropathy taking pregabalin (5 animals); 3) tramadol control group – animals taking tramadol without being induced to peripheral neuropathy (3 animals); 4) pregabalin control group – animals taking pregabalin without being induced to peripheral neuropathy (3 animals); and 5) surgical pilot group – animals mechanically induced to peripheral neuropathy, in order to improve the surgical technique (2 animals).

Animals' environmental conditions

The animals were separated into groups of 3, in a polyethylene cage with wood shavings, according to their respective experimental group. The cages were tagged in order to identify the animals.

The temperature was set between 20-25°C, with daily controlled light-dark 12 hours cycles each, with lights on from 7:00 am to 7:00 pm in order to conduct the experiments and handling the animals. Water and food were offered on demand throughout the whole experiment.

Prior to the procedure, the animals were weighed and anesthetized with 10mg/kg xylazine hydrochloride associated with 100mg/kg ketamine, administered intraperitoneally.

Then, every animal in the tramadol test group (n=5), pregabalin test group (n=5) and surgical pilot group (n=2) were mechanically induced to peripheral neuropathy through the Peripheral Nerve Compression technique. Based on this technique, the sciatic nerve was exposed in about 4 cm at the posterolateral aspect of the rat's right thigh, and then compressed for approximately 30 seconds by a hemostat, as previously described in the literature. After the procedure, the incision site was sutured with 5-0 Prolene (Polypropylene)^{21,22}.

Postoperative

After peripheral neuropathy induction surgery, the animals were put back in their cages. All animals were monitored for 6 days, and the allodynia threshold was measured on the first and third day of treatment (Post-Op day 4 and 6), which were recorded in individual charts.

In addition, the surgical site was inspected during every follow-up visit, searching for erythema, swelling, and serous or purulent discharge, as well as the presence of inflammation or infection at the incision site. However, there were no complications at all.

Animals' evaluation

Prior to the behavioral tests, each animal remained for at least 4 weeks to familiarize to local conditions, in order to reduce the animals' stress and minimize an emotional component in the study. Mechanical allodynia was evaluated before (control data of every group) and after mechanical induction of peripheral neuropathy, according to the "ascending stimulus method".

This method consists on the use of von Frey filaments with stiffness increments mechanically applied to the hind limbs of the animals for 1 to 2 seconds. The response was considered negative when the animal did not withdraw its hind leg, so that

the next bending force was applied with a filament larger than the previous one. The response was considered positive when the animal withdrew its hind leg (escape reflex) at least twice during the least intense force applied²³⁻²⁵. The forces used were 0.07, 0.2, 2.0, 4.0, 10.0 and 300.0 grams, using SORRI® filaments.

Allodynia development

The mechanical withdrawal threshold was evaluated prior to the peripheral neuropathy induction (mechanical sensitivity baseline), as well as throughout the study: right after peripheral neuropathy development, during treatment and after treatment. In addition, the withdrawal threshold from the tramadol and pregabalin control groups was evaluated as well.

Four days after that, every animal from neuropathic test group (n=10) that presented allodynia were included in the study. Those animals who didn't present allodynia, were excluded. However, every one of ten animals developed allodynia on the 4th day.

Treatment

After the development of allodynia, pregabalin was one of the drugs that was used for treatment. The dose chosen was 40mg/kg, administered by oral gavage. The groups involved in this conventional treatment corresponded to a total sample of 8 Wistar strain males, which were participants of the following groups: pregabalin test and pregabalin control. The drug administration was performed on the fourth and sixth postoperative days. The test to assess allodynia was performed 1 hour after drug administration²⁶⁻²⁸.

Tramadol was the other medication used for pain treatment. The dose chosen was 10mg/kg, administered intraperitoneally. The groups involved in this treatment corresponded to a total of 8 animals, which were participants of the following groups: tramadol test and tramadol control. The drug administration was performed on the fourth and sixth postoperative days. The test to assess allodynia was performed 1 hour after drug administration²⁹.

Animals sacrifice

By the end of the pharmacological treatment (7 days after mechanical induction of neuropathy) the animals were sacrificed. The animals were submitted to Isoflurane inhalation, causing the minimal discomfort as possible to the animals.

Statistical analysis

The study analysis between the groups according to the moments were performed with the Student's t-test.

The analysis within the group according to the moments was performed with the paired t-test.

The significance level adopted for every analysis was 5%. Each analysis was performed using the Data Analysis and Statistical Software for Professionals (Stata) version 16.0® statistical program.

RESULTS

As previously described, the neuropathic pain induction was performed through the "Sciatic Nerve Compression" method. Each one of the 10 animals submitted to this procedure developed neuropathic pain, presenting more sensitive tolerance levels to the force generated by the monofilament on their paws (Table 1).

When analyzing the pre-treatment, 1st day of treatment and 3rd day of treatment according to the type of medication used, no difference was observed between the groups. A trend in pre-treatment moments (p=0.067) can be considered between group analysis (Table 2).

Analyzing the results within the group sample that used pregabalin, only the pre-treatment (mean=2.40) and the 3rd day of treatment (mean=242.0) were different (p=0.014). Within the animals that used tramadol, different results were found between pre-treatment (mean=3.60) and 1st day of treatment (mean= 300.0) (p<0.001); and between pre-treatment (mean=2.40) and 3rd day of treatment (mean=242.0) (p=0.015) (Table 3).

Table 1. Sciatic Nerve compression analysis.

	Before surgery	After surgery	p*
Mean (sd)	10.00g (0.0)	3.00g (1.05)	< 0.0001
n	10	10	

*Paired t-test. sd = standard deviation; n = number; g = grams.

Table 2. Analysis of pain tolerance in grams over the stimulus between the groups according to the moments.

Variables	Groups		p*
	Pregabalin	Tramadol	
	Mean (sd)		
Pre-treatment (g)	2.4 (0.89)	3.6 (0.89)	0.067
1st day of treatment (g)	184.0 (158,84)	300.0 (0.0)	0.141
3rd day of treatment (g)	242.0 (129.69)	242.0 (129.69)	1.00

* Student's t-Test. sd = standard deviation; g = grams.

Table 3. Analysis of pain tolerance over the stimulus within the group according to the moments.

Variables	Pregabalin	p*	Tramadol	p*
	Mean (sd)		Mean (sd)	
Pre-treatment (g)	2.4 (0.89)	0.063	3.6 (0.89)	<0.001
1st day of treatment (g)	184.0 (158,84)		300.0 (0.0)	
Pre-treatment (g)	2.4 (0.89)	0.014	3.6 (0.89)	0.015
3rd day of treatment (g)	242.0 (129.69)		242.0 (129,69)	
1st day of treatment (g)	184.0 (158,84)	0.374	300.0 (0.0)	0.374
3rd day of treatment (g)	242.0 (129.69)		242.0 (129.69)	

*Paired t-test. sd = standard deviation; g = grams.

This study followed all the guidelines of the Brazilian Society of Science in Laboratory Animals (SBCAL), Animal Research: Reporting of In Vivo Experiment (ARRIVE) and followed the Brazilian Federal Law 11.794/2008 and the guidelines of the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA).

The study was approved by the Ethics Committee for Animal Use (CEUA) of Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – PUC/SP, under protocol number 2020/122, on July 30th, 2020.

DISCUSSION

First, the study focused on generating neuropathic pain in Wistar rats in order to test the pharmacological treatment. There are several techniques in animal models of neuropathic pain described in the literature aiming to evaluate the treatment for this entity³⁰. Among the models, it was used the “Peripheral

Nerve Crush” described by Jimenez et al.²¹. Each of the 10 animals which was submitted to surgery to develop peripheral neuropathic pain had a more sensitive paw withdrawal threshold in the postoperative period, corroborating the effectiveness of the technique (Table 1). This was chosen due to the simple replication and good results in the quoted article; and also due to the lack of literature about the comparison between treatments for neuropathic pain in animals. Thus, this study contributed to this technique solidification.

Regarding the treatment effectiveness, after the development of chronic pain, the response to therapy was analyzed in two moments, and the response values to the pain stimulus was measured on Post-Op day 4 and on Post-Op day 6. Comparing the efficacy between the pregabalin and tramadol groups on Post-Op day 4 and Post-Op day 6, there was no significant statistical difference. From the perspective of Bates et al. review¹⁹, pregabalin is considered a first-line drug, while opioids such as tramadol are considered second-line for neuropathic pain management. As shown in another Cochrane’s review from 2017²⁰, the data are still poor regarding tramadol, which may be related to the fact that the drug isn’t considered as a first-line treatment.

According to the analysis within the groups, we obtained a significant difference when comparing the pre-treatment of pregabalin group and the results on Post-Op day 6. Furthermore, we did the same comparison regarding the tramadol group, which also indicated a significant difference between pre-treatment and Post-Op day 6; and between pre-treatment and Post-Op day 4 ($p < 0.05$), suggesting that both drugs have therapeutic potential for neuropathic pain, as described in the literature^{26,27,29}.

The study performed by Kaneko et al.²⁹ analyzed the efficacy of tramadol, comparing oral and intraperitoneal administration. That study achieved significant increases in the withdrawal threshold after tactile allodynia stimulation in animals with neuropathic pain, corroborating to the results obtained in this study.

Regarding pregabalin, studies have shown its effectiveness for pain management such as the one by Wang et al.³¹ In that study, it was also possible to verify the effect of the drug using it during preoperative period, indicating pregabalin as a protective factor in the establishment of neuropathic pain.

The major limitation of the study was the impossibility of acquiring a more sensitive quantitative pain assessment test as the one on the market, Electronic Von Frey Test, which brings the applied force into exact decimal values. Given the financial issue, it was necessary to use a manual monofilament system in this study, which had only 7 variations of force. Therefore, it resulted in data with a large standard deviation and lower statistical relevance.

CONCLUSION

In conclusion, the treatment of neuropathic pain concerning a well-being state to the patient is complex and challenging. In our study, we found that both pregabalin and tramadol are effective drugs for pain management in this pathological entity. However, comparing them, it was not possible to obtain significant statistical data, given the limitations of the project. In addition, the Peripheral Nerve Compression method was effective for the development of neuropathic pain in animal model, being an easy, low-cost technique; therefore, making this animal model a good choice in the evaluation of neuropathic pain treatments.

REFERENCES

1. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*. 2006;122(3):289-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.002>. PMID:16540249.
2. Camporeze B, Simm RF, Estevão IA, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of neuropathic pain: current perspectives of indications, cost-effectiveness, complications and results. *J Health Sci*. 2017;7(2):68-79.
3. Galvão ACR. Dor neuropática: tratamento com anticonvulsivantes. São Paulo: Segmento Farma; 2005.
4. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 2002. 222 p.
5. Schestatsky P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. *Rev HCPA*. 2008;28(3):177-87.
6. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>. PMID:18003941.
7. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101415. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>. PMID:31703792.
8. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13(11):1153-69. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>. PMID:17038030.
9. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>. PMID:17888574.
10. Davies HTO, Crombie IK, Macrae WA, Rogers KM. Pain clinic patients in northern Britain. *Pain Clin*. 1991;5(3):129-35.
11. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003;60(11):1524-34. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.11.1524>. PMID:14623723.
12. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain*. 1999;79(1):15-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00138-9). PMID:9928771.
13. Gordon A, Hitchcock ER. Illness behaviour and personality in intractable facial pain syndromes. *Pain*. 1983;17(3):267-76. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90099-4](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(83)90099-4). PMID:6657287.
14. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general

- population survey. *J Pain*. 2006;7(4):281-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>. PMID:16618472.
15. Amorim DR. A terapêutica farmacológica da dor neuropática: linhas orientadoras recomendadas. *Dor*. 2015; 23(3):15-21.
16. Hennemann-Krause L, Sredni S. Systemic drug therapy for neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl 1):91-4. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160057>.
17. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia: when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*. 2019;393(10180):1558-68. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30430-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30430-1). PMID:30983591.
18. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:443-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>. PMID:30594783.
19. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med*. 2019;20(Suppl 1):S2-12. <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnz075>. PMID:31152178.
20. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD003726. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub4>. PMID:28616956.
21. Jiménez CR, Stam FJ, Li KW, et al. Proteomics of the injured rat sciatic nerve reveals protein expression dynamics during regeneration. *Mol Cell Proteomics*. 2005;4(2):120-32. <http://dx.doi.org/10.1074/mcp.M400076-MCP200>. PMID:15509515.
22. Niederberger E, Kühlein H, Geisslinger G. Update on the pathobiology of neuropathic pain. *Expert Rev Proteomics*. 2008;5(6):799-818. <http://dx.doi.org/10.1586/14789450.5.6.799>. PMID:19086860.
23. Minett MS, Quick K, Wood JN. Behavioral measures of pain thresholds. *Curr Protoc Mouse Biol*. 2011;1(3):383-412. <https://doi.org/10.1002/9780470942390.mo110116>.
24. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:284. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2017.00284>. PMID:28932184.
25. Scholz J, Broom DC, Youn D, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in Lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2005;25(32):7317-23. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1526-05.2005>.
26. Khan J, Noboru N, Imamura Y, Eliav E. Effect of Pregabalin and Diclofenac on tactile allodynia, mechanical hyperalgesia and pro inflammatory cytokine levels (IL-6, IL-1 β) induced by chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats. *Cytokine*. 2018;104:124-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.003>. PMID:29102165.
27. Pires OC, Dalcim ML, Pigozzi ALM et al. Effects of duloxetine, fluoxetine and pregabalin on fentanyl-induced hyperalgesia in *rattus norvegicus*. *BrJP*. 2020;3(1):14-8. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200004>.
28. Hewitt E, Pitcher T, Rizoška B, et al. Selective cathepsin s inhibition with miv-247 attenuates mechanical allodynia and enhances the antiallodynic effects of gabapentin and pregabalin in a mouse model of neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(3):387-96. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232926>.
29. Kaneko K, Umehara M, Homan T, Okamoto K, Oka M, Oyama T. The analgesic effect of tramadol in animal models of neuropathic pain and fibromyalgia. *Neurosci Lett*. 2014;562:28-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.01.007>. PMID:24412679.
30. Jaggi AS, Jain V, Singh N. Animal models of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011;25(1):1-28. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00801.x>. PMID:20030738.
31. Wang RR, Lou GD, Yu J, et al. Oral administration of pregabalin in rats before or after nerve injury partially prevents spontaneous neuropathic pain and long outlasts the treatment period. *Pharmacology*. 2016;97(5-6):251-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000444329>. PMID:26901681.

CORRESPONDING AUTHOR

Pedro Naves Aguiar Ribeiro
Medical student
Pontifical Catholic University of São Paulo
Sorocaba, São Paulo, Brazil
E-mail: pnar98@gmail.com

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose

Ethics Committee for Animal Use Approval: (CEUA) of Faculty of Medical Sciences and Health – PUC/SP, under protocol number 2020/122.

Avaliação do Tempo Pré-Hospitalar e Evolução Neurológica em 30 Dias de Pacientes Vítimas de Traumatismo Cranioencefálico Moderado e Grave

Assessment of Prehospital Time and Neurologic Outcome in 30 Days of Patients With Moderate or Severe Traumatic Brain Injury

Danielle de Lara¹ 

Pedro Henrique Gomes Geraldini² 

Roberto Plotegher Steiner Santangelo² 

RESUMO

Introdução: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é o trauma mais prevalente e com maior morbidade, afetando principalmente pacientes jovens. Na maioria dos casos incapacita suas vítimas, podendo deixar sequelas definitivas. A busca por melhores desfechos neurológicos é uma constante neste trauma, sendo o tempo pré-hospitalar uma possível variável de impacto. Neste estudo foi analisada a variável tempo pré-hospitalar e seu impacto sobre o desfecho neurológico de vítimas de TCE grave e moderado. **Objetivo:** Associar o tempo pré-hospitalar com os desfechos dos pacientes vítimas de TCE moderado e grave nos primeiros 30 dias de evolução hospitalar. **Métodos:** Estudo prospectivo baseado em prontuários de internação hospitalar por TCE entre julho/2021 e junho/2022 do Hospital Santa Isabel em Blumenau, Santa Catarina. Foram registrados dados gerais da internação, tempo pré-hospitalar, classificação pela escala de coma de Glasgow (ECG), achados tomográficos na admissão e evolução do paciente. **Resultados:** Sessenta e dois pacientes preenchem os critérios de inclusão e foram analisados. O tempo pré-hospitalar médio foi de 91,77 minutos. Observou-se predomínio de tempos pré-hospitalares maiores em pacientes com desfechos piores (sequela neurológica ou morte) com $p = 0,0006$. O ECG da admissão também se relacionou com o desfecho, com piores desfechos no TCE grave ($p = 0,0109$). **Conclusão:** A análise dos resultados sugere que o ECG na admissão e o tempo pré-hospitalar têm impacto direto sobre o desfecho neurológico e mortalidade das vítimas de TCE moderado e grave.

Palavras-chave: Traumatismos cranioencefálicos; Escala de coma de Glasgow; Atendimento pré-hospitalar; Morbidade

ABSTRACT

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is the most prevalent trauma with the highest morbidity, mainly affecting young patients. In most cases, victims are disabled, causing permanent deficits in many of them. The search for better neurological outcomes is a constant in this trauma, with prehospital time being a possible impact variable. In this study, the prehospital time variable and its impact on neurological outcome of victims of severe and moderate TBI were analyzed. **Objective:** To associate prehospital time with the outcomes of patients with moderate and severe TBI in the first 30 days of hospital evolution. **Methods:** Prospective study based on hospital admission records for TBI from July/2021 to June/2022 at the Santa Isabel Hospital in Blumenau, Santa Catarina. General data about hospitalization, prehospital time, classification by the Glasgow Coma Scale (GCS), tomographic findings at admission and patient evolution were recorded. **Results:** Sixty-two patients met the inclusion criteria and were analyzed. The average prehospital time was 91.77 minutes. A predominance of longer prehospital times was observed in patients with worse outcomes (neurological deficit or death) with $p = 0.0006$. GCS at admission was also related to the outcome, with worse outcomes in severe TBI ($p = 0, 0109$). **Conclusion:** Analysis of the results suggests that GCS on admission and prehospital time have a direct impact on the neurological outcome and mortality of moderate and severe TBI victims.

Keywords: Traumatic brain injury; Glasgow coma scale; Prehospital emergency care; Morbidity

¹MD, MSc, Neurosurgeon, HSI; Master in Public Sciences, Professor of Neurosurgery, Foundation Regional University of Blumenau – FURB, Blumenau, SC, Brazil.

²Medicine student, Foundation Regional University of Blumenau – FURB, Blumenau, SC, Brazil.

Received Dec 13, 2022

Accepted Jan 10, 2023

INTRODUÇÃO

O trauma em geral está elencado como uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Esse pode ser visto como um problema de saúde pública, principalmente porque afeta em especial uma faixa etária de pessoas ativas, sendo a principal causa de morte e incapacidades em pessoas com idade entre 5 e 29 anos¹.

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é entendido como qualquer lesão decorrente de um trauma externo que tenha como consequência alterações anatômicas do crânio, como fratura ou laceração do couro cabeludo, bem como o comprometimento físico e/ou funcional das meninges, encéfalo ou seus vasos, resultando em alterações cerebrais, momentâneas ou permanentes, de natureza cognitiva ou funcional². O TCE é o tipo de trauma mais prevalente e é o trauma com a maior taxa de mortalidade, sendo o tipo grave, em específico, responsável por cerca de 30 a 70% das mortes após eventos traumáticos³. Além disso, TCE também é o trauma que majoritariamente determina a morbidade e a evolução do paciente, com seus sobreviventes normalmente apresentando sequelas importantes e deterioração da qualidade de vida⁴.

A predição do prognóstico é um dos principais problemas associados ao TCE, pois apenas dados clínicos, muitas vezes, não são suficientes para identificar os pacientes que terão um pior prognóstico ou desfecho fatal⁵. Devido a essas dificuldades, há considerável interesse no desenvolvimento de escalas e protocolos, e no aprimoramento e padronização da coleta de dados que reflitam a gravidade do dano cerebral e que se correlacionem com mortalidade e prognóstico funcional a longo prazo, tanto para identificar pontos de fraqueza no serviço, quanto para padronizar o atendimento⁵⁻⁷.

Uma escala padronizada e consolidada no atendimento dos TCEs é a escala de coma de Glasgow (ECG), usada para de avaliação neurológica prática que pontua o indivíduo vítima de trauma com resultados variando de 3 a 15⁸. Baseado nessa escala, o TCE é classificado como leve, moderado ou grave. Traumas leves (ECG 14-15) são a maioria dos casos de concussão e conseguem uma completa reabilitação cerebral, porém, alguns podem ter sequelas mínimas, com enfoque na memória e concentração. No trauma moderado (ECG 13-9) o paciente se encontra letárgico

ou entorpecido, e nos traumas graves (ECG 8-3) o paciente se encontra comatoso, com dificuldade de abrir os olhos e seguir comandos⁹.

A despeito desta classificação, o atendimento precoce para identificação de lesões é de suma importância no trauma cranioencefálico, visto que muitos danos secundários podem ser evitados ou minimizados aplicando as condutas e manobras terapêuticas adequadas¹⁰.

Sabe-se da importância do atendimento precoce para as vítimas de trauma, e a subsequente categorização das mortes por trauma, divididas em uma distribuição trimodal. O primeiro período ocorre de segundos a minutos após o acidente, quando pouco se pode fazer para minimizar os danos sofridos¹¹. O segundo período ocorre de minutos a até algumas horas após o acidente, momento caracterizado pela rápida necessidade de avaliação e ressuscitação, sendo o período ouro para cuidado com o traumatizado¹², momento no qual podem ser realizadas manobras e procedimentos para salvar a vida dos pacientes. Por fim, o terceiro período está representado por dias a semanas após o acidente, quando se observam os resultados de condutas tomadas nos períodos anteriores^{10,13}.

Ainda a respeito do tratamento precoce no trauma, sabe-se que o tempo pré-hospitalar (período decorrido entre o trauma até a admissão na unidade hospitalar de referência) está associado com o aumento da mortalidade hospitalar por todas as causas em pacientes vítimas de todos os tipos de trauma¹⁴. É também importante considerar o impacto da pandemia global de COVID-19, que sobrecarregou o atendimento pré-hospitalar, principalmente o móvel¹⁵, retardando a disponibilidade para atendimento de outras emergências, aumentando o tempo de admissão hospitalar^{3,16}.

Portanto, por conta do pequeno número de pesquisas encontrado na literatura, especialmente no Brasil, que investigam o efeito do tempo pré-hospitalar sobre o desfecho neurológico dos pacientes vítimas de traumatismo craniano moderado e grave, apresentamos este estudo com o objetivo de melhor compreender a morbidade do traumatismo cranioencefálico e contribuir para que os serviços de saúde encontrem melhores soluções e consequentemente melhores prognósticos para as vítimas de trauma.

MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo com pacientes vítimas de TCE. Os sujeitos do estudo foram pacientes admitidos através do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Santa Isabel (HSI), de Blumenau, SC, vítimas de TCE moderado e grave durante o período entre julho/2021 e junho/2022.

As análises foram feitas através da coleta de dados de prontuários. Os dados foram exportados sem identificação dos sujeitos para uma planilha do Microsoft Excel através do prontuário eletrônico Tasy. O estudo foi aprovado pelo CEP com o protocolo 48527421.0.0000.5370 (número CAAE).

As variáveis registradas durante o trabalho foram dados sócio-demográficos, data de internação, tempo pré-hospitalar, dados relacionados ao mecanismo do trauma e atendimento inicial, classificação do trauma pela ECG, achados tomográficos na admissão e evolução do paciente.

A gravidade do trauma foi baseada na escala de coma de Glasgow (ECG), sendo o trauma com ECG entre 13-9 considerado moderado e o trauma com ECG entre 8-3 grave, conforme a literatura⁶.

O tempo de admissão denominado “tempo pré-hospitalar” foi calculado pelo intervalo transcorrido entre o trauma até o momento de admissão no serviço de neurocirurgia do HSI. Para classificação do mecanismo do trauma foi utilizada a descrição dada pelo serviço de atendimento pré-hospitalar e/ou pelo médico do primeiro atendimento (quando este foi realizado em outro hospital antes do encaminhamento ao HSI), sendo definidos em: queda de altura, acidente de trânsito e vítima de agressão.

Para a avaliação da evolução dos pacientes foi usada a Escala de Desfechos de Glasgow (Glasgow Outcome Scale – GOS), conforme Tabela 1. A análise da evolução se deu nos primeiros 30 dias após o trauma, sendo: 1) pacientes que receberam alta hospitalar nesse período, foram classificados de acordo com a GOS, no dia da alta; 2) pacientes que ainda estavam internados foram classificados de acordo com GOS, no dia em que completaram 30 dias do trauma; e 3) pacientes que evoluíram a óbito nos primeiros 30 dias de internação.

Os achados tomográficos analisados foram aqueles indicativos de trauma, como fratura do crânio, presença de hematoma extradural, hematoma subdural, hemorragia subaracnoide traumática e contusões cerebrais. Além da descrição dos achados, as tomografias foram classificadas de acordo com os critérios de Marshall (Tabela 2).

Tabela 1. Escala de Desfecho de Glasgow (Glasgow Outcome Scale – GOS).

Pontuação GOS	Interpretação
1	Morte
2	Estado vegetativo
3	Incapacidade severa (capaz de seguir comandos, incapaz de viver independentemente)
4	Incapacidade moderada (capaz de viver independentemente, incapaz de voltar ao trabalho ou escola)
5	Incapacidade leve (capaz de voltar ao trabalho ou escola)

Fonte: Adaptado de Jennett et al.¹⁷.

Tabela 2. Escala de Marshall para categorização de lesões em tomografia computadorizada de crânio.

Categoria	Achados em tomografia
Lesão difusa – I	Sem patologia intracraniana observável
Lesão difusa – II	Cisternas da base presentes, desvio de linha média de 0 a 5 mm, lesões hiperdensas ou mistas < 25 mL
Lesão difusa – III	Cisternas da base comprimidas ou ausentes, desvio de linha média de 0 a 5 mm, lesões hiperdensas ou mistas < 25 mL
Lesão difusa – IV	Desvio de linha média > 5 mm, lesões hiperdensas ou mista < 25 mL
Lesões operadas – V	Quaisquer lesões removidas cirurgicamente
Lesões não operadas – VI	Lesões hiperdensas ou mistas > 25 mL não operadas

Fonte: Adaptado de Nambiar et al.¹⁸.

Os critérios de exclusão foram: tempo pré-hospitalar desconhecido, tempo pré-hospitalar superior a 24h, pacientes com ECG indicativo para TCE leve e pacientes sem tomografia de crânio na admissão.

RESULTADOS

A distribuição das frequências absolutas encontradas durante o levantamento de dados das 62 vítimas de traumatismo cranioencefálico moderado e grave que foram incluídas no estudo está descrita na Tabela 3. Dentre os participantes, 47 sujeitos (75,8%) eram homens e 15 (24,2%) eram mulheres. A idade dos pacientes variou na amplitude de 15 a 88 anos, sendo as faixas de idade mais afetadas entre 24-34 anos (19,4%), e 34-44 anos (21%) e os traumatizados foram, em sua maioria, vítimas de TCE grave (59,7%) enquanto 40,3% eram moderados.

Na análise da principal variável de interesse do estudo, o tempo pré-hospitalar, foi encontrado um tempo médio de 91,77 minutos do momento do acidente até a admissão pelo serviço de neurocirurgia do Hospital Santa Isabel. Um dos fatores identificados com efeito sobre o tempo pré-hospitalar foi a passagem, dos pacientes por outros hospitais antes do atendimento no serviço de referência. Vinte um pacientes foram encaminhados a outros serviços antes de chegar ao Hospital Santa Isabel, logo, 33,9% dos atendidos não chegaram direto ao serviço referência, enquanto 41 chegaram direto ao serviço, representando 66,1% da cota de atendidos.

Quando analisado o desfecho neurológico, encontrou-se que 33 pacientes (53,2%) evoluíram sem déficit neurológico, 11 (17,7%) evoluíram com déficit e 18 (29%) foram a óbito. Dentre os pacientes que evoluíram com déficit, 3 (4,8%) se enquadraram como GOS – 4, e 8 (12,9%) se enquadraram como GOS – 3.

Além dos números absolutos, temos a Tabela 4 que demonstra os resultados da associação entre as características do paciente e do seu atendimento, com a evolução neurológica sem déficit, com déficit ou óbito. Na análise da correlação entre o tempo pré-hospitalar e o desfecho neurológico, observou-se um predomínio de maior tempo médio nos pacientes que evoluíram com um desfecho grave (com déficit ou óbito). Nos pacientes que tiveram como desfecho o óbito, a média para tempo pré-hospitalar foi de 146,4 minutos, já dos pacientes que evoluíram com déficit foi de

Tabela 3. Distribuições de frequências absolutas, relativas, média, mediana e estimativas em forma de intervalos de confiança das características dos pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico moderado e grave.

Características	n (%) (n = 62)	IC (95%)
Sexo		
Feminino	15 (24,2%)	(13,53 - 34,85)
Masculino	47 (75,8%)	(65,15 - 86,47)
Idade (anos) (h=10)		
14 -- 24	8 (12,9%)	(4,56 - 21,25)
24 -- 34	12 (19,4%)	(9,52 - 29,19)
34 -- 44	13 (21%)	(10,83 - 31,1)
44 -- 54	8 (12,9%)	(4,56 - 21,25)
54 -- 64	9 (14,5%)	(5,75 - 23,28)
64 -- 74	6 (9,7%)	(2,32 - 17,04)
74 -- 84	5 (8,1%)	(1,29 - 14,84)
84 -- 94	1 (1,6%)	(0 - 4,75)
(iii) Idade (Geral) (n = 62)		
(Média ± DP)	(45,44 ± 18,92)	(40,73 - 50,14)
(Mediana ± DQ)	(42,5 ± 14,25)	
ECG		
(Média ± DP)	(7,34 ± 4,34)	(6,26 - 8,42)
(Mediana ± DQ)	(6,5 ± 4,5)	
Tempo pré-hospitalar (min)		
(Média ± DP)	(91,77 ± 83,9)	(70,89 - 112,66)
(Mediana ± DQ)	(60 ± 45)	
Mecanismo do trauma		
Acidente de trânsito	35 (56,5%)	(44,11 - 68,79)
Queda de altura	25 (40,3%)	(28,11 - 52,53)
Vítima de agressão	2 (3,2%)	(0 - 7,62)
Primeiro serviço?		
Sim	41 (66,1%)	(54,35 - 77,91)
Não	21 (33,9%)	(22,09 - 45,65)
Tipo do trauma (ECG)		
Moderado	25 (40,3%)	(28,11 - 52,53)
Grave	37 (59,7%)	(47,47 - 71,89)
Marshall		
1	6 (9,7%)	(2,32 - 17,04)
2	23 (37,1%)	(25,07 - 49,12)
3	16 (25,8%)	(14,91 - 36,7)
4	17 (27,4%)	(16,32 - 38,52)
Evolução		
Com déficit	11 (17,7%)	(8,23 - 27,25)
Sem déficit	33 (53,2%)	(40,81 - 65,65)
Óbito	18 (29%)	(17,73 - 40,33)
GOS		
1	18 (29%)	(17,73 - 40,33)
2	0 (0%)	(0 - 0)
3	8 (12,9%)	(4,56 - 21,25)
4	3 (4,8%)	(0 - 10,18)
5	33 (53,2%)	(40,81 - 65,65)

I – DP: desvio padrão; DQ: desvio quartílico. II – IC: Intervalos de confiança para a média e para a proporção com 95% de confiança.

Tabela 4. Associação entre as características dos pacientes e o desfecho: evolução (com déficit, sem déficit e óbito). Pacientes vítimas de TCE moderado e grave.

Características	Evolução			P
	Com déficit (n = 11)	Sem déficit (n = 33)	Óbito (n = 18)	
Sexo				
Feminino	1 (9,1%)	10 (30,3%)	4 (22,2%)	0,3538
Masculino	10 (90,9%)	23 (69,7%)	14 (77,8%)	
Idade (Anos)				
(Média ± DP)	(49,7 ± 15,9)	(40,2 ± 19,9)	(52,4 ± 16,7)	0,0376(*)
(Mediana ± DQ)	(53 ± 11,8)ab	(34 ± 14,5)a	(50 ± 10,8)b	
ECG				
(Média ± DP)	(6,9 ± 3,9)	(8,4 ± 4,6)	(5,6 ± 3,6)	0,1551(*)
(Mediana ± DQ)	(7 ± 3,3)a	(11 ± 5)a	(3,5 ± 1,9)a	
Tempo pré-hospitalar				
(Média ± DP)	(102,3 ± 74,3)	(58,5 ± 54,1)	(146,4 ± 105,4)	0,0006(*)
(Mediana ± DQ)	(75 ± 48,8)a	(40 ± 15)b	(150 ± 50,6)a	
Primeiro serviço?				
Sim	7 (63,6%)	24 (72,7%)	10 (55,6%)	0,4560
Não	4 (36,4%)	9 (27,3%)	8 (44,4%)	
Mecanismo do trauma				
Acidente de trânsito	5 (45,5%)	20 (60,6%)	10 (55,6%)	0,7925
Queda de altura	6 (54,5%)	12 (36,4%)	7 (38,9%)	
Vítima de agressão	0 (0%)	1 (3%)	1 (5,6%)	
Tipo do trauma (ECG)				
Moderado	3 (27,3%)	19 (57,6%)	3 (16,7%)	0,0109
Grave	8 (72,7%)	14 (42,4%)	15 (83,3%)	
Marshall				
1	0 (0%)	6 (18,2%)	0 (0%)	-
2	7 (63,6%)	13 (39,4%)	3 (16,7%)	
3	1 (9,1%)	6 (18,2%)	9 (50%)	
4	3 (27,3%)	8 (24,2%)	6 (33,3%)	

I – DP: desvio padrão; DQ: desvio quartílico. II – P: Valor-P do Teste Qui-quadrado de independência; (*) P: Valor-P do Teste de Kruskal Wallis (ANOVA não-paramétrica). Letras diferentes representam diferenças significativas entre grupos (Teste de Dunn (Teste de Comparação Múltipla). Em todos os casos, se $P < 0,05$, então: diferenças significativas entre grupos.

102,3 minutos, enquanto dos pacientes que evoluíram sem déficit foi significativamente inferior, um tempo de 58,5 minutos. Essa correlação tempo x desfecho foi estatisticamente significativa, com $p = 0,0006$.

Ao analisar idade e desfecho, observamos um predomínio de maior idade dos pacientes com pior desfecho, sendo que a idade

média dos pacientes que evoluíram para óbito foi de 52,4 anos, enquanto dos que evoluíram com déficit 49,7, e a dos que tiveram desfecho sem déficit neurológico foi de 40,2 anos ($p = 0,0376$). Sobre os pacientes que evoluíram sem déficit, 57,6% eram traumas moderados enquanto 42,4% eram graves. Dos que evoluíram com déficit, 27,3% eram traumas moderados e 72,7% eram graves. Por fim, dos pacientes que tiveram como desfecho o óbito 16,7% eram traumas moderados e 83,3% traumas graves.

Foram encontrados nos achados tomográficos na admissão, descritos pela escala de Marshall, que dentre os 33 pacientes que evoluíram sem déficit, 6 (18,2%) apresentavam Marshall – 1, 13 (39,4%) apresentavam Marshall – 2, 6 (18,2%) apresentavam Marshall – 3 e 8 (24,2%) apresentavam Marshall – 4; nos pacientes evoluídos com déficit (11), 7 (63,6%) apresentavam Marshall – 2, 1 (9,1%) com Marshall – 3 e 3 (27,3) com Marshall – 4. Já dentre os pacientes 18 pacientes que evoluíram para óbito, 0 tiveram Marshall – 1 na admissão, 3 (16,7%) tiveram Marshall – 2, 9 (50%) tiveram Marshall – 3 e 6 (33,3%) tiveram Marshall – 4.

Foi ainda identificada correlação estatisticamente relevante entre o ECG da admissão e o desfecho neurológico ($p=0,0109$), com os pacientes vítimas de TCE grave mais propensos a apresentar déficit neurológico ou morte em 30 dias em comparação às vítimas de TCE grave.

Os demais resultados provenientes do estudo estão descritos nas Tabelas 3 e 4.

DISCUSSÃO

O traumatismo cranioencefálico é o trauma mais prevalente e aquele com a maior taxa de mortalidade no mundo, sendo associado a mais da metade das mortes após um evento traumático⁴. Para alguns autores, o TCE é um problema de saúde pública, pois afeta principalmente a faixa etária ativa da população³.

Neste trabalho identificamos maioria de pacientes do sexo masculino (75,8%), sendo as faixas de idade mais afetadas pelo TCE aquelas entre 24-34 anos (19,4%) e 34-44 anos (21% da população). Um estudo também brasileiro sobre TCE³ demonstrou população com as mesmas características, com prevalência do sexo masculino, em especial, na faixa etária de 21 a 60 anos, conforme já evidenciado na literatura¹ o mecanismo principal desses traumas foi queda de altura. Esta pesquisa encontrou como mecanismo predominante do trauma os acidentes de trânsito, levantando mais uma vez a constante preocupação com a segurança de nossas vias e a educação para o trânsito como políticas de saúde pública.

Antecipar o prognóstico é um dos principais problemas associados ao atendimento do TCE. Dados sobre trauma sugerem que o atendimento precoce para identificação de lesões é de suma importância nesses casos, no entanto, a literatura apresenta múltiplas escalas de avaliação e dados conflitantes sobre este tema.

Foram consideradas 62 vítimas de TCE moderado e grave, das quais 47 (75,8%) eram homens e 15 (24,2%) eram mulheres. A idade dos pacientes variou na amplitude de 15 a 88 anos, sendo as faixas de idade mais afetadas entre 24-34 anos (19,4%), e 34-44 anos (21%). Dos pacientes, 33 (53,2%) evoluíram sem déficit neurológico, 11 (17,7%) evoluíram com déficit e 18 (29%) foram a óbito. Dentre os pacientes que evoluíram com déficit, 3 (4,8%) se enquadram como GOS – 4, e 8 (12,9%) se enquadram como GOS – 3. A principal variável de interesse do estudo foi o tempo pré-hospitalar, com um tempo médio de 91,77 minutos do momento do acidente até a admissão pelo serviço de neurocirurgia do Hospital Santa Isabel.

Neste trabalho identificamos uma correlação direta do tempo pré-hospitalar com o prognóstico dos pacientes, utilizando 30 dias de evolução pós-trauma. É sabido que, frequentemente, os pacientes vítimas de TCE apresentam outras lesões associadas¹⁹, e acreditamos que esses 30 dias sejam importantes para evitar um viés de confusão, como atribuir sequela neurológica ao paciente com déficit de mobilidade por uma fratura de membro, por exemplo. Esse cuidado de análise talvez justifique a diferença de resultados encontrados por Settervall et al.²⁰, que fizeram uma análise preditiva da mortalidade das vítimas de TCE, não identificando impacto do tempo pré-hospitalar sobre a morbimortalidade destes sujeitos. Os autores utilizaram apenas as primeiras 72 horas de evolução hospitalar para prever o prognóstico dos pacientes.

Por outro lado, o estudo multicêntrico de Chen et al.²¹, corroborou nossos resultados de que a chamada Golden hour (ou hora inicial após o trauma), analisada pelo estudo²¹, é relevante para que os pacientes evoluam sem déficit. Os autores identificaram que passados 100 minutos do trauma para o atendimento especializado, as chances de óbito e déficit aumentam drasticamente. Importante ressaltar que mesmo com o atendimento pré-hospitalar dos países participantes da pesquisa (Japão, Malásia, Coreia do Sul e Taiwan) sendo sabidamente mais rápidos e precisos do que o atendimento brasileiro²¹, nossa pesquisa evidenciou a mesma relevância da precocidade do atendimento pré-hospitalar para morbidade e mortalidade das vítimas de TCE.

CONCLUSÕES

A literatura aponta que a agilidade do atendimento especializado e baseado em protocolos para as vítimas de trauma é importante para a redução da morbimortalidade desses sujeitos. Por outro lado, pouco está descrito quanto à relevância dessa agilidade no atendimento especificamente das vítimas de traumatismo cranioencefálico, menos ainda nas pesquisas brasileiras. Nosso estudo sugere que o ECG da admissão e, principalmente, o tempo pré-hospitalar tem impacto direto sobre o desfecho neurológico e mortalidade das vítimas de TCE, abrindo caminho para a possibilidade de construção de novas políticas públicas, a fim de se reduzir a gravidade dos efeitos devastadores do TCE moderado e grave em nossa população.

REFERÊNCIAS

1. Lentsck MH, Sato APS, Mathias TAF. Epidemiological overview – 18 years of ICU hospitalization due to trauma in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2019;53:83. <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001178>. PMID:31576943.
2. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(11):1637-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>. PMID:21044706.
3. Gaudêncio TG, Leão GM. A epidemiologia do traumatismo crânio-encefálico. *Rev Neurociências*. 2013;21(3):427-34. .
4. Dutton RP, Stansbury LG, Leone S, Kramer E, Hess JR, Scalea TM. Trauma mortality in mature trauma systems: are we doing better? An analysis of trauma mortality patterns, 1997-2008. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2010;69(3):620-6. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181bbfe2a>. PMID:20093983.
5. Oliveira CO, Ikuta N, Regner A. Biomarcadores prognósticos no traumatismo crânio-encefálico grave. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(4):411-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2008000400015>.
6. Gentile JKA, Himuro HS, Rojas SSO, Veiga VC, Amaya LEC, Carvalho JC. Condutas no paciente com trauma cranioencefálico. *Rev Bras Clin Med [Internet]*. 2011 [Accessed: 12/12/2022];9(1):74-82. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n1/a1730.pdf>
7. Maas AIR, Harrison-Felix CL, Menon D, et al. Standardizing data collection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2011;28(2):177-87. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2010.1617>. PMID:21162610.
8. Santos WC, Vancini-Campanharo CR, Lopes MCBT, Okuno MFP, Batista REA. Assessment of nurse's knowledge about Glasgow coma scale at a university hospital. *Einstein*. 2016;14(2):213-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3618>. PMID:27462896.
9. Andrade AF, Marino R Jr, Miura FK, et al. Diagnóstico e conduta no paciente com traumatismo cranioencefálico leve [Internet]. [Accessed: 12/12/2022]. Available from: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/traumatismo-cranioencefalico-leve.pdf
10. Gravesteyn BY, Sewalt CA, Stocchetti N, et al. Prehospital management of traumatic brain injury across Europe: a CENTER-TBI study. *Prehosp Emerg Care*. 2021;25(5):629-43. <http://dx.doi.org/10.1080/10903127.2020.1817210>. PMID:32877267.
11. American College of Surgeons. ATLS - Advanced Trauma Life Support for Doctors. 10th ed. Chicago; 2018.
12. Ladeira RM, Barreto SM. Fatores associados ao uso de serviço de atenção pré-hospitalar por vítimas de acidentes de trânsito. *Cad Saude Publica*. 2008;24(2):287-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000200007>. PMID:18278275.
13. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the Trauma Score. *J Trauma*. 1989;29(5):623-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-198905000-00017>. PMID:2657085.
14. Gauss T, Ageron F-X, Devaud M-L, et al. Association of prehospital time to in-hospital trauma mortality in a physician-staffed emergency medicine system. *JAMA Surg*. 2019;154(12):1117-24. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2019.3475>. PMID:31553431.
15. Araujo AF, Pereira ER, Duarte SCM, Broca PV. Pre-hospital assistance by ambulance in the context of coronavirus infections. *Rev Bras Enferm*. 2021;74(74, Suppl 1):e20200657. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0657>. PMID:33605363.
16. Haut ER, Leeds IL, Livingston DH. The effect on trauma care secondary to the COVID-19 pandemic. *Ann Surg*. 2020;272(3):e204-7. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000004105>. PMID:32452950.
17. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet*. 1976;1(7968):1031-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)92215-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(76)92215-7). PMID:57446.
18. Nambiar M, MacIsaac C, Grabinski R, Liew D, Kavar B. Outcomes of decompressive craniectomy in patients after traumatic brain injury. *Crit Care Resusc*. 2015;17(2):67-72. PMID:26017122.
19. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma*. 2008;64(6):1638-50. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181744b03>. PMID:18545134.
20. Settevall CHC, Sousa RMC, Silva SCF. In-hospital mortality and the Glasgow Coma Scale in the first 72 hours after traumatic brain injury. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(6):1337-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692011000600009>. PMID:22249667.
21. Chen C-H, Shin SD, Sun J-T, et al. Association between prehospital time and outcome of trauma patients in 4 Asian countries: A cross-national, multicenter cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(10):e1003360. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003360>. PMID:33022018.

CORRESPONDING AUTHOR

Danielle de Lara, MD
Neurosurgeon
Santa Isabel Hospital
Professor of Neurosurgery
Regional University of Blumenau
Blumenau, Santa Catarina, Brazil
E-mail: dradanielledelara@gmail.com

Funding: nothing to disclose.

Conflicts of interest: nothing to disclose.

Ethics Committee Approval: protocol 48527421.0.0000.5370
(# CAAE).

Prognostic Factors of Facial Nerve Function After Giant Vestibular Schwannomas Surgeries. A single center perspective

Fatores Prognósticos da Função do Nervo facial Após Cirurgias para Schwannomas Vestibulares Gigantes. Uma perspectiva de centro único

Tiago Holanda¹ 

Flavio Leitão Filho²

ABSTRACT

Introduction: Vestibular Schwannomas are expansive intracranial lesions localized in the pontine cerebellar cistern, being the most common tumor in this region. The first neurosurgical management was in 1894. Surgical techniques were modified and had evolved since then. Giant Vestibular Schwannomas, however, stands as a therapeutic challenge. **Objective:** To analyze possible perioperative factors related to facial nerve function in the postoperative period of patients undergoing surgery for Giant Vestibular Schwannomas. **Methods:** A retrospective and observational study was designed to evaluate the cerebellopontine angle tumors from 2018 to 2020. Twenty one patients were selected. The analysis of facial nerve function was studied in 3 periods: preoperative, immediate postoperative, and late postoperative. Analysis of transoperative and postoperative variables were also performed. **Results:** Good/excellent facial function was present in 80.9% after 1 year of surgery. The posterior position of the facial nerve and the need for vasoactive drugs for 48 hours were the groups showing statistical significance for losing facial nerve function. **Conclusion:** These results reinforce the safety of surgical treatment as well as the preservation of Facial Nerve function, requiring observation of the use of vasoactive drugs and assessment of blood loss, as well as the position of the facial nerve during surgery.

Keywords: Vestibular Schwannoma; Facial nerve; Microsurgery

RESUMO

Introdução: Schwannomas vestibulares são lesões intracranianas expansivas, localizadas na cisterna cerebelar pontina, sendo o tumor mais comum nessa região. O primeiro manejo neurocirúrgico foi em 1894. As técnicas cirúrgicas foram modificadas e evoluíram desde então. Os schwannomas vestibulares gigantes, no entanto, mantêm-se como um desafio terapêutico. **Objetivo:** Analisar possíveis fatores perioperatórios relacionados à função do nervo facial no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia para schwannomas vestibulares gigantes. **Métodos:** Um estudo retrospectivo e observacional foi desenhado para avaliação de tumores do ângulo cerebelopontino de 2018 a 2020. Foram selecionados 21 pacientes. A análise da função do nervo facial foi estudada em 3 períodos: pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório tardio. Também foram realizadas análises das variáveis transoperatórias e pós-operatórias. **Resultados:** Função facial boa/excelente esteve presente em 80,9% após 1 ano de cirurgia. A posição posterior do nervo facial e a necessidade de drogas vasoativas por 48 horas foram os grupos que mostraram significância estatística para a perda da função do nervo facial. **Conclusão:** Estes resultados reforçam a segurança do tratamento cirúrgico, bem como a preservação da função do nervo facial, exigindo observação do uso de drogas vasoativas e avaliação da perda sanguínea, bem como a posição do nervo facial durante a cirurgia.

Palavras-chave: Schwannoma vestibular; Nervo facial; Microcirurgia

¹MD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, General Hospital of Fortaleza, Fortaleza (CE), Brazil.

²MD, Neurosurgeon, Head of the Department of Neurosurgery, General Hospital of Fortaleza, Fortaleza (CE), Brazil.

Received Dec 7, 2022

Accepted Dec 28, 2022

INTRODUCTION

The main neoplastic lesions of cerebellopontine angle (CPA) are Vestibular Schwannomas, Meningiomas, and Epidermoid Cysts. Due to region anatomy, many cranial nerves can be compromised, including special facial nerve¹.

Surgical treatment of CPA tumors has historical series that started in the 19th century. Since then, many changes in surgical planning as neurophysiological monitoring, extracapsular dissection with preservation of arachnoid planum, and ultrasonic aspirator are used^{2,3}.

Vestibular Schwannomas are tumors with the origin of Schwann cells of the Vestibular Nerve. They are the most common tumor of CPA, and generally, with benign behavior and slow growth. Hypoacusis and tinnitus are the initial symptoms. Despite benign behavior, the giant tumors can bring headaches, vomiting, cerebellar ataxia, and gait disturbances⁴⁻⁹.

Giant Vestibular Schwannomas are defined as tumors with a size of 4cm or more. These tumors present with brainstem compression and risk of death for the patient. During treatment decisions in these cases, radiotherapy is not applicable as the first line of treatment, being the microsurgical technique as gold standard^{2,3,6,8}.

Surgical technique – state of art

Generally, there are described three cranial approaches for VS. Middle fossa approach, translabyrinthine approach, and retrosigmoid approach (RS). Because of no manipulation of the temporal lobe and faster posterior fossa access and the possibility to preserve (when present) acusia, the RS is preferred in the majority of neurosurgical departments^{8,10-12}.

The patient position is also discussed, however semi-sitting and supine positions are acceptable. After exposing posterior fossa dura, durotomy is realized as straight semilunar transverse and sigmoid anatomy. After access to the posterior fossa, cerebrospinal fluid is released by opening cerebellomedullary cistern^{13,14}.

The next step consists of opening the posterior wall of the Internal Auditory Canal (IAC). For this, the Tuebingen Line is a landmark (Figure 1)¹³. After the opening of IAC, tumor removal of it, and identification of the Facial Nerve, the debulking and extracapsular

dissection of the CPA tumor is done with the preservation of the Arachnoid Planum (Figure 2)^{13,14}.

Nevertheless, despite the evolution of surgical techniques and neurophysiological monitoring, the preservation of facial nerve and function is a challenge in giant tumors. Several studies showed that the tumor volume and arachnoid planum preservation are directly related to facial nerve preservation after the surgical approach, however other factors could contribute to it. The objective of this study was to analyze possible perioperative factors related to facial nerve function in the postoperative period of patients undergoing surgery for giant vestibular schwannomas¹⁵⁻¹⁸.

METHODS

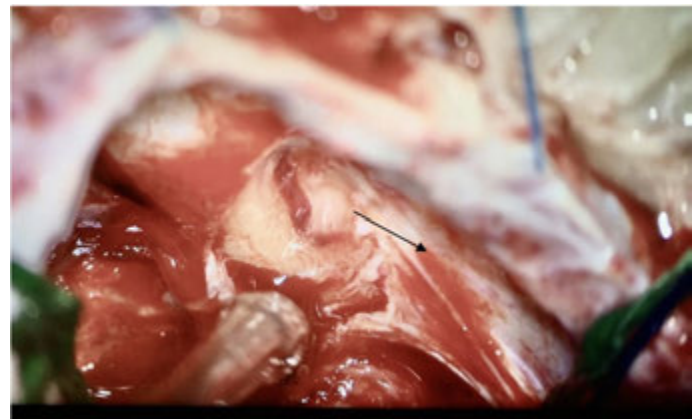


Figure 1. Tuebingen Line (Black Arrow).

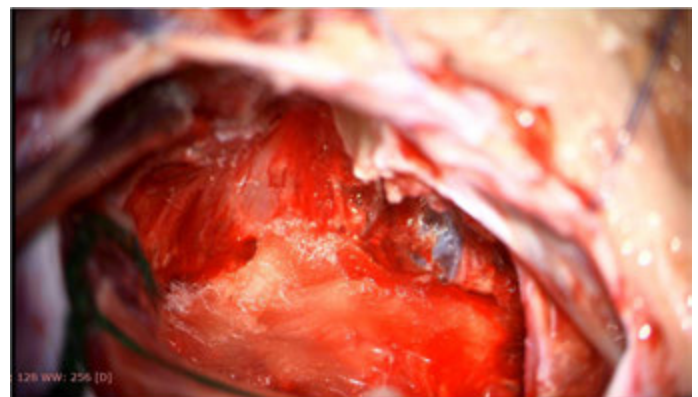


Figure 2. Arachnoid Planum preserved with an exposition of Facial Nerve, Trigeminal Nerve, and Foramen Jugular Nerves.

Twenty one patients were selected for the study. These patients were operated on by the Senior author from January 2018 to December 2020 of a universe of 48 VS operated on. All patients were treated at the General Hospital of Fortaleza.

To select this group, the inclusion criteria were decided: first surgical approach and Hannover T4B classification (Table 1). All other 27 patients consisted of T3 or T4A tumors and were not included in the evaluation. The Facial Nerve function keeps House & Brackmann classification.

RESULTS

The mean age of study was 49.7 years, ranging from 26 to 75 years. Thirteen patients were male. The tumor size (on larger diameter) varies from 4cm to 6.5cm. Sixteen patients presented hydrocephalus in the admission period. A total of 90.4% were admitted to the emergency department (Table 2).

At admission, headache and gait disturbances are the most common symptoms. As 16 patients presented hydrocephalus on admission, the ventricular shunt was used in 37.5%. The other 4 patients presented pneumonia and needed antibiotics before surgery (Table 3).

The facial nerve function was evaluated in three different periods: preoperative, recent postoperative, and late postoperative. A total of 90.4% of patients presented with HB 1-3 in the preoperative period. In the first week of postoperative, 71.4% presented with HB 1-3. On 30th postoperative day, 76.1%, and after 1 year 80.9% presented with HB 1-3 (Table 4).

The position of facial nerve seen during surgical dissection and neurophysiological inspection was 85.7% in an anterior and superior position. A total of 14.3% was in a posterior and inferior position, with the surgeon positioned at the front and between tumor and instruments of dissection. The evaluation of facial function shows that the posterior and inferior position of the facial nerve is directly related to poor postoperative function (Table 5).

During the surgical approach and postoperative initial 48 hours, the use of vasoactive drugs was necessary for 33.3% of patients (7/21). Despite the management of transoperative bleeding, the

Table 1. Hannover Tumor Classification.

Classification	Extension
T1	Intrameatal Tumor
T2	Intrameatal and extrameatal Tumor
T3A	Filling the CPA
T3B	Filling the CPA and touching brainstem
T4A	Compression of brainstem
T4B	Compression of brainstem and IV Ventricle

Table 2. Demographics and general information (total 21 patients).

Mean	49.7 Years
Range	26 – 75 Years
Male	61.9% (13/21)
Size variation	4 – 6.5 cm
Emergency Admission	90.4% (19/21)

Table 3. Clinical Presentation.

Presentation	
Headache	85.7% (18/21)
Gait disturbance	95.2% (20/21)
Pneumonia	19% (4/21)
Ventricular Shunt	37.5% (6/16)

Table 4. Facial Nerve Function.

House and Brackmann 1-3	
Preoperative	90.4% (19/21)
Recent postoperative	71.4% (15/21)
30 th postoperative day	76.1% (16/21)
1 year postoperative	80.9% (17/21)

Table 5. Position of facial nerve and function postoperative.

Position of Facial Nerve	Postoperative HB
Anterior and Superior position	94.4% (HB 1-3) 5.6% (HB 4)
Posterior and Inferior position	100% (HB 4-6) 0% (HB 1-3)

senior author avoids the use of bipolar coagulation to reduce the risk of nerve dysfunction. Of these 7 patients, 4 evolved with HB 4-6 (Table 6).

Table 6. Vasoactive Drugs.

Vasoactive Drugs > 48h	Postoperative HB
33.3% VA drugs > 48h	57.1% (HB 4-6)
	42.9% (HB 1-3)
66.7% VA drugs < 48h	100% (HB 1-3)
	0% (HB 4-6)

DISCUSSION

The therapeutic decision for microsurgical of VS should be realized to treat patients with large tumors with brainstem compression, cystic tumors, tumors related to neurofibromatosis, and symptomatic patients, and respect the individual decision of each patient¹⁹⁻²⁴.

Since the 19th century and the initial surgeries to treat VS, a great evolution was seen. Advances in microscopic magnification and illumination, the better knowledge of microanatomy, use of neurophysiological monitoring, and – most recently – the use of endoscope help neurosurgeons to achieve better functional results and reduce mortality²⁴.

The use of Radiosurgery is a great therapeutic arsenal. High rates of facial function preservation e excellent control of tumoral volume. Nevertheless, large tumors need microsurgical approaches, and neurosurgeons should be prepped and have continuous training in skull base surgery to improve the rates of good and excellent facial nerve function, as well as to reduce morbidity and mortality related to it^{8,10,12}.

Literature brings several scientific data about facial function after SV surgeries. The preservation of function has an important impact on social behavior and the quality of life of patients. For this reason, technical evolution and technological advances help in the management and should be used to treat VS. Professor Samii develop and spread the cisternal dissection technique, which has increased levels of preservation of facial function since then^{8,16,18,20}.

For giant VS in this study (Hannover T4B), preservation rates of facial function vary from 71% to 84% in the best centers when it is considered HB 1-3. In the study group, 80.9% of

patients presented with HB 1-3 before 1 year of the postoperative period, which corresponded with the reality of state of art treatment^{8,10,13,16,18}.

Despite not being present in this study, small tumors also have an excellent facial function after surgery in literature. Until 100% of preservation in Hannover T1 tumors and 90-95% in T4A tumors are described, which strengthens the microsurgical technique as safe and applicable for any VS¹³.

Many authors discussed factors that modify surgical results in VS. Early diagnosis, tumor volume, and expertise of the surgical team lead to better functional outcomes. Another independent factor is the relationship with Neurofibromatosis (NF). Tumors related to NF have different biologic behavior, with higher growth rates, higher intraoperative bleeding, and involvement of facial nerve which bring difficulties for tumor resection^{7,10,14-16,18,19}.

Other recent research used drug agents to reduce vasospasm of vasum nervorum. Fase III studies show that the use of nimodipine can improve men's cochlear function, however, failed to demonstrate facial nerve function impact²⁵.

In the present study, we can observe that the posterior position of the facial nerve and the need for vasoactive drugs for 48 hours were the groups showing statistical significance for losing facial nerve function.

CONCLUSION

In the recent and modern radiosurgery era, the microsurgical treatment of Vestibular Schwannomas shows a permanent and efficient control of pathology with high rates of facial nerve function preservation.

This fact is more important in patients with giant vestibular schwannomas. In this group, radiosurgery is not a treatment option because of brainstem compression and associated risks. The cure of lesions, besides high facial function preservation, could be achieved for these patients. Our study presents data that reinforces this sentence with 80.9% of facial preservation after 1 year of surgery.

REFERENCES

1. Rhoton AL. Ângulo pontocerebelar e nervos cranianos da fossa posterior pelo acesso retrósigmóideo. In: Rhoton AL. Crânio. Anatomia e acessos cirúrgicos. Rio de Janeiro: DiLivros; 2009. Cap. 4, p. 521-55.
2. Koerbel A, Gharabaghi A, Safavi-Abbasi S, Tatagiba M, Samii M. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. *Neurosurg Focus*. 2005;18(4):e10. PMID:15844862.
3. Acioly MA, Liebsch M, de Aguiar PH, Tatagiba M. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function prediction. *World Neurosurg*. 2013;80(6):E271-300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2011.09.026>. PMID:22120256.
4. Boublata L, Belahreche M, Ouchtati R, et al. Facial nerve function and quality of resection in large and giant vestibular schwannomas surgery operated by retrosigmoid transmeatal approach in semisitting position with intraoperative facial nerve monitoring. *World Neurosurg*. 2017;103:231-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.02.053>. PMID:28223251.
5. Huang X, Xu J, Xu M, et al. Functional outcome and complications after the microsurgical removal of giant vestibular schwannomas via retrosigmoid approach: a retrospective review of 16-year experience in a single hospital. *BMC Neurol*. 2017;17:18. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0805-6>.
6. Ahn J, Ryu NG, Lim J, et al. Prognostic factors of facial nerve function after vestibular schwannoma removal via translabyrinthine approach. *Acta oto-laryngologica*. 139(6):541-6. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1592223>.
7. Tatagiba M, Samii M, Matthies C, el Azm M, Schönmayr R. The significance for postoperative hearing of preserving the labyrinth in acoustic neurinoma surgery. *J Neurosurg*. 1992;77(5):677-84. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1992.77.5.677>. PMID:1403106.
8. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve--preservation and restitution of function. *Neurosurgery*. 1997;40(4):684-94, discussion 694-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199704000-00006>. PMID:9092841.
9. Wishart JH. Case of tumors in the skull, dura mater and brain. *Edinb Med Surg J*. 1822;18(72):393-7. PMID:30332030.
10. Ramina KF. Zum Risiko der postoperativen Liquoristel bei der mikrochirurgie des akustikusneurinoms [dissertation]. Tübingen: Eberhard Karls Universität zu Tübingen; 2015.
11. Ampath P, Holliday MJ, Brem H, Niparko JK, Long DM. Facial nerve injury in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery: etiology and prevention. *J Neurosurg*. 1997;87(1):60-6. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1997.87.1.0060>. PMID:9202266.
12. Gupta VK, Thakker A, Gupta KK. Vestibular Schwannoma: what we know and where we are heading. *Head Neck Pathol*. 2020;14(4):1058-66. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-020-01155-x>. PMID:32232723.
13. Ebner FH, Tatagiba M. Vestibularschwannome - ein update zu Krankheitsbild und mikrochirurgischer behandlung. *Nervenarzt*. 2019;90(6):578-86. <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-019-0721-7>.
14. Shao KN, Tatagiba M, Samii M. Surgical management of high jugular bulb in acoustic neurinoma via retrosigmoid approach. *Neurosurgery*. 1993;32(1):32-6; discussion 36-7. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199301000-00005>.
15. House JW, Brackmann DE. Facial Nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985;93(2):146-7. <http://dx.doi.org/10.1177/019459988509300202>. PMID:3921901.
16. Ramina R, Tatagiba M. Retrosigmoide approach to the posterior and middle fossa. In: Ramina R, Aguiar PHP, Tatagiba M. Samii's essentials in neurosurgery. 2nd ed. New York: Springer; 2014. Chap. 20, p. 217-36.
17. Turek G, Cotúa C, Zamora RE, Tatagiba M. Endoscopic assistance in retrosigmoid Transmeatal approach to intracanalicular vestibular schwannomas - an alternative for middle fossa approach. *Technical Note. Neurol Neurochir Pol*. 2017;51(2):111-15. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.12.005>.
18. Ramina R, Tatagiba M. Vestibular Schwannoma: current state of art. In: Ramina R, Aguiar PHP, Tatagiba M. Samii's essentials in neurosurgery. 2nd ed. New York: Springer; 2014. Chap. 23, p. 265-84.
19. Evangelista-Zamora R, Lieber S, Ebner F, Tatagiba M. Retrosigmoid transmeatal endoscope-assisted approach in semi-sitting position for resection of vestibular Schwannoma: 2-D operative video. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;79(S 05):S385-6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1669985>.
20. Vellutini EA, Beer-Furlan A, Brock RS, Gomes MQ, Stamm A, Cruz OL. The extracisternal approach in vestibular schwannoma surgery and facial nerve preservation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(12):925-30. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20140152>. PMID:25465777.
21. Campero A, Martins C, Rhoton A Jr, Tatagiba M. Dural Landmark to locate the internal auditory canal in large and giant vestibular schwannomas: the Tuebingen line. *Neurosurgery*. 2011;69(1 Suppl Operative):ons99-102; discussion ons102. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e31821664c6>. PMID: 21415788.
22. Gharabaghi A, Samii A, Koerbel A, Rosahl SK, Tatagiba M, Samii M. Preservation of function in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery*. 2007;60(2 Suppl 1):ONS124-7; discussion ONS127-8. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000249245.10182.0D>. PMID: 17297374.
23. Mastronardi, L. Gazzeri, R. Barbieri, F.R. Roperto, R. Cacciotti, G. Sufianov, A. Posoperative functional preservation of facial nerve in cystic vestibular schwannoma. *World Neurosurg*. 2020;143:e36-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2020.04.018>. PMID: 32305604.
24. Tatagiba MS, Roser F, Hirt B, Ebner FH. The retrosigmoid endoscopic approach for cerebellopontine-angle tumors and microvascular decompression. *World Neurosurg*. 2014;82(6, Suppl):S171-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2014.08.001>. PMID:25496630.
25. Scheller C, Rampp S, Leisz S, et al. Prophylactic nimodipine treatment improves hearing outcome after vestibular schwannoma surgery in men: a subgroup analysis of a randomized multicenter phase III trial. *Neurosurg Rev*. 44(3):1729-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-020-01368-2>. PMID: 32827307.

CORRESPONDING AUTHOR

Tiago Holanda, MD
Neurosurgeon
General Hospital of Fortaleza
Department of Neurosurgery
Fortaleza, Ceará, Brazil
E-mail: tiago_holanda_@hotmail.com

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interests: nothing to disclose

Ethics Committee Approval: number 4.434.756.

Responsável Técnico
Dr. André Giacomelli Leal
CRM-PR 21874

INC

HIGH·TECH

UM DOS **PIONEIROS**
NO BRASIL EM
NEURONAVEGAÇÃO







NAVEGADOR

StealthStation™ S8

+2 neuronavegadores BrainLab



hospitalinc.com.br    

Sede Hospital INC // Rua Jeremias Maciel Perretto, 300
Campo Comprido // Curitiba/PR // CEP 81210-310 // Fone 41 3028.8545
Filiais Sta. Felicidade, Pátio Batel, Eurobusiness & Jockey Plaza



HOSPITAL
INC
INSTITUTO DE
NEUROLOGIA
DE CURITIBA

Medtronic
Further Together

Neurosurgery During COVID-19 in Brazil: a descriptive analysis of the damages faced by the Public Health System

Neurocirurgia Durante a COVID-19 no Brasil: uma análise descritiva dos danos enfrentados pelo Sistema Público de Saúde

Lucas Piason de Freitas Martins¹

Vanessa Emanuelle Cunha Santos¹

Isabela Mascarenhas de Andrade¹

Hugo Oliveira Polito Barreto¹

Nícollas Nunes Rabelo²

ABSTRACT

Introduction: SARS-COV-2 pandemic has overwhelmed several health systems around the world, obliging to reduce some medical activities to meet the demand for hospitalizations by COVID-19 and avoid the collapse of care. Suspension of surgeries was one of the measures adopted in many places of the world, especially those of elective nature. Impacts on Neurosurgery have been reported in other countries, but impacts in Brazil have not yet been explored. **Objective:** to characterize the impact of COVID-19 on elective and urgent neurosurgical procedures in regions of Brazil during the first two waves of cases. **Methods:** this is a descriptive and observational study, based on aggregated and fixed data on neurosurgical procedures performed from January 2017 to September 2021, retrospectively collected from the Unified Health System Database – Datasus. Data were analyzed according to the type of procedure, subspecialty, character of care (urgency/elective), comparing the average of the procedures between the pre-pandemic and pandemic period. **Results:** the average number of Neurosurgical procedures in the Brazilian Public Health System was 8,787.4 per month before Covid-19 had emerged, being 41.8% electives and 58.2% urgent procedures. The mean monthly number of neurosurgeries decreased 22.2% in the Pandemic period. This dropdown is specially seen with electives surgeries, -42,82%*. Significant decrease of urgent procedures was seen in North (-15.34%*) and South (-22.53%*) regions *p<0.001. **Conclusion:** COVID-19 overwhelmed Neurosurgical department, especially regarding elective procedures. Based on our findings, we suppose that many patients had lost the optimal timing to be operated on, facing worsening outcomes as an unfortunate consequence.

Keywords: Neurosurgery; Neurosurgical procedures; COVID-19; Public reporting of healthcare data

RESUMO

Introdução: a pandemia do SARS-COV-2 sobrecarregou diversos sistemas de saúde pelo mundo, sendo necessário reduzir algumas atividades médicas para suprir a demanda de hospitalizações por COVID-19 e evitar o colapso de assistência. A suspensão de cirurgias foi uma das medidas adotadas em boa parte do mundo, sobretudo de caráter eletivo. Impactos na Neurocirurgia foram reportados em outros países, mas no Brasil ainda não foram explorados. **Objetivo:** caracterizar o impacto da COVID-19 nos procedimentos neurocirúrgicos eletivos e de urgência em regiões do Brasil durante as duas primeiras ondas. **Métodos:** trata-se de um estudo descritivo, observacional, baseado em dados fixos e agregados sobre procedimentos neurocirúrgicos realizados entre janeiro de 2017 e setembro de 2021, coletados retrospectivamente pelo banco de dados do Sistema Único de Saúde – Datasus. Os dados foram analisados de acordo com o tipo de procedimento, subespecialidade, caráter de atendimento (urgência/eletivo), comparando a média dos procedimentos entre o período pré-pandemia e de pandemia. **Resultados:** a média de procedimentos neurocirúrgicos no Sistema Público de Saúde Brasileiro foi de

¹Medical Student, Bahiana School of Medicine and Public Health – EBMSp, Salvador, BA, Brazil.

²MD, PhD, Neurosurgeon, Neurosurgery Department, Atenas University, Passos, MG, Brazil.

Received Jan 19, 2023

Accepted Feb 20, 2023

8.787,4 por mês antes da Covid-19 emergir, sendo 41,8% eletivas e 58,2% de urgência. A média mensal de neurocirurgias diminuiu 22,2% no período pandêmico. Tal queda foi vista especialmente nas cirurgias eletivas, -42,82%*. Uma diminuição significativa dos procedimentos de urgência foi vista na região Norte (-15,34%*) e no Sul (-22,53%*) * $p < 0,001$. **Conclusão:** a Covid-19 sobrecarregou o departamento de Neurocirurgia, especialmente em procedimentos eletivos. Baseado nos nossos achados, supomos que muitos pacientes perderam a janela de tratamento para operar, enfrentando piores desfechos como uma consequência lamentável.

Palavras-chave: Neurocirurgia; Procedimentos neurocirúrgicos; COVID-19; Registros públicos de dados de cuidados de saúde

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) caused by coronavirus emerged in China in 2019, spread across countries and was classified in March 2020 by the World Health Organization (WHO) as a pandemic¹. The high rate of transmissibility, with an average transmissibility per individual ($R_0 = 1.5-3.5$)², led governments to adopt isolation measures, which were not enough to contain the spread of the disease. Until August 2022, Covid-19 was responsible for 6,443,306 deaths³. The consequences were not only direct and the impacts on health services were observed in several areas.

A similar scenario was presented in Brazil which had 682,216 accumulated deaths until 2022 as a result of the disease^{4,5}. Another direct consequence of the pandemic was the burden brought to the health system, which translated into most Brazilian cities in June 2020 with an occupancy rate of intensive care unities approaching 100%⁶. With clinical and intensive care unities occupied by patients with COVID-19 and social isolation, elective procedures ended up being postponed^{7,8}.

Repercussions on the number and profile of neurosurgical procedures during the pandemic have been observed worldwide⁸⁻¹¹. Given the above, the purpose of this study is to understand the impacts on neurosurgery in Brazil during the pandemic and to understand the types of neurosurgical procedures, both elective and emergency, that were most affected in different regions of Brazil.

METHODS

This is a descriptive and observational study, based on aggregated and fixed data of neurosurgical procedures, publicly available at

the Brazilian Department of Informatics of the Unified Health System (Datusus), which includes only data from the Brazilian public health system (Sus). The data was collected from the "Hospitalar Productions" topic, available in the public health information tab - TABNET.

The number of neurosurgical procedures performed was the main content collected. Monthly data from January 2017 to September 2021 were retrospectively collected according to the type of neurosurgical procedure, the Brazilian region, and its character of care (elective or urgent). Neurosurgical procedures were then distributed into the following subspecialties: trauma, tumors, peripheric nerves, vascular, endovascular, spine, and functional. Other procedures that didn't fit in any subspecialty group were defined as "others".

The primary endpoint was to assess the COVID-19 pandemic impact on the mean monthly number of neurosurgical procedures performed in Brazil. The secondary outcomes were to evaluate the mean difference in the neurosurgical procedures by region, by subspecialty, and by each procedure, according to the character of care between the pre-pandemic and pandemic period. We defined our time series as Pre-Pandemic (Jan 2017 to Feb 2020), and Pandemic (Mar 2020 to Sep 2021), which encompasses the first and second waves.

Analysis was performed by category of neurosurgical procedure (elective, urgent, and overall), to compare the number of procedures performed in the Pre-Pandemic period with the Pandemic period. The same analysis method was applied for mortality rate comparison. Normality pattern was assessed by kurtosis and skewness, then, the proper inferential test was performed. Historical time series charts were performed by month for the variables mentioned above.

RESULTS

The average number of Neurosurgical procedures in the Brazilian public health system was 8,787.4 per month before Covid-19 had emerged being 41.8% representing elective character of care and 58.2% of urgent character. The mean monthly number of neurosurgeries faced a decrease of 22.2% in the Pandemic period. This dropdown is specially seen with electives surgeries, -42.82%, that turned to represent 30.7% as a character of care. More information about the global aspect of Neurosurgery in Brazil within pandemic is available in Table 1, and the trend graphic is available in Figure 1.

The Southeast Brazilian region is known as a pole of the greatest neurosurgical centers, followed by the South region. The first is responsible by 44.8% of Neurosurgeries performed in Brazil, and the second, 24.8%. Both regions, followed by Northeast were more affected by the pandemic period, especially within elective procedures. Significant decrease of urgent procedures was seen in North and South regions. Full data by each Brazilian region and character of care is available in Table 2, and the trend graphics is available in Figure 2.

In a subgroup analysis of subspecialties, we observe that all of them were affected with a significant ratio not only in electives, but also in urgency procedures. There were some subspecialties

Table 1. Mean of neurosurgical procedures in the Pre-pandemic (Jan/2017- Feb/2020) and Pandemic (Mar/2020- Sep/2021) periods in Brazil, regarding the character of care.

Neurosurgical procedure	Pre-pandemic mean (\pm SD)	Pandemic mean (\pm SD)	Ratio (%)
Elective	3,678.7 (\pm 323.5)	2,103.3 (\pm 572.1)	-42.82%*
Urgency	5,108.6 (\pm 190.8)	4,729.6 (\pm 258.3)	-7.42%*
Total	8,787.4 (\pm 444.1)	6,833.0 (\pm 823.3)	-22.24%*

SD = Standard deviation. *p<0.001.

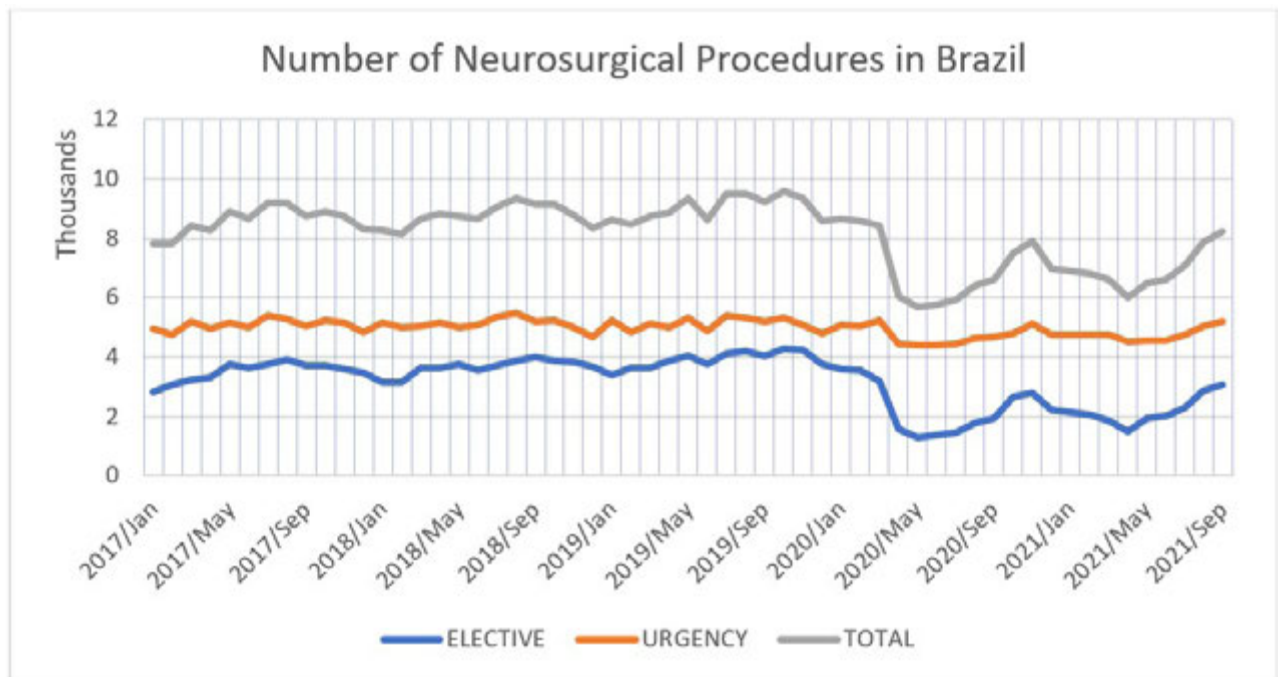


Figure 1. Neurosurgical procedures trends in Brazil between 2017 and September 2021.

Table 2. Mean of neurosurgical procedures in the Pre-pandemic (Jan/2017- Feb/2020) and Pandemic (Mar/2020 – Sep/2021) periods in each Brazilian region.

Region	Elective			Urgency		
	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio %	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio %
North	121.9 (± 23.8)	116.1 (± 36.6)	-4.76 [#]	299.7 (± 27.8)	253.7 (± 25.6)	-15.34 ^{**}
Northeast	517.6 (± 66.2)	354.8 (± 162)	-31.45 ^{**}	1,064.3 (± 73.6)	1,008.2 (± 75.6)	-5.27 [*]
Southeast	1740.4 (± 154.9)	923 (± 250.9)	-46.96 ^{**}	2197.3 (± 104.4)	2,182.7 (± 127.9)	-0.66 [#]
South	1,018.4 (± 120.2)	523.8 (± 178.9)	-48.57 ^{**}	1,168.6 (± 83.4)	905.2 (± 106.1)	-22.53 ^{**}
Midwest	280.2 (± 45.1)	185.3 (± 50.9)	-33.87 [#]	381.8 (± 36.7)	379.6 (± 37.1)	-0.57 [#]

^{*}p<0.05. ^{**}p<0.001. [#]p>0.05.

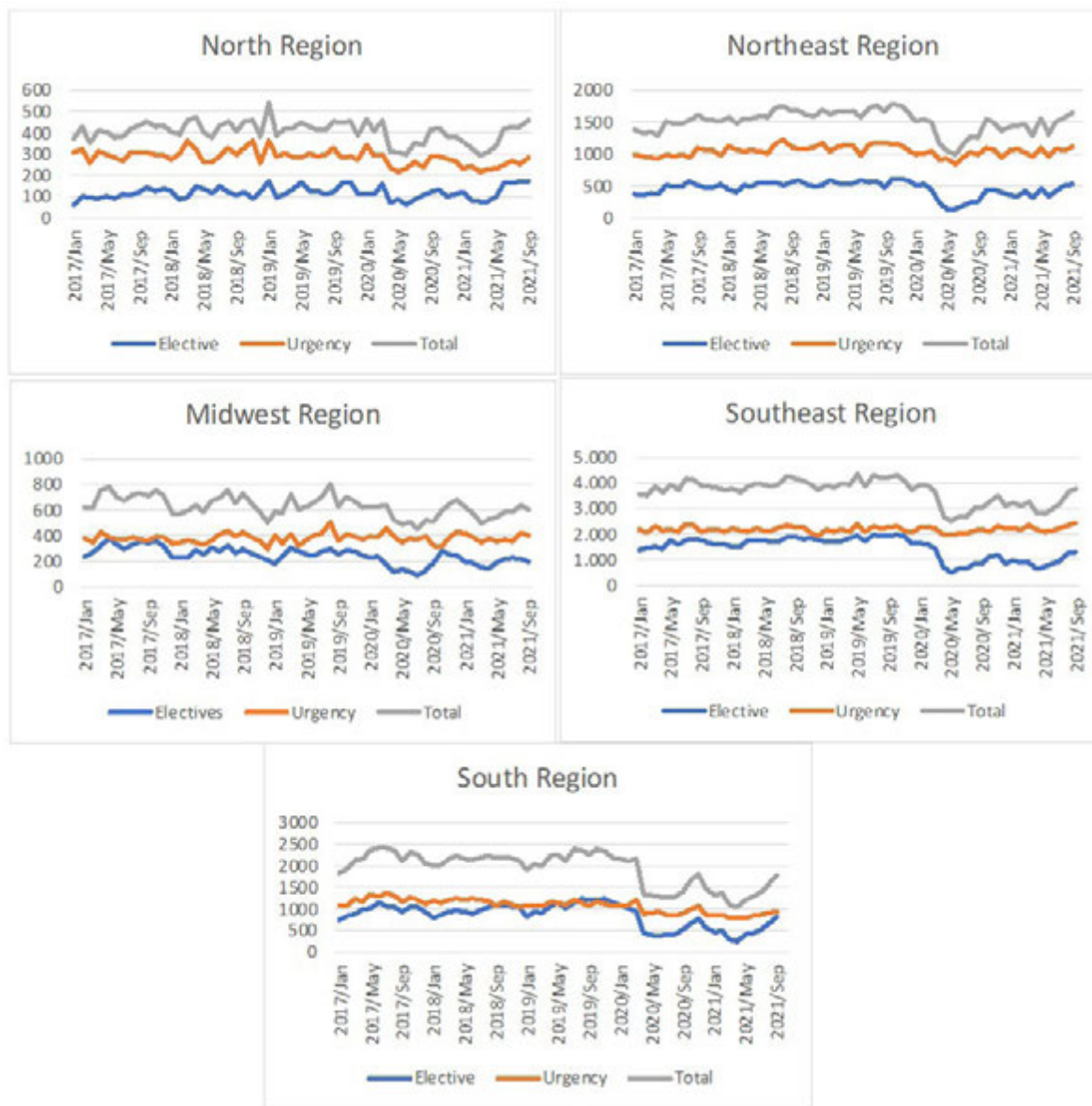


Figure 2. Neurosurgical procedures trends by each Brazilian region from 2017 to September 2021.

more affected than others, such as spine and functional surgeries. Table 3 comprises the data regarding the differences between each subspecialty, and the most common procedures by subspecialty are described in Table 4.

DISCUSSION

The average number of neurosurgical procedures in the Brazilian Public Health System was 8,787.4 per month before Covid-19 had emerged, of which, 41.8% were electives and 58.2% urgent procedures. The mean monthly number of neurosurgeries decreased 22.2% in the pandemic period. This dropdown is especially seen in elective surgeries (-42.82%).

All departments were forced to postpone substantial number of elective surgeries to attend operating rooms (ORs) demands and other resources necessary to confront the pandemic and assure the availability for high-priority procedures, following the global tendency to save stock, avoid exposing patients and staff to the virus that causes Covid-19 and contain the crisis. High acuity treatment, urgency and emergency were supposed to be also the priority, but the Brazilian continental size brings difficulties to follow a pattern in the whole country, considering the differences between each region wealth, number of health professionals and people infected³⁻⁶.

Despite of these measures to contain virus dissemination and ensure resources, correlation between Covid-19 obits per region and the percentage of elective neurosurgeries dropdown do not shows a straight relation because infection and mortality rate has multiple factors that could interfere in these data. Brazilian Health Department collected information about Covid-19 mortality rate per region and the numbers since the first death until September 2021 indicates the ranking as follows: Midwest (350.2/100.000 hab), Southeast (320.3/100.000 had), South (311.1/100.000 hab), Northeast (204.8/100.000 hab) and North (252.4/100.000 hab)⁵. In Table 2, the order of the highest to the lowest decline on elective surgeries shows South, Southwest, Midwest, Northwest and North. So, places where elective neurosurgeries were mostly affected were not where Covid-19 killed less. Although the differences between pre pandemic neuro emergencies numbers and pandemic were not too significant (-7.42%) (p<0.001), some specific cases had important dropdown on electives procedures and a notorious growth on emergencies. A possible scenario is that some centers logistics were not enough to attend demand, important elective surgeries were postponed and optimal time to operate was lost. It also could be the fear of seeking medical care and being exposed to the virus in a hospitalar environment. The majority of neurosurgical intervention are vital to preserve neurological functions, even the elective. So, to the patient, to be himself/herself held back in an elective procedure could be also life-threatening.

Tumor surgeries call attention in Table 3 once it is the only subspecialty that urgency numbers showing a growth. The elective procedures before the pandemic period had a mean number of procedures of 242.5(±17.5), and turned to

Table 3. Mean of neurosurgical procedures in the Pre-pandemic (Jan/2017- Feb/2020) and Pandemic (Mar/2020-Sep/2021) in each subspecialty, according to the character of care.

Subspecialty	Elective			Urgency		
	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio %	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio %
Tumors	242.5(± 17.5)	188.3(± 22.7)	-22.3**	380(± 20.2)	404.1(± 22)	+6.3**
Vascular	103.2(± 18.2)	71.1(± 21.2)	-31.1**	35.6(± 8.3)	26.8(± 8.7)	-24.7**
Endovascular	210.4(± 27.9)	198.8(± 37.8)	-5.5#&	92.8(± 14.2)	53.0(± 17.6)	-42.9**
Trauma and hydrodynamic	435.8 (± 32.1)	301.4 (± 36.6)	-30.8**	2946.9 (± 122.3)	2839.4 (± 76.1)	-3.6**
Peripheric nerves	355.8(± 46.4)	247.6(± 59.8)	-30.4**	1662.8(± 217.9)	836.3(± 327.3)	-49.7**
Functional	88.5(± 16)	45.7(± 24.1)	-48.4**&	204.0(± 27.3)	86.6(± 37.3)	-57.6**
Spine	662.8(± 58)	328.8(± 83.7)	-50.3**	820(± 54.3)	708.4(± 65.9)	-13.6**

#p<0.05. **p<0.001. #p>0.05. &Mann-Whitney U test.

Table 4. Mean of neurosurgical procedures in the pre-pandemic (Jan/2017 - Feb/2020) and pandemic (Mar/2020-Sep/2021) in each kind of procedure, according to the character of care.

Procedures	Urgency			Elective		
	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio
Hydrodynamic						
External ventricle drainage	587.1(± 34.8)	511.7(± 122.3)	-12.8**&	49.3(± 8.5)	33.7(± 9.8)	-31.6**
Ventriculoperitoneal shunt	534.4(± 33.8)	468.7(± 107)	-12.3**&	125.2(± 13.6)	87.3(± 24.4)	-30.3**
VPS revision	75.6(± 9.9)	61(± 15.8)	-19.3**&	15.9(± 3.9)	12(± 4.6)	-24.6**
VPS removal	22.9(± 4.5)	18.4(± 6.1)	-19.7*	3.6(± 1.8)	2.8(± 1.8)	-20.9#
Cranial fistula correction	35.7(± 6.2)	34.7(± 9.3)	-2.9#&	11.1(± 3.7)	7.9(± 3.7)	-29.1*
Lumbar fistula correction	15.4(± 4)	10.9(± 4.4)	-29.2**	4.7(± 2)	3.3(± 2)	-29.6*
External lumbar drainage	45.4(± 9.1)	41.3(± 15.3)	-9.0#	10.4(± 3.3)	6.7(± 3.4)	-35.7**
Lumbar-peritoneal shunt	7.5(± 3.9)	7.5(± 3.2)	-0.4#	2.8(± 1.7)	2.1(± 1.7)	-25.2#
Tumors						
Cranial biopsy	26(± 6.1)	23.4(± 6.9)	-10.0#	7.4(± 2.8)	5.9(± 3)	-20.3#
Spinal biopsy	1.8(± 1.4)	1.4(± 1.6)	-20.6#&	0.8(± 0.8)	1.1(± 1.2)	+51.7#
Intracranial tumor	208.5(± 22.7)	223.8(± 50.3)	+7.3*&	115.2(± 15.8)	95.5(± 24.1)	-17.1**&
Craniotomy for brain tumor	66.3(± 11.3)	60.9(± 14)	-8.1#&	31.5(± 6)	21.1(± 6.6)	-33.1**
Skull base tumor	13.7(± 4.5)	13.8(± 4.3)	+0.6#&	10.4(± 3.8)	3.7(± 2.6)	-64.1**
Orbit tumor	2.4(± 1.7)	1.8(± 1.5)	-24.4#	4.1(± 2.4)	3.1(± 1.7)	-26.6#
Transsphenoidal hypophysectomy	14.3(± 4.5)	12.5(± 5.6)	-12.7#	35.4(± 6.7)	15.9(± 7.6)	-55.0**&
Skull bone tumor craniectomy	3.8(± 1.9)	2.9(± 1.5)	-23.6#	5.5(± 2.8)	3.2(± 2.4)	-40.7*
Extradural extramedullary tumor	11.2(± 3.4)	9.5(± 3.8)	-15.5#	4.3(± 2)	5(± 2.6)	+16.6#
Intradural extramedullary tumor	10.1(± 3.3)	10.9(± 3.7)	+7.3#	7.4(± 2.8)	5.6(± 3.2)	-24.4*
Intramedullary tumor	27.2(± 5.5)	22.7(± 7.6)	-16.4*	20.8(± 5.2)	13.7(± 4.3)	-34.3**
Vascular						
Microsurgery - other types	31.4(± 8.9)	20.8(± 7.6)	-33.6**	19.2(± 6.1)	10.5(± 4.3)	-45.6**
Aneurysm	62.6(± 11.6)	41.6(± 13.3)	-33.5**	13.1(± 4.1)	13(± 4.7)	-0.8#
AVM	9.2(± 3.1)	8.7(± 3)	-5.7#	3.2(± 1.9)	3.3(± 2)	+2.4#
Endovascular						
Vasospasm (angioplasty)	18.5(± 7)	25.8(± 6)	+39**	1.2(± 1.2)	1.2(± 1)	-4.2#
Carotid-cavernous fistula	1(± 1)	1.3(± 1)	+23.1#	0.3(± 0.4)	0.6(± 0.8)	+100.0#&
Intracranial and head tumor	10.6(± 4.6)	12.0(± 4.1)	+12.6#	10.2(± 3.7)	6.2(± 3.1)	-38.7**
Aneurysm	151.7(± 16)	136.9(± 26.2)	-9.7#	59.6(± 11.2)	34.6(± 12.6)	-42.0**
Dural AVM	7.3(± 2.7)	7.6(± 3)	+4.0#	4.6(± 2.7)	3.1(± 2.2)	-33.0*
AVM	21.1(± 4.5)	15.2(± 4.9)	-27.9**	16.8(± 4.8)	7.2(± 3.5)	-56.7**
Spine						
Posterior cervical arthrodesis	73.2(± 9.3)	76.7(± 11.9)	+4.9#&	36.0(± 6)	22.7(± 6.4)	-37.0**

*P<0.05; **P<0.001; #P>0.05; &=Mann-whitney u test; AVM = arteriovenous malformation; ASDH = acute subdural haematoma; CSDH = chronic subdural haematoma; DBS = deep brain stimulation; ICP = intracranial pressure; VPS = ventriculoperitoneal shunt; T-L-S = thoracic-lumbar-sacral.

Table 4. Continued...

Procedures	Urgency			Elective		
	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio
Anterior cervical arthrodesis	111.2(± 12.4)	101.8(± 10.2)	-8.4*	73.7(± 8.8)	36.9(± 11.3)	-49.9**
Posterior intersomatic arthrodesis	46.7(± 18.4)	31.7(± 5.4)	-32.1**	67.9(± 15.6)	33.1(± 11.2)	-51.3**
Posterior T-L-S arthrodesis	251.9(± 31.9)	210.9(± 24.6)	-16.3**	195.8(± 39.1)	88(± 24.9)	-55.1**
Spine deformity	29.5(± 7.8)	21.5(± 6.4)	-27.0**	50(± 8.3)	29.4(± 7.8)	-41.3**
Discectomy	206.5(± 17.9)	172.2(± 22.3)	-16.6**	177.1(± 20)	85.2(± 25.2)	-51.9**
Vertebral elements resection	41.1(± 7)	47.4(± 9.3)	+15.4*	29.4(± 5.8)	16.7(± 8.3)	-43.2**
Foreign body removal	11.7(± 2.6)	9.2(± 3.2)	-22.0*	3.3(± 2)	1.3(± 1.6)	-60.6***&
Arthrodesis review	38.8(± 6.6)	28.1(± 5.6)	-27.7**	19.4(± 3.8)	10.9(± 4.3)	-44.0**
Decompression	4.0(± 2.1)	3.8(± 1.5)	-5.3#	3.4(± 1.7)	1.8(± 1.8)	-47.3***&
Vertebroplasty	3.9(± 2.2)	4.0(± 2.1)	+2.0#	3.6(± 2.1)	1.5(± 1.3)	-58.0**
Trauma (including infection)						
Decompressive craniectomy	265.6(± 18.8)	249.9(± 61.3)	-5.9#&	11.6(± 3.7)	14.1(± 4.6)	+22.3*&
Posterior decompressive craniectomy	28.7(± 5.6)	21.7(± 6.8)	-24.3**	5.9(± 2.5)	3.1(± 2.7)	-47.6**
Skull fracture (depressed)	74.7(± 9.9)	60.3(± 16.5)	-19.4*	2.1(± 1.5)	1.2(± 1.1)	-41.8*
Extradural hematoma	160.4(± 16.1)	141.4(± 39.1)	-11.9*	7.1(± 2.7)	6.1(± 2.6)	-12.7#
ASDH	257.9(± 21.2)	233.1(± 49.9)	-9.6*&	10.4(± 3.7)	6.2(± 3)	-40.1**
CSDH	379.6(± 32.4)	339.9(± 73.1)	-10.4*&	16.8(± 5.2)	9.4(± 3.7)	-44.2**
Icp catheter insertion	24.9(± 6.5)	25.1(± 8.4)	+0.7#	0.8(± 1.1)	0.9(± 0.9)	+12.5#&
Intracranial haemorrhage	147.2(± 18.8)	150.5(± 36.4)	+2.2*&	7.7(± 2.2)	6.4(± 2.5)	-16.4#
Cranioplasty implant	64.2(± 10.9)	50(± 10.7)	-22.1**	61.1(± 13.3)	23.2(± 10.2)	-62.0**
Cranial reconstruction	17.5(± 5.3)	10.9(± 3.6)	-37.5**	15.2(± 4.2)	4.5(± 3)	-70.3**
Cranioplasty removal	11.2(± 4)	8.4(± 2.6)	-25.5*	2.6(± 1.9)	2.9(± 1.2)	+10.9#
Orbit decompression	2.0(± 1.7)	2.1(± 1.4)	+3.9#	2.0(± 1.5)	1.1(± 0.9)	-41.3*
Skull osteomyelites	25(± 5)	17.7(± 6.8)	-29.3**	3.5(± 2.4)	1.7(± 0.9)	-51.9**
Intracranial abscess	64.6(± 10)	54.6(± 16.5)	-15.6*&	2.2(± 1.7)	3.3(± 2.1)	+46.5*
Foreign body removal	16.2(± 4.2)	10.7(± 4.2)	-34.2**	1.6(± 1.5)	1.0(± 0.8)	-39.7#&
Peripheral nerves						
Neurolysis	30.6(± 9)	22.6(± 7.9)	-25.9*	218.6(± 34.6)	92.1(± 37.7)	-57.9**
Non-functional neurolysis	56.4(± 14.1)	54.4(± 18.5)	-3.5#	240.7(± 44.4)	129.9(± 56.4)	-46.0**
Cubital nerve transposition	1.8(± 1.4)	1.7(± 1.1)	-8.2#	7(± 3.4)	3.5(± 2.4)	-50.6**
Tumor/neuroma	5.6(± 2.6)	2.9(± 1.5)	-47.7**	23.5(± 5.6)	9.7(± 5.6)	-58.5**
Peripheral nerve enxert	6.7(± 2.7)	3.5(± 2.3)	-47.8**	14.2(± 4.7)	5.4(± 3.1)	-61.9**
Bracheal plexus correction	13.8(± 3.1)	9.1(± 3.2)	-34.2**	34.8(± 6.8)	20.4(± 7.9)	-41.3**
Neurorrhaphy	51.6(± 8.1)	52.9(± 8.4)	+2.6#	53.3(± 12.6)	27.1(± 9)	-49.2**
Compressive neuropathy	189.3(± 35)	100.3(± 37.3)	-47.0**	1,070.7(± 163)	548.1(± 225)	-48.8**
Functional						
Sympathectomy	18.5(± 5)	9.5(± 3.5)	-48.4**	72.1(± 12)	16.8(± 12,8)	-76.7**
Lobectomy/hemispherectomy	1.9(± 1.5)	1.1(± 1.1)	-44.0*	4.7(± 3.4)	0.9(± 1)	-80.9**
Rhizotomy radiofrequency	51.5(± 10.7)	19.5(± 16.7)	-62.1**&	84.7(± 16.1)	47.9(± 17.8)	-43.4**

*P<0.05; **P<0.001; #P>0.05; &=Mann-whitney u test; AVM = arteriovenous malformation; ASDH = acute subdural haematoma; CSDH = chronic subdural haematoma; DBS = deep brain stimulation; ICP = intracranial pressure; VPS = ventriculoperitoneal shunt; T-L-S = thoracic-lumbar-sacral.

Table 4. Continued...

Procedures	Urgency			Elective		
	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio	Pre-pandemic	Pandemic	Ratio
Rhizotomy microsurgery	2.9(± 1.7)	3.3(± 1.6)	+14.3[#]	7.2(± 3.4)	8(± 5.7)	+10.5^{#&}
Neurovascular decompression	1.8(± 1.6)	1.4(± 1.1)	-21.7[#]	4.1(± 2.9)	1.4(± 1.4)	-65.2^{**}
Intrathecal infusion pump implant	1.5(± 1.2)	1.7(± 1.7)	+11.9[#]	2.8(± 1.7)	2.2(± 1.7)	-20.8^{#&}
Percutaneous rhizotomy (balloon)	2.3(± 1.7)	1.8(± 1.1)	-21.3[#]	8.9(± 3.9)	3.2(± 2.5)	-64.4^{**}
Selective amygdalohippocampectomy	4(± 2)	2.6(± 2.2)	-34.2[*]	6.9(± 3.4)	1.4(± 1)	-80.3^{**}
DBS implant	1.2(±1.2)	1.9(±2.6)	+57.4[#]	5.1(± 2)	2.4(± 2.5)	-53.8^{**&}
DBS generator implant	2.0(±1.52)	1.9(±1.5)	-2.6[#]	3(± 2)	0.8(± 1.3)	-72.4^{**&}
Change of dbs generator	0.7(±1)	1.4(±1.3)	+93.1[*]	4.7(± 2.4)	4.4(± 2.1)	-5.1[#]
Others (malformations)						
Syringomyelia	1.6(± 1.5)	0.5(± 0.7)	-67.7^{**}	1.9(± 1.3)	0.7(± 1)	-64.4^{**&}
Arnold-chiari malformation	3.3(± 1.9)	2.3(± 1.6)	-30.2^{**}	6.5(± 2.4)	3.1(± 2.43)	-51.8^{**}
Craniosynostosis	5.7(± 2.4)	6.3(± 3.3)	+9.6^{**}	12.1(± 4.2)	7.7(± 3.8)	-36.7^{**}
Dysraphism	27.8(± 5.1)	25.8(± 7.4)	-6.9^{**}	14.6(± 4)	7.3(± 3.6)	-49.9^{**}

*P<0.05; **P<0.001; #P>0.05; &=Mann-whitney u test; AVM = arteriovenous malformation; ASDH = acute subdural haematoma; CSDH = chronic subdural haematoma; DBS = deep brain stimulation; ICP = intracranial pressure; VPS = ventriculoperitoneal shunt; T-L-S = thoracic-lumbar-sacral.

188.3(±22.7), a decrease of 22.9% (p< 0,001). Nevertheless, the urgent procedures showed a growth of 6.3% (p< 0.001). The most impacted elective procedures with a statistical significance were Skull Base tumors (-64.1%), Transsphenoidal Hypophysectomy (-55%) and other types of intracranial tumors (-17.1%). Some places could control better their neurooncological patients, even with telemedicine¹⁰⁻¹², due to a minor sample, but when we look at the whole country reality, especially in Brazil, which is a third world country, the challenge is higher to ensure good care for every citizen. In general, this subspeciality had suffered not only in Brazil, first because of oncological patients to be part of the Covid-19 risk group making it difficult to leave their homes, and also due to the adversities of the hospital, like staff and OR's numbers¹².

Regarding spine surgeries, the elective procedures before the pandemic period had a mean number of procedures of 662.8(±58), and turned to 328.8(±83.7), a decrease of 50.3% (p< 0.001). Urgent procedures also showed a decrease of 13.6% (p< 0.001). There was no consensus on guidelines worldwide to the spine surgeries, but priority was to take care of fractures, spinal cord injuries as hematomas, abscesses and acute nerve compressions, while conditions without neurological deficit were classified non-urgent procedures¹³⁻¹⁵. The most impacted elective procedures with a statistical significance were posterior arthrodesis (-55.1%),

discectomy (-51.9%), cervical anterior arthrodesis (-51.3%), decompressive surgeries (-47.3%), posterior cervical arthrodesis (-37%), and intramedular tumor resection (-34.3%).

The pandemic made a mass effect on the routine during periods when the infection risk was high, specially from April 2020 to September 2021, during the first and second waves. The combination of lockdown and the fear of being infected may have exposed population less often to dangerous situations and a possible trauma, factor that led to the expectation of a subsequent reduction. Although trauma associated to procedures decreased, including emergencies and electives, some procedures like PICC Catheter Insertions and Intracranial Hemorrhage had a growth that needs attention. Our data is limited to this analysis, but we can suppose that could be correlated to Covid-19, once emerging evidence exposes cerebrovascular damage post infection, especially acute, due to endothelial cells inflammation and spread across Blood Brain Barrier¹⁶⁻¹⁹. It can explain also the enhance of a significant part of vascular emergencies. In functional procedures, we can observe an important rise on DBS implant and also change of DBS. Looking at numbers, electives implants reduced (-53.8%) and emergencies increased (+57.4%), leading us to think about the same argument of postponed procedures with urgent character of later care outcome, but utilization on post Covid-19 patients with neurological sequels is a possibility.

Others subspecialty like Hydrodynamic, Vascular and Others had decreases both in general and by procedures, excluding Craniosynostosis, which increased only in urgent character of care, 9,6%, following other examples. Our study has some limitations, like being retrospective, which limits the investigation and determination of causality. It showed the seriousness of pandemic effect on neurosurgical department and how crucial is to provide a fair health care for all patients. Assuredly, more studies are needed to evaluate each scenario.

CONCLUSION

Covid-19 overwhelmed neurosurgical department, especially regarding to elective procedures. Based on our findings, we suppose that many patients had lost the optimal timing to be operated on, facing worsening outcomes as an unfortunate consequence. Despite of our study being retrospective, we can suppose that Brazilian Health System has the challenge to deal with delayed patients of other departments than Covid-19. Longer-term outcomes would have to be analyzed.

REFERENCES

- Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-31. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>. PMID:32663912.
- Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>. PMID:32886331.
- World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 8/5/2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Paineis coronavírus. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>. Accessed: 8/5/2022.
- Conselho Nacional de Secretários da Saúde. Paineis do Conselho Nacional de Secretários da Saúde do COVID-19 por região. Available from: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>. Accessed: 10/25/2022.
- Fundação Oswaldo Cruz. Observatório Covid-19. Available from: <https://portal.fiocruz.br/observatorio-covid-19>. Accessed: 8/7/2022.
- Rosa-e-Silva JC, Ribeiro PA, Brito LGO, et al. Gynecological surgery and COVID-19: what is the impact and how should i manage it? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(7):415-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715146>. PMID:32736393.
- Grassner L, Petr O, Warner FM, et al. Trends and outcomes for non-elective neurosurgical procedures in Central Europe during the COVID-19 pandemics. *Sci Rep*. 2021;11(1):6171. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-85526-6>.
- Raneri F, Rustemi O, Zambon G, et al. Neurosurgery in times of a pandemic: a survey of neurosurgical services during the COVID-19 outbreak in the Veneto region in Italy. *Neurosurg Focus*. 2020;49(6):E9. <http://dx.doi.org/10.3171/2020.9.FOCUS20691>. PMID:33260134.
- Norman S, Ramos A, Larsen AMG, et al. Impact of the COVID-19 pandemics on neuro-oncology outcomes. *J Neurooncol*. 2021;154(3):375-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-021-03838-z>. PMID:34510329.
- Luther E, Burks J, Eichberg DG, et al. Neuro-oncology practice guidelines from a high-volume surgeon at the COVID-19 epicenter. *J Clin Neurosci*. 2021;85:1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2020.12.012>. PMID:33581778.
- Airth A, Whittle JR, Dimou J. How has the COVID-19 pandemics impacted clinical care and research in Neuro-Oncology? *J Clin Neurosci*. 2022;105:91-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2022.09.004>. PMID:36122487.
- Lin G-X, Kotheeranurak V, Chen C-M, Hu B-S, Rui G. Global research hotspots and trends in the field of spine surgery during the COVID-19 pandemics: a bibliometric and visual analysis. *Front Surg*. 2022;9:976546. <http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2022.976546>. PMID:36157412.
- Idrizi A, Gordon AM, Lam A, Conway C, Saleh A. The effect of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemics on elective cervical spine surgery utilization and complications in the United States: a nationwide temporal trends analysis. *World Neurosurg*. 2023;170:e1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2022.07.095>. PMID:35917922.
- Prost S, Charles YP, Allain J, et al. French Spine Surgery Society guidelines for management of spinal surgeries during COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2020;8(10):1756-62. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i10.1756>. PMID:32518767.
- Khamitov RF, Molostvova AF, Salimova LM. Thrombocytopenia and other manifestations of coagulopathy: diagnostic and treatment options for COVID-19 new coronavirus infection. *Bull Mod Clin Med*. 2021;14(3):76-83.
- Buioni D, Nardi P, Ruvolo G. Thrombocytopenia and coagulation disorders due to COVID 19 infection with concomitant cardiovascular diseases requiring anti-platelet and anticoagulant therapy, which strategy? *Clin Chim Acta*. 2020;508:109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.031>. PMID:32417209.
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-27. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>. PMID:32469387.
- Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemics 2019–2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(6):669-70. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323177>. PMID:32312873.

CORRESPONDING AUTHOR

Lucas Piason de Freitas Martins

Medical student

Bahiana School of Medicine and Public Health

Salvador, Bahia, Brazil

E-mail: lucas.piasonfm@gmail.com

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose

Estudo Sobre a Incidência de Tumores no Sistema Nervoso Central e na Calota Craniana em Pacientes Atendidos em Hospital Regional do Planalto Norte Catarinense

Study on the Incidence of Tumors in the Central Nervous System and in the Cranial Vault in Patients Assisted at a Regional Hospital in the Northern Plateau of Santa Catarina

Angélica Villalobos¹ 

André Wagner² 

Lívia Bianchin Marques¹ 

Bianca Clazer¹ 

Oscar Nelson Reimann Junior³ 

Stephanie Lindner⁴ 

Stefan Moreira⁴ 

Diogo Pasquali Nones³ 

Daniel Alves Branco Valli⁵ 

Arlindo Américo de Oliveira⁵ 

Gabriel Hoher Peres⁶ 

Filipe Laurindo Cabral⁶ 

Chelin Auswaldt Steclan^{7,8} 

Michael Ricardo Lang^{9,10,11} 

RESUMO

Introdução: os tumores do sistema nervoso central (SNC) e calota craniana estão sendo mais frequentes tanto em homens quanto em mulheres, justificado pelo aumento da expectativa de vida humana e exposição a fatores de risco. **Objetivo:** estudar a incidência de tumores do SNC computados no único hospital regional do planalto norte de Santa Catarina, uma região com mais de 380 mil habitantes. **Métodos:** o presente estudo analisou epidemiologicamente pacientes que foram submetidos a ressecção neurocirúrgica para remoção de tumor no SNC e/ou calota craniana, entre os anos de 2017 a 2022, no único hospital regional referência para Neurocirurgia, do planalto norte catarinense. **Resultados:** A amostra foi composta por 155 indivíduos, com média etária de 54,4±15,1 anos, maioria do sexo feminino. A maior taxa de mortalidade (TM) intra-hospitalar foi para o sexo masculino. Quanto às características gerais da população, teve-se: maioria eram munícipes da região de referência do serviço; majoritariamente assistida pelo SUS; ocupação laboral

¹Medical student, Mafra Campus, University of Contestado, Mafra, SC, Brazil.

²Veterinary Medicine student, Mafra Campus, University of Contestado, Mafra, SC, Brazil.

³MD, Neurology, Hospital São Vicente de Paulo and Neuromax Group, Mafra, SC, Brazil.

⁴MD, Neurosurgeon, São Vicente de Paulo Hospital and Neuromax Group, Mafra, SC, Brazil.

⁵MD, Neurosurgeon, Santa Terezinha University Hospital and Neuromax Group, Mafra, SC, Brazil.

⁶MD, Neurosurgeon, Beatriz Ramos Hospital and Neuromax Group, Mafra, SC, Brazil.

⁷PhD, Cell and Molecular Biologist, Professor, Medicine School, Mafra Campus, University of Contestado, Mafra, SC, Brazil.

⁸Researcher, NUPESC and Neuromax Group, Mafra, SC, Brazil.

⁹MD, Neurosurgeon, São Vicente de Paulo Hospital and Neuromax Group, Mafra, SC, Brazil.

¹⁰Professor, Medicine School, Mafra Campus, University of Contestado, Mafra, SC, Brazil.

¹¹Researcher, NUPESC, Mafra, SC, Brazil.

Received Dec 9, 2022

Corrected Jan 25, 2023

Accepted Feb 20, 2023

prevalente foi agricultura; sinais sintomas prevalentes foram cefaleia e convulsão; tumor não maligno prevalente foi meningioma; tumor maligno prevalente foi glioblastoma; localização anatômica prevalente em lobo frontal; sendo que a TM foi maior para pacientes com glioma. **Conclusão:** De forma pioneira o presente estudo caracteriza então o cenário neurocirúrgico e neurooncológico de pacientes atendidos e assistidos na região do Planalto Norte Catarinense, apresentando a possível correlação positiva entre fatores de risco ocupacionais e tumores do SNC e calota craniana. Estudo futuros devem completar a presente análise, assim como, subsidiar medidas e estratégias em saúde e doença para a região.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central; Tumor; Neurocirurgia

ABSTRACT

Introduction: Central nervous system (CNS) and skullcap tumors are becoming more frequent in both men and women, justified by the increase in human life expectancy and exposure to risk factors. **Objective:** to study the incidence of CNS tumors in a sole regional hospital of Northern Plateau of Santa Catarina, region counting with more than 380,000 hab. **Methods:** Patients who underwent neurosurgical resection to remove a tumor in the CNS and/or cranial vault were epidemiologically analyzed, from 2017 to 2022, in the sole regional reference hospital for neurosurgery in the northern plateau of Santa Catarina, Brazil. **Results:** The sample consisted of 155 individuals, with a mean age of 54.4 ± 15.1 years, mostly female. The highest in-hospital mortality rate (MR) was in males. As for the general characteristics of the population most were living in the reference region of the service; mostly assisted by the Brazilian health system; prevalent labor occupation was agriculture; prevalent symptom and signs were headache and seizure; prevalent non-malignant tumor was meningioma; prevalent malignant tumor was glioblastoma; prevalent anatomical location in the frontal lobe; and the MR was higher for patients with glioma. **Conclusion:** In a pioneering way, the present study characterizes the neurosurgical and neurooncological scenario of patients assisted in the Northern Plateau region of Santa Catarina, presenting the possible positive correlation between occupational risk factors and tumors of the CNS and cranial vault. Future studies should complete the present analysis, as well as subsidize health and disease measures and strategies for the region.

Keywords: Central Nervous System; Tumor; Neurosurgery

INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) registra número crescente de tumores no sistema nervoso central (SNC) tanto em homens quanto em mulheres¹, a maioria dos tumores é encontrada no cérebro e na calota craniana e metastática de outros órgãos². Os tumores no SNC, no geral, podem ter incidência em qualquer fase da vida e causar sérios danos à saúde do paciente, independente se forem cancerígenos ou não, e destes, a maior parte deles se desenvolvem em regiões cerebrais³. Na infância e adolescência, o alto peso ao nascer, defeitos congênitos estruturais não cromossômicos e a posição socioeconômica mais alta mostram-se fatores de risco; já para adultos, o aumento do comprimento dos telômeros de leucócitos, o perfil da ascendência majoritária europeia, a posição socioeconômica mais elevada e os haplótipos HLA aumentam o risco de tumores cerebrais malignos, enquanto os fatores imunológicos diminuem o risco⁴. Neste cenário, apontam-se como as principais causas a genética e os fatores ambientais.

Quanto aos fatores ambientais, estudos recentes apresentam dados importantes sobre o potencial risco das exposições ocupacionais a pesticidas em pacientes com tumores no SNC, tanto em atividades laborais direta e indiretamente associadas à agricultura⁵. Estas correlações são de suma relevância para o Brasil frente ao seu papel na agroprodução mundial. Na região do Planalto Norte Catarinense, assim como outras demais regiões do país, há perfil socioeconômico pautado no desenvolvimento da agricultura, sendo constatado que mais de 70% dos agricultores fazem o uso de agrotóxicos⁶. Diante disso, considerando a recente atualização da classificação de tumores do SNC pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁷, considerando as novas tecnologias de diagnóstico⁸, e a importância sobre o reconhecimento de dados epidemiológicos e familiares na contribuição com o manejo e estratégias em saúde⁹, o presente estudo teve como objetivo estudar a incidência de tumores do SNC computados no único hospital regional do planalto norte de Santa Catarina, uma região com mais de 380 mil habitantes^{10,11}.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo coorte retrospectivo, descritivo e analítico, com abordagem quantitativa, baseado em informações obtidas através de prontuários médicos de pacientes que apresentassem tumor primário ou metastático no SNC ou em calota craniana; admitidos pelo Serviço de Neurocirurgia do hospital referência do Planalto Norte Catarinense; entre os períodos de janeiro de 2017 a julho de 2022. Para o estudo considerou-se os seguintes dados: idade; sistema de saúde utilizado; ocupação; municipalidade; sinais e sintomas; classificação dos tumores secundários (metástase) ou primários; e presença de recidiva tumoral. Os preceitos éticos em pesquisa com humanos foram avaliados via Plataforma Brasil (CEP), obtendo parecer favorável por meio do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de número 58094022.2.0000.0117; sendo os dados coletados de acordo com a resolução 466/12 CEP. Todo o processamento gráfico e estatístico foi realizado através do programa Graphpad Prism 9.0, sendo analisados por meio de estatística descritiva básica, análises pareadas e de variância.

RESULTADOS

Entre os anos de 2017 a 2022, foram realizados 155 procedimentos de neurocirurgia, e microneurocirurgia, para ressecção de tumores no sistema nervoso central e calota craniana na população do planalto norte catarinense, a qual é composta por 13 municípios. Todos os pacientes que compuseram a amostra populacional passaram por ressecção cirúrgica, sendo que 58% dos pacientes eram sexo feminino, tendo média etária de $55,48 \pm 12,92$; já na população de homens, a média etária foi de $53,29 \pm 17,36$ anos (Gráfico 1). Não houve diferença significativa em relação à média, contudo, houve diferença significativa quando comparada a variância entre as médias encontradas (Tabela 1).

Tratando-se de um estudo pioneiro, pautado na ausência de dados sobre indicadores de saúde e doença regionais buscou-se, então, estudar epidemiologicamente os atendimentos neurocirúrgicos em diversas esferas aqui apresentadas. Em relação à municipalidade, assim como, ao sistema de saúde utilizado, pôde-se constatar que

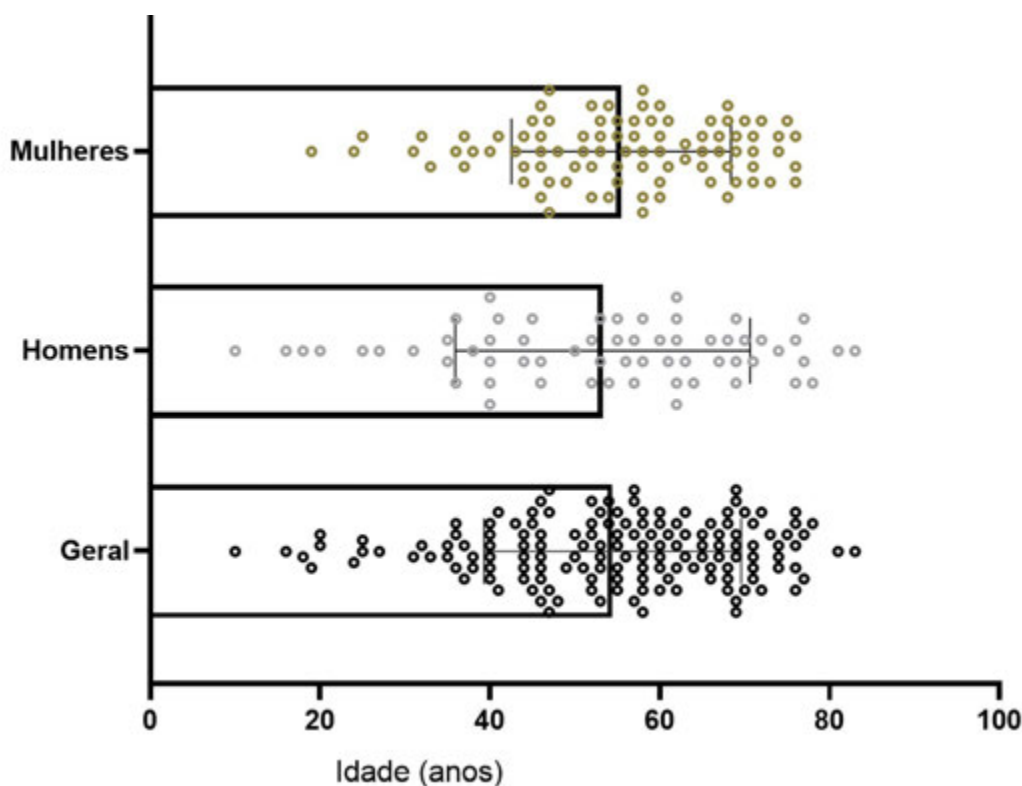


Gráfico 1. Comparação da distribuição dos indivíduos em relação às médias etárias da população de homens e mulheres, e em relação à população geral. Todos os gráficos e análises foram realizadas no GraphPadPrism 9.0.

Tabela 1. Perfil etário da população estudada.

	MÉDIA	DP	COEF. DE VARIAÇÃO	
População Geral	54,45	15,13	27,28	%
Homens	53,29	17,36	32,57	%
Mulheres	55,48	12,92	23,26	%
Análise estatística	Valor de P	P>0,05?		
ANOVA	0,675	não		
Brown-Forsythe	0,049	sim*		
Bartlett's	0,04	sim*		

Dados estatísticos sobre os valores de média, desvio padrão (dp) e coeficiente de variação (coef. de variação) quando analisados pelos testes de ANOVA, Brown-Forsythe e Bartlett's. Todos os gráficos e análises foram realizadas no GraphPadPrism 9.0. *Valor de p significativo, gerado pela interface do GraphPadPrism.

os pacientes eram majoritariamente oriundos de municípios que compunham a região do planalto norte catarinense, contudo, constatou-se outras municipalidades além na região norte, possivelmente devido ao sistema de regulação do sistema de saúde (SISREG) (Gráfico 2). Quanto aos atendimentos, estes foram majoritariamente realizados e custeados pelo sistema único de saúde (SUS) (92%).

Reconhecendo que a principal fonte de renda e ocupação do estado de Santa Catarina é agroindústria, especificamente o planalto norte, o conhecimento sobre a ocupação nesta população é de grande relevância, especialmente para a identificação e correlação com os fatores de risco. As principais ocupações prevalentes foram os serviços do lar, a agricultura, docência e administração (Gráfico 3). Quando analisada a prevalência de ocupação, independente se aposentado ou não, a agricultura e afins tiveram maior representatividade dentre as ocupações encontradas (considerando também as funções/ocupações técnicos).

Dados estudados sobre prontuários eletrônicos de forma retrospectiva levam à possibilidade de achados clínicos que discorrem sobre a história do paciente, assim como, sobre a história natural da doença. Por isso, dados como sinais e sintomas, localização e tipo do tumor também foram estudados na presente pesquisa. Em média os pacientes apresentaram entre um a dois sinais/sintomas (1±0,67), sendo que os mais prevalentes foram a cefaleia (19,33%), seguido da convulsão (13,3%), alteração visual (6,67%), redução de força muscular (6%), instabilidade postural (6%) e vômito (6%). Os demais sinais e sintomas tiveram prevalência igual ou menor que 5%, sendo eles: hemiparesia; vertigem; alteração da fala; alteração do nível de consciência; alterações sensoriais, auditivas e de humor. Quanto ao tipo e

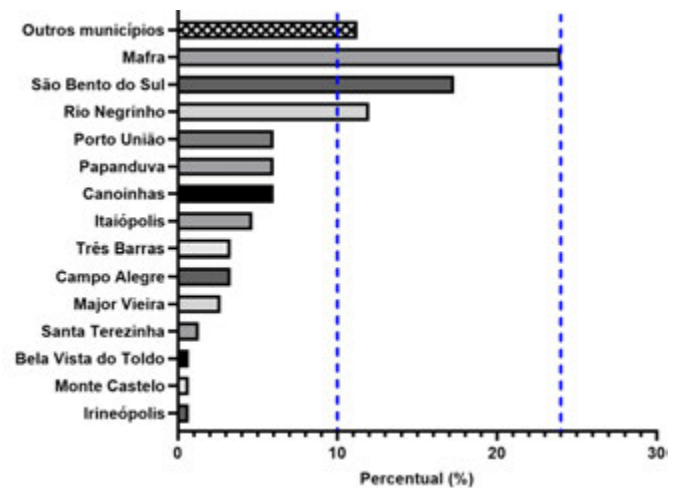


Gráfico 2. Distribuição do percentual (%) de pacientes de acordo com a municipalidade. Gráfico produzido em GraphPadPrism 9.0.

localização mais prevalentes, foram 20% para meningiomas; 11,3% para glioblastomas; e 9,33% para gliomas de alto grau. Foram ainda identificados tumores com prevalência menor que 5%, sendo eles: adenoma, craniofaringioma, astrocitoma, carcinoma, glioma de baixo grau, hemangioblastoma e melanoma; em ordem de maior para menor prevalência. Quando analisado para malignos e não malignos, os glioblastomas e meningiomas foram os mais prevalentes, respectivamente. Quanto à localização, esta foi em lobo frontal, seguido de lobo temporal, sela túrcica e cerebelo.

A taxa de mortalidade (TM) encontrada reflete apenas sobre dados do período intra-hospitalar, a qual foi de 8,39% com um período médio de internação de 15,99±17,6 dias, e destes, 7,06±10,5 foram em unidade de tratamento intensivo (UTI) e 8,99±10,3 em

enfermaria. Aqui, por se tratar de um estudo regional in locu, não há número populacional suficiente para extrapolar os achados de TM por tipo de tumor, entretanto, é uma perspectiva futura. Já quando analisada a população que evoluiu a óbito no período pós cirúrgico intra-hospitalar, os tumores mais prevalentes foram glioma, meningioma, craniofaringioma e de origem secundária (metástases) (Gráfico 4A). Interessantemente, pode-se constatar que não houve diferença quanto à média de sinais/sintomas

apresentados por esta população em relação a população total do estudo (Gráfico 4B), sugerindo a não associação entre número de sinais e sintomas e mortalidade.

Ainda sobre dados da população que evoluiu a óbito, pode-se constatar que a mortalidade foi maior para mulheres (58,36%), as quais também apresentaram a maior média etária (54,63 ± 21,42 anos) em relação aos homens (39,40 ± 21,44 anos).

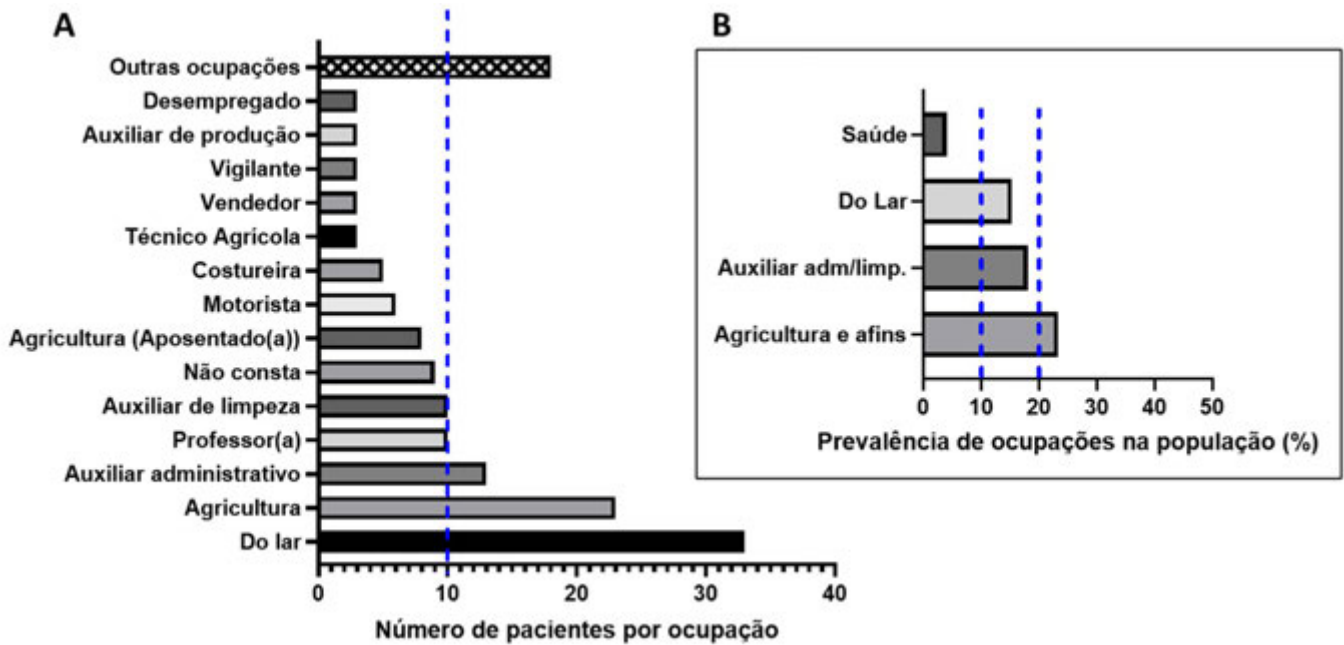


Gráfico 3. A. Apresentação gráfica das ocupações computadas na população estudada. **B.** Apresentação das ocupações mais prevalentes. Todos os gráficos e análises foram realizadas no GraphPadPrism 9.0.

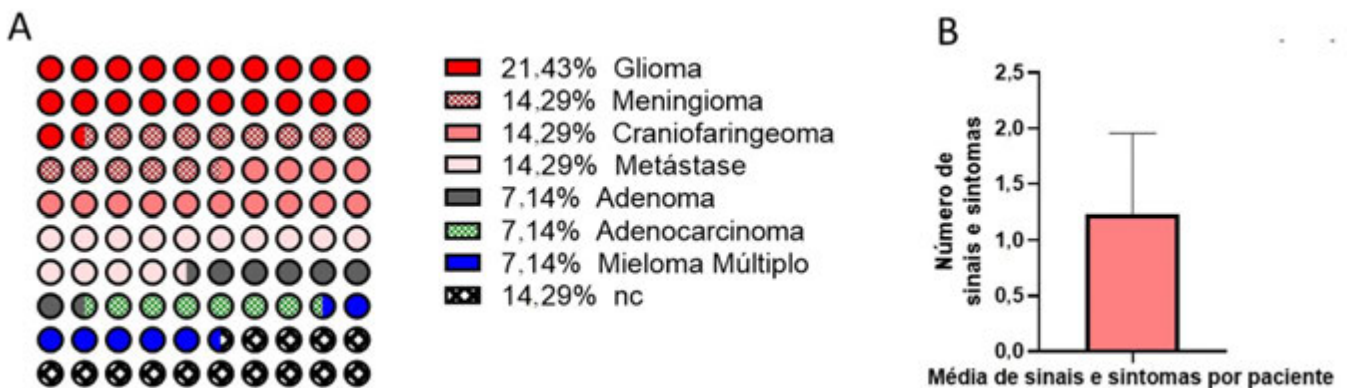


Gráfico 4. A. Taxa de mortalidade para a população estudada, em percentual (%). **B.** Média de dias de internação (total, UTI e enfermaria). Todos os gráficos e análises foram realizadas no GraphPadPrism 9.0. nc = não constava a classificação em prontuário.

Neste mesmo cenário, quando analisado o tipo do tumor e os sinais/sintomas em relação ao sexo, pode-se identificar diferenças quanto à prevalência destes, sendo que em mulheres houve maior prevalência de meningioma; sendo a convulsão, instabilidade postural e alteração sensorial os sinais e sintomas mais comumente apresentados. Já nos homens, o tumor mais prevalente foi glioma de alto grau, seguido de glioblastoma e meningioma; sendo a cefaleia, convulsão, redução da força muscular e alteração visual os sinais e sintomas mais comumente apresentados (do mais para o menos comum). Neste contexto, estes achados vislumbram a caracterização da população atendida para tratamento de tumores no SNC no período de cinco anos, oriundos de uma região majoritariamente agroindustrial, e que revela, assim, a possibilidade da identificação de diferenças entre a prevalência de tumores, associação aos fatores de risco, assim como características associadas aos marcadores biológicos, como o sexo.

DISCUSSÃO

O planalto norte de Santa Catarina é considerado região metropolitana do Norte-Nordeste do estado, destacando-se pela agricultura, com produção significativa para as culturas de soja, milho, feijão, trigo, cevada e fumo; também é significativamente fomentado pela pecuária, com destaque na avicultura, suinocultura, e rebanho de gado leiteiro⁶. Desta forma, considerando que as principais ocupações e, conseqüentemente, fatores de risco laborais na região voltadas à agricultura, fica evidente a importância no planejamento estratégico em saúde para o aporte da demanda em saúde e doença na região. De fato, os presentes dados confirmam que as ocupações direta e indiretamente associadas à agricultura foram as ocupações mais prevalentes. O que não podemos deixar de indagar é o fato de que esta prevalência de ocupação possa, talvez, não estar positivamente associada ao processo tumoral, mas, sim, ser uma casuística. Posto isso, entende-se que o serviço de referência em neurocirurgia, é de grande impacto e representatividade para a saúde local, por isso, os dados aqui apresentados de forma pioneira podem contribuir para a congruência de evidências epidemiológicas importantes identificados na população estudada.

No âmbito nacional, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) vem registrando aumento no número de novos casos de tumores primários do SNC, ainda que estes representem uma quantidade menor que 7% de todos os demais tipos de tumores¹². Ao analisar

geograficamente os cânceres no SNC, estes são o oitavo mais frequente entre homens e o sétimo entre mulheres na Região Sul brasileira; já em relação à mortalidade, 4.795 homens e 4.401 mulheres foram a óbito por conta desses tipos de câncer em 2017 no Brasil¹³. No mundo, em termos de incidência, os processos cancerosos no SNC ocupam a décima terceira posição entre os homens e a décima sexta posição entre as mulheres; sendo mundialmente mais frequentes na Europa e na América do Norte, com maior malignidade em adultos^{14,15}. Em um estudo comparativo sobre dados brasileiros, pode-se identificar que mais de 80% dos tumores intracranianos eram de origem primária, com maior prevalência em mulheres e com maior frequência para os de origem neuroepitelial e meníngea¹⁶. Diante disso, o presente estudo corrobora com os dados na literatura sobre o cenário brasileiro, apresentando, assim, dados regionalizados e importantes para a gestão em saúde, bem como, dentro das particularidades apresentadas, evidenciou-se também a efetividade do sistema SISREG, assim como, a cobertura expressiva dos procedimentos pelo sistema único de saúde (SUS).

As correlações entre fatores de risco, de forma positiva ou negativa em relação à incidência e prevalência de tumores no SNC, especialmente a agricultura e exposição a pesticidas, é de suma importância nos estudos epidemiológicos^{17,18}. Entretanto, há poucos trabalhos na literatura que correlacionam o estudo de tumores no SNC e a ocupação profissional do paciente¹⁹⁻²¹, sendo ainda mais escasso e raro quando se trata de dados sobre o cenário brasileiro. Aqui, conseguimos observar significativa população de agricultores e com ocupação “do lar”, os quais possivelmente possuem além da exposição aos pesticidas no contexto laboral de forma direta, seja na agricultura industrial ou familiar, ainda há de se considerar a exposição de forma indireta (contaminação do solo e água), pois a região é majoritariamente rural, com cobertura de tratamento de efluentes e esgoto preocupantes, e ainda culturalmente utilizadores de poços artesianos e fossas sépticas^{10,11}.

Além do contexto sócio-geográfico, estudou-se aqui sobre os achados clínicos que discorressem sobre a história do paciente, por isso, dados como sinais e sintomas, localização e tipo do tumor também foram analisados. Sabe-se que dentre os sinais e sintomas, as principais queixas são cefaleia e convulsões²², contudo, com o crescimento do tumor, o comprometimento do tecido cerebral circundante culmina não só no aumento da pressão intracraniana, mas também acarreta o surgimento de outros sinais e sintomas como náuseas/vômitos, mudança de personalidade, papiledema e visão turva²³. A fadiga e perda da

força muscular, assim como instabilidade postural e vertigem, são apresentações também comuns no paciente com câncer, as quais são justificadas devido às alterações fisiológicas das rotas bioenergéticas e desregulação de neurotransmissores, ou até mesmo quanto ao local afetado²⁴. Os sinais e sintomas mais frequentes e os tipos de tumores benignos e malignos prevalentes, aqui encontrados, corroboram com o previsto pela literatura²⁵. Contudo, discorreu-se aqui também de forma pioneira sobre as diferenças em relação ao sexo, em análise particular da população que evoluiu à óbito, além de identificar que significativamente diferente, o lobo frontal e temporal foram as regiões mais acometidas por tumores no SNC. Estudos assim desenham as medidas e estratégias em saúde, validando a necessidade de valoração da história de saúde.

Globalmente, há variabilidade nas características do paciente neurológico quanto ao diagnóstico de admissão, equipe de tratamento na UTI e alocação de recursos e mortalidade intra-hospitalar²⁶. Isso não é diferente para o paciente neuro-oncológicos. Além disso, a proporção de pacientes idosos com tumores intracranianos está aumentando à medida que a expectativa de vida aumenta, sendo a faixa etária e as condições sociais classicamente associadas a maior morbidade e mortalidade perioperatória em pacientes neurocirúrgicos²⁷⁻²⁹, refletindo assim diretamente sobre o período de internação³⁰. Grande parte da variação na permanência hospitalar é atribuída às características basais do paciente, sugerindo que o tempo de internação é um indicador imperfeito de qualidade³¹, tanto que, protocolos de seguridade e redução de tempo de internação já se mostraram bem eficazes no manejo do paciente submetido à ressecção neurocirúrgica³². Estudos como o de Siqueira e Diccini³³, relatam que pacientes que têm maior tempo de internamento, principalmente em UTI, obtiveram os piores desfechos. Dados como os aqui apresentados podem, então, subsidiar medidas estratégicas em saúde no cuidado ao paciente, podendo alcançar a redução do período de internação com seguridade.

A taxa de mortalidade (TM) nacional encontrada para pacientes neuro-oncológicos no Brasil é de 4,1%¹². Aqui, a TM analisada foi apenas para pacientes submetidos à ressecção neurocirúrgica do processo tumoral, durante apenas o período intra-hospitalar. Possivelmente, se analisados os dados referentes à TM em pacientes submetidos ao tratamento não cirúrgico, este valor diferiria. A sobrevida é altamente dependente da histologia, grau e biologia molecular, mas varia amplamente mesmo para o mesmo tipo e grau de tumor³⁴. Além do mais, para meningiomas, a TM é em média de 2%³⁵, já para glioblastomas a taxa de sobrevida é em

média 42%, ressaltando que estes dados na literatura não refletem sobre o cenário epidemiológico no continente americano³⁶.

Dentre os desfechos pós-neurocirúrgicos, para ressecção tumoral, têm-se que além daquelas atreladas à própria evolução clínica tumoral, soma-se ainda que os sobreviventes de doenças críticas, internados em UTI, possuem alto risco de ficarem com sequelas, deficiências físicas, neuropsiquiátricas e de qualidade de vida de longo prazo^{37,38}. Neste contexto, estudos com análise diferencial entre populações sobreviventes e não-sobreviventes se fazem necessários e pertinentes, pois podem aferir e estimar as correlações entre os achados clínicos e risco de morte. No geral, a sobrevida é maior em crianças do que em adultos, em grande parte devido às diferenças na distribuição histológica entre as faixas etárias, contudo, em crianças há sobrevida menor que 40% em alguns países de renda média-baixa em comparação aos 70-80% no mundo desenvolvido³⁸. A mortalidade acaba por recair sobre os tipos tumorais mais prevalentes, fortuitamente devido a somatória de fatores. O diagnóstico, condições biológicas e sociais do paciente determinam, então, o prognóstico e a taxa de recidiva ou insucesso no tratamento, o que pode agravar ainda mais a situação, levando à alta taxa de mortalidade³⁹.

Os fatores de risco mais fortes identificados mundialmente até o momento incluem alergias/doença atópica, exposição à radiação ionizante e presença de fatores genéticos hereditários, assim como a incidência geral de tumores cerebrais e do SNC, são maiores em pacientes do sexo feminino, porém a incidência de tumores do tipo malignos é maior em pacientes do sexo masculino^{40,41}. Interessantemente, a literatura mostra diferenças significativas entre os sexos na incidência de vários cânceres em órgãos não-reprodutivos, contudo, o papel dos hormônios sexuais é pouco estudado⁴². Neste estudo, quando analisados sinais/sintomas e tipo do tumor na população total do estudo, pôde-se identificar diferenças quanto a prevalência destes em relação aos homens e mulheres. Contudo, estes achados apenas vislumbram a possibilidade que diferenças entre os sexos possam ser encontradas e validadas, especialmente em estudos maiores.

CONCLUSÃO

A carga dos tumores do SNC é uma informação complexa e requer análise longitudinal e vertical sobre o contexto clínico. Há

fatores biológicos, sociais, ambientais e de herança que devem ser utilizados para o entendimento epidemiológico dessa condição de doença. Além disso, a incidência e prevalência requer análise aprofundada sobre quais fatores que são mais prevalentes sobre os indicadores de saúde e doença. Aqui, de forma pioneira, o presente estudo mostra que na região do planalto norte catarinense há maior prevalência ocupacional voltada para a agroindústria nos pacientes que foram submetidos à ressecção de tumor no SNC e calota craniana nos últimos 5 anos. Além disso, o sexo feminino é mais acometido, porém a mortalidade é maior no sexo masculino.

Estes dados mostram a importância do reconhecimento do estado de saúde de forma regionalizada, visto que, este cenário pode ser agravado pelo fato de que doenças no SNC requerem cuidados multidisciplinares altamente especializados e qualificados, incluindo acesso a serviços modernos de neuroimagem, neurocirurgia, neuropatologia e biologia molecular, radioterapia, quimioterapia e reabilitação. Desta forma, sugere-se que estes dados sejam continuamente computados e estudados frente às características sociodemográficas.

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer do sistema nervoso central. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central>. Accessed: 12/08/2022.
- Sandes VA, Dantas RL, Porto RLS, et al. A ocorrência de tumores do sistema nervoso central no estado de Sergipe no período de 2008 a 2017. *Res Soc Dev*. 2020;9(11):e3439119673. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9673>.
- Goldman SA. Considerações gerais sobre tumores cerebrais. Manual MSD; 2021. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%Barbios-cerebrais,-da-medula-espinal-e-dos-nervos/tumores-do-sistema-nervoso/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-tumores-cerebrais>. Accessed: 10/08/2022.
- Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of brain and other CNS tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(12):68. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-021-01152-9>. PMID:34817716.
- Baldi I, De Graaf L, Bouvier G, et al. Occupational exposure to pesticides and central nervous system tumors: results from the CERENAT case-control study. *Cancer Causes Control*. 2021;32(7):773-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-021-01429-x>. PMID:33876308.
- Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. População. Rio de Janeiro: IBGE; 2021.
- Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2022;128(1):47-58. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33918>. PMID:34633681.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncol*. 2021;23(8):1231-51. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noab106>. PMID:34185076.
- Stowd RE 3rd, Plotkin SR. Familial nervous system tumor syndromes. *Continuum*. 2020;26(6):1523-52. <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000950>. PMID:33273171.
- Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. População. Rio de Janeiro: IBGE; 2021.
- Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. População. Rio de Janeiro: IBGE; 2022.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer do sistema nervoso central. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central>. Accessed: 12/08/2022.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>. Accessed: 12/08/2021.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>. PMID:30207593.
- Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336-46. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>. PMID:26580448.
- Stoyanov GS, Sarraf JS, Matev BK, et al. A comparative review of demographics, incidence, and epidemiology of histologically confirmed intracranial tumors in Brazil and Bulgaria. *Cureus*. 2018;10(2):e2203. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.2203>. PMID:29682433.
- Pouchieu C, Baldi I, Gruber A, Berteaud E, Carles C, Loiseau H. Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors: current knowledge. *Rev Neurol*. 2016;172(1):46-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.007>. PMID:26708326.
- McFaline-Figueroa JR, Lee EQ. Brain Tumors. *Am J Med*. 2018;131(8):874-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.039>. PMID:29371158.
- Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA. Pesticidas e câncer infantil. *Environ Health Perspect*. 1997;105(10):1068-77. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.971051068>. PMID:9349828.
- Picano E, Vano E, Domenici L, Bottai M, Thierry-Chef I. Efeitos do câncer e não-câncer no cérebro e nos olhos da exposição crônica à radiação ionizante de baixa dose. *Câncer BMC*. 2012;12(1):157. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-157>.
- de Graaf L, Boulanger M, Bureau M, et al. Exposição ocupacional a pesticidas, câncer e distúrbios neurológicos crônicos: uma revisão

- sistemática de estudos epidemiológicos em trabalhadores de espaços verdes. *Res. Ambiente.* 2022;203:11822.
22. Liu R, Page M, Solheim K, Fox S, Chang S. Qualidade de vida em adultos com tumores cerebrais: conhecimento atual e direções futuras. *Neuro-oncol.* 2009;11(3):330-9. <http://dx.doi.org/10.1215/15228517-2008-093>. PMID:19001097.
23. Hadidchi S, Surento W, Lerner A, et al. Headache and brain tumor. *Neuroimaging Clin N Am.* 2019;29(2):291-300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2019.01.008>. PMID:30926118.
24. Yang S, Chu S, Gao Y, et al. A narrative review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and its possible pathogenesis. *Cells.* 2019;8(7):738. <http://dx.doi.org/10.3390/cells8070738>. PMID:31323874.
25. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(5):381-406. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21693>. PMID:34427324.
26. Venkatasubba Rao CP, Suarez JJ, Martin RH, et al. Global survey of outcomes of neurocritical care patients: analysis of the PRINCE study part 2. *Neurocrit Care.* 2020;32(1):88-103. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-019-00835-z>. PMID:31486027.
27. Steinberger J, Bronheim RS, Vempati P, et al. Morbidity and Mortality of Meningioma Resection Increases in Octogenarians. *World Neurosurg.* 2018;109:e16-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.021>. PMID:28919230.
28. Rafiq R, Katiyar V, Garg K, Kasliwal M, Chandra PS, Kale SS. Comparison of outcomes of surgery for intracranial meningioma in elderly and young patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;207:106772. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106772>. PMID:34245986.
29. Jimenez AE, Cicalese KV, Chakravarti S, et al. Social determinants of health and the prediction of 90-day mortality among brain tumor patients. *J Neurosurg.* 2022. In press. <http://dx.doi.org/10.3171/2022.11.JNS222033>. PMID:35353473.
30. Dicipinigaitis AJ, Hanft S, Cooper JB, et al. Comparative associations of baseline frailty status and age with postoperative mortality and duration of hospital stay following metastatic brain tumor resection. *Clin Exp Metastasis.* 2022;39(2):303-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s10585-021-10138-3>. PMID:35023030.
31. Dasenbrock HH, Liu KX, Devine CA, et al. Length of hospital stay after craniotomy for tumor: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Neurosurg Focus.* 2015;39(6):E12. <http://dx.doi.org/10.3171/2015.10.FOCUS15386>. PMID:26621410.
32. Neville IS, Ureña FM, Quadros DG, et al. Safety and costs analysis of early hospital discharge after brain tumour surgery: a pilot study. *BMC Surg.* 2020;20(1):105. <http://dx.doi.org/10.1186/s12893-020-00767-y>. PMID:32410602.
33. Siqueira EMP, Diccini S. Complicações pós-operatórias em neurocirurgia eletiva e não eletiva. *Acta Paul Enferm.* 2017;30(1):101-8. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700015>.
34. Gupta T, Achari R, Chatterjee A, et al. Comparison of epidemiology and outcomes in neuro-oncology between the east and the west: challenges and opportunities. *Clin Oncol.* 2019;31(8):539-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2019.05.018>. PMID:31182288.
35. Barić H, Trkulja V, Peterković V, Mrak G. Mortality and morbidity in surgically treated patients with petroclival meningiomas: a systematic review and meta-analysis of case series. *Br J Neurosurg.* 2022;36(4):501-10. <http://dx.doi.org/10.1080/02688697.2022.2033700>. PMID:35109722.
36. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: state of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):299-312. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21613>. PMID:32478924.
37. Hermans G, van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care.* 2015;19(1):274. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0993-7>. PMID:26242743.
38. Tyler PD, Du H, Feng M, et al. Assessment of intensive care unit laboratory values that differ from reference ranges and association with patient mortality and length of stay. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184521. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4521>. PMID:30646358.
39. Shah V, Kochar P. Brain cancer: implication to disease, therapeutic strategies and tumor targeted drug delivery approaches. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2018;13(1):70-85. <http://dx.doi.org/10.2174/1574892812666171129142023>. PMID:29189177.
40. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):395-419. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.001>. PMID:30072062.
41. Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-oncol.* 2019;21(11):1357-75. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noz123>. PMID:31301133.
42. Costa AR, Lança de Oliveira M, Cruz I, Gonçalves I, Cascalheira JF, Santos CRA. The sex bias of cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(10):785-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2020.07.002>. PMID:32900596.

CORRESPONDING AUTHOR

Chelin Auswaldt Steclan, PhD
Cell and Molecular Biologist
University of Contestado
School of Medicine
Mafra, Santa Catarina, Brazil
E-mail: chelin@unc.br

Funding: *Scholarship for research UNIEDU do Estado de Santa Catarina, through the University of Contestado*

Conflicts of interest: *nothing to disclose*

Ethics Committee Approval: *CAAE: 58094022.2.0000.0117.*

Perfil Epidemiológico de Vítimas de Traumatismo Cranioencefálico Atendidos na Unidade de Neurocirurgia em um Hospital Público Terciário do Distrito Federal

Epidemiological Profile of Traumatic Brain Injury Victims Treated at the Neurosurgical Unit of a Tertiary Public Hospital in the Federal District

Ana Beatriz Matos de Berg Abrantes¹

Isabela Alves da Silva¹

Paulo César de Jesus Gonçalves Junior²

Harlen Ferreira Soares Rodrigues³

RESUMO

Introdução: o trauma é a maior causa de morte nas primeiras quatro décadas de vida. O traumatismo cranioencefálico (TCE) está relacionado a pelo menos metade desses casos, sendo o responsável pela morte de mais de 1.500.000 pessoas por ano. Apresentamos o perfil epidemiológico de 483 pacientes vítimas de TCE internados na unidade de neurocirurgia de um hospital terciário do Distrito Federal (DF). **Objetivo:** O presente trabalho visa elucidar o perfil dos pacientes vítimas de TCE e como é dado o seu seguimento em uma Unidade de Neurocirurgia em um hospital público terciário do Distrito Federal, bem como analisar se os dados disponíveis na literatura e no DATASUS se farão similares aos do projeto em questão. **Métodos:** trata-se de um trabalho retrospectivo, baseado na revisão de prontuários médicos, de pacientes vítimas de TCE internados na unidade de neurocirurgia de um hospital terciário do DF no período de junho de 2020 a junho de 2021. **Resultados:** predomínio do sexo masculino (82,4%) e faixa etária mais comum de 41-60 anos (36,02%); idade média do sexo masculino de 46,09 anos e do feminino de 56,21 anos; coleção sanguínea mais comum à tomografia computadorizada de crânio foi hematoma subdural (52,5%), contusão (40,57%) e hemorragia subaracnoidea (38,30%); como mecanismos do trauma: acidente de trânsito: (32,3%), queda da própria altura (29,81%), queda de altura desconhecida (19,25%) e violência interpessoal (11,18%). **Conclusão:** a maioria dos pacientes era do sexo masculino na faixa etária entre 41 e 60 anos, sendo o acidente de trânsito o mecanismo de trauma mais prevalente. Há predomínio de fraturas no osso temporal e o sangramento intracraniano mais encontrado foi o hematoma subdural. Em relação ao desfecho, houve associação positiva entre desvio de linha média >5mm e internação >30 dias com maior mortalidade.

Palavras-chave: Traumatismos craniocerebrais; Lesões cranianas; Epidemiologia

ABSTRACT

Introduction: trauma is the leading cause of death in the first four decades of life. Traumatic brain injury (TBI) is related to at least half of these cases, being responsible for the death of more than 1,500,000 people per year. We present the epidemiological analysis of 483 TBI patients admitted to the neurosurgery unit of a tertiary hospital in Distrito Federal (DF), Brazil. **Objective:** This paper aims to elucidate the profile of patients who are victims of TBI and how their follow-up works in a tertiary hospital's Neurosurgical Unit in Distrito Federal, Brazil. As well as to analyze whether the data available in the literature and in DATASUS will be similar to the data of this research. **Methods:** this is a retrospective study, based on the review of medical records of TBI patients admitted to the neurosurgery unit of a tertiary hospital in DF from June 2020 to June 2021. **Results:** male predominance (82.4%); the most common age group is 41-60 years (36.02%); mean age for males is 46.09 years and for females, 56.21 years; most common blood collection on head computed tomography: subdural hematoma (52.5%), contusion (40.57%), subarachnoid hemorrhage (38.30%); trauma mechanisms: traffic accident: (32.3%), fall from standing height (29.81%) and fall from unknown height (19.25%). **Conclusion:** most patients were male aged between 41 and 60 years, with traffic accidents being the most prevalent trauma mechanism. There is a predominance of temporal bone fractures and the most common intracranial bleeding was subdural hematoma. Regarding the outcome, there was a positive association between midline deviation >5mm and hospitalization >30 days with higher mortality.

Keywords: Traumatic brain injury; Cranial lesions; Epidemiology

¹Medical Student, Medical School, Planalto Central Aparecido dos Santos University Center – UNICEPLAC, Brasília, DF, Brazil.

²MD, Neurosurgeon, Hospital de Base do Distrito Federal – HBDF, City, DF, Brazil.

³MD, MR, Medical Residency in Neurosurgery, Hospital de Base do Distrito Federal – HBDF, City, DF, Brazil.

Received Jan 31, 2023

Accepted Feb 20, 2023

INTRODUÇÃO

O trauma é a maior causa de morte nas primeiras quatro décadas de vida. O traumatismo cranioencefálico (TCE) está relacionado a pelo menos metade desses casos¹, sendo o responsável pela morte de mais de um milhão e quinhentas pessoas por ano².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que, em 2030, o TCE seja a principal causa de morte e incapacidade em todo o mundo². No que se refere à idade, acomete principalmente adultos com menos de 45 anos, sendo a maior prevalência dos 20 aos 29 anos. Quanto ao sexo, acomete mais homens, correspondendo a até 80% dos casos³.

Após análise do Datasus Tabnet, observa-se que, de abril de 2020 a abril de 2021, em Brasília, ocorreram 1.983 internações por traumatismo intracraniano, sendo 23,1% dos casos em mulheres e 76,9% em homens. A média de permanência no hospital foi de 5,5 dias⁴. Quanto à faixa etária, a porcentagem de casos de 0 a 9 anos foi 17,59%; de 10 a 19 anos, 6,60%; dos 20 aos 59 anos, 53,25%; e dos 60 anos ou mais, 22,54%⁴. A taxa de mortalidade foi 7,11% e o custo total foi R\$ 4.677.297,92 reais⁴.

O TCE é uma entidade muito heterogênea, reúne diferentes causas, níveis de gravidade e, conseqüentemente, uma ampla gama de prognóstico⁵.

Para sua melhor compreensão, é necessário entender suas causas. O TCE pode resultar de mecanismos contusos e penetrantes, sendo os acidentes automobilísticos e quedas as principais causas. Os traumas por arma de fogo, apesar de sua baixa incidência, merecem atenção devido ao maior potencial de letalidade^{2,6}.

A gravidade do TCE pode ser estratificada conforme a escala de coma de Glasgow (ECG), que permite classificá-lo como leve (13-15), moderado (9-12) e grave (< 8) no atendimento inicial ao paciente⁷.

No atendimento hospitalar, após a avaliação da ECG nos pacientes com TCE e suspeita de lesão neurológica, a tomografia computadorizada (TC) de crânio deve ser feita tão logo quanto possível, pois auxilia o médico a entender o tipo e a extensão da lesão, identificando pacientes que possivelmente necessitarão de terapias específicas⁵.

Possíveis achados do TCE na TC são: hemorragia, hidrocefalia, edema cerebral, evidência de anoxia cerebral, fratura óssea, pneumocefalia e alteração da linha média⁷.

Em relação ao prognóstico, por ser uma condição de urgência e emergência, o TCE pode apresentar prognósticos desfavoráveis e até morte para mais de 20% de suas vítimas².

MÉTODOS

Trata-se de um trabalho retrospectivo, baseado na revisão de prontuários médicos, de pacientes internados em um hospital terciário do Distrito Federal vítimas de traumatismo cranioencefálico, no período de junho de 2020 a junho de 2021.

Os dados levantados foram: faixa etária, sexo, mecanismo do trauma, tempo de internação, escala de coma de Glasgow na admissão, achados tomográficos, necessidade de cirurgia e desfecho.

Os prontuários que não apresentavam todos estes dados, no relatório de alta hospitalar, foram excluídos do trabalho – ao todo, os de 367 indivíduos.

Os pacientes foram agrupados em cinco faixas etárias: 0-20, 21-40, 41-60, 61-80 e acima de 81 anos. Os mecanismos do trauma foram divididos em dez grupos: acidentes de trânsito, queda de altura, queda da própria altura, violência interpessoal, mecanismo desconhecido, projétil de arma de fogo, acidente caseiro, batida cabeça versus cabeça, ataque por animal e acidente de trabalho.

Os achados tomográficos foram divididos em coleções sanguíneas, fraturas, pneumoencéfalo, edema e desvio de linha média. Entre as coleções sanguíneas estão incluídas: hematoma subdural, contusão, hemorragia subaracnoide, hematoma epidural, hemoventrículo e lesão axonal difusa. As fraturas encontradas foram: temporal, frontal, parietal, complexo orbital, occipital, maxila, esenoide, nasal, zigomática, etmoide, mandíbula e fratura de base do crânio não especificadas.

Foram avaliadas as faixas de tempo de internação, agrupadas em dias: < 5, 5 a 10, 11 a 15, 16 a 30 e > 30 dias. Além do desfecho, que poderia ser de alta ou óbito.

Outro parâmetro utilizado na avaliação dos pacientes foi a escala de coma de Glasgow (ECG), classificando o TCE em leve (13-15), moderado (9-12) e grave (< 8).

Todos os dados foram organizados e distribuídos no programa Excel (2019) e as análises comparativas realizadas nos softwares SPSS Statistics (Versão 28.0) e R (linguagem de programação estatística e gráfica). Assim, com a finalidade de satisfazer os objetivos da pesquisa, foram realizadas análises descritivas e testes Qui-Quadrado de Pearson (X^2), com o nível de significância no parâmetro de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Houve coleta de informações clínicas dos pacientes que foram internados vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE) em hospital terciário do Distrito Federal, após exclusão dos indivíduos que não possuíam os dados necessários para a pesquisa em prontuário, foram analisados registros de 483 pacientes. Dentre as informações estão o gênero, idade, intervalos de tempo de internação e achados tomográficos: presença de hematomas, fraturas, desvio de linha média, pneumoencéfalo, hemoventrículo e herniação.

Perfil epidemiológico

Dos 483 pacientes, 398 (82,4%) eram do gênero masculino e 83 (17,6%) do gênero feminino, cujas idades médias eram, respectivamente, 46,09 (+ DP=18,19) e 56,21 (+ DP=22,14) (Figuras 1-2).

A faixa etária mais acometida foi a incluída nos intervalos de 41-60 anos para homens e de 61-80 anos para mulheres. A faixa etária globalmente mais acometida é a dos 41-60 anos (36,02%) (Tabela 1).

Mecanismo de trauma

Os dois mecanismos de trauma mais comuns foram acidente de trânsito, em primeiro lugar, representando 32,3% dos casos

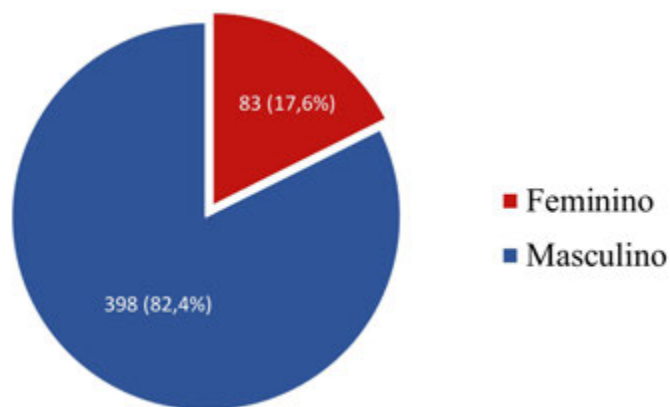


Figura 1. Quantidade de pacientes.

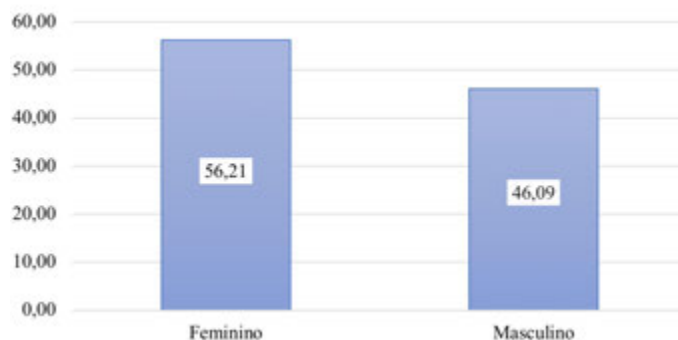


Figura 2. Média das idades por gênero.

Tabela 1. Quantidade de pacientes por faixa etária.

Gêneros	Faixas Etárias					Total Geral
	0 a 20 Anos	21 a 40 Anos	41 a 60 Anos	61 a 80 Anos	81 a 100 Anos	
Feminino	8	15	19	30	13	85
Masculino	29	134	155	61	19	398
Total Geral	37	149	174	91	32	483

e queda da própria altura seguindo com 29,81%. Os demais mecanismos estão elencados nas Figuras 3-4.

Achados tomográficos

As alterações mais frequentes foram a presença de hematoma subdural (52,5%), contusão (40,57%) e hemorragia subaracnoidea (38,30%) (Tabela 2).

De forma geral, pode-se observar que na amostra houve mais casos de alterações decorrentes de TCE em pacientes do gênero masculino em relação ao gênero feminino (Masc:Fem).

A alteração mais frequente em pacientes que receberam uma intervenção cirúrgica foi o hematoma subdural, seguido da contusão e HSA (Tabela 3).

De maneira global, todos os tipos de hematomas foram mais frequentes nos pacientes do gênero masculino (Figura 5).

Observa-se, na Tabela 4, que o hematoma epidural foi o que apresentou média de idade menor no sexo masculino e a lesão axonal difusa no sexo feminino.

Tabela 2. Quantidade total de hematomas.

Hematomas	Gênero		Total Geral
	Feminino	Masculino	
Subdural	47	207	254
Contusão	35	161	196
Hemorragia subaracnoidea (HSA)	41	144	185
Epidural	11	88	99
Hemovertrículo	4	28	32
Lesão axonal difusa (LAD)	3	20	23

Tabela 3. Quantidade de hematomas em pacientes que receberam uma intervenção cirúrgica.

Hematomas	Gênero		Total Geral
	Feminino	Masculino	
Subdural	11	59	70
Contusão	6	19	25
HSA	8	15	23
Hemovertrículo	2	6	8
Epidural	---	5	5
LAD	1	---	1

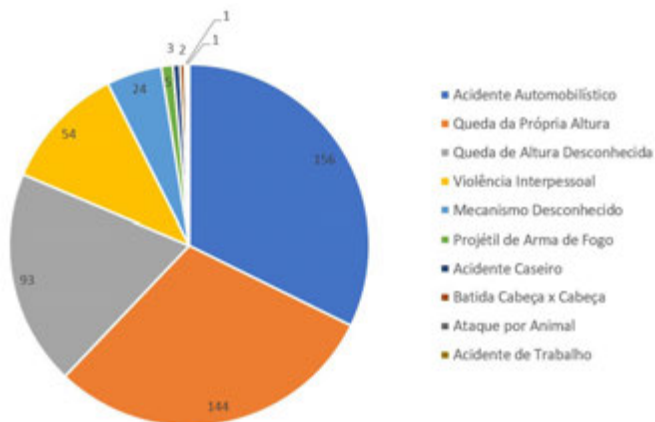


Figura 3. Quantidade total de mecanismos de traumas.

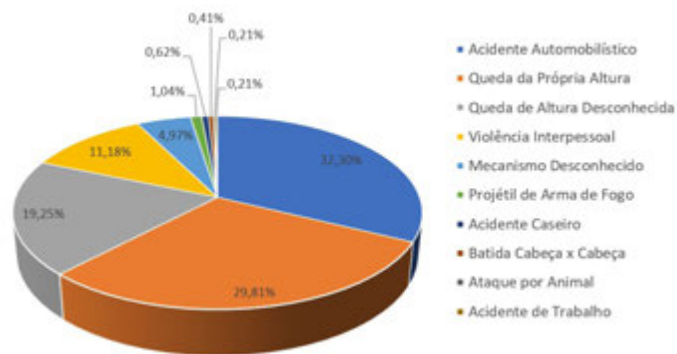


Figura 4. Percentual de mecanismos de traumas.

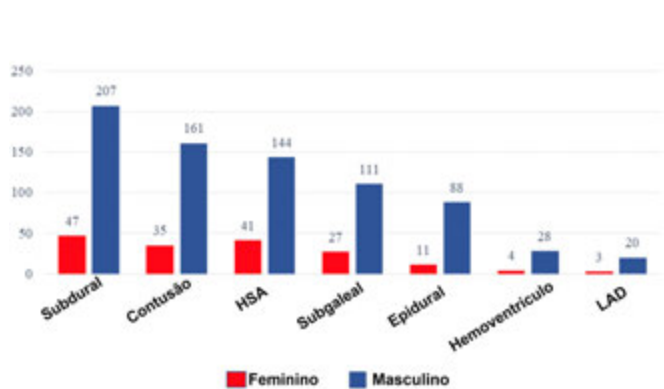


Figura 5. Quantidade de hematomas por gênero.

Fraturas

Fraturas cranianas

A razão entre os gêneros na presença de fraturas foi de 6,79:1, com taxa maior ao gênero masculino. A incidência de fratura nos pacientes internados foi de 45,13%. No gênero feminino houve fratura em 32,94% dos casos e, no sexo masculino, em 47,74% (Tabela 5 e Figuras 6-7).

Outros achados

A razão entre os gêneros na presença de pneumoencéfalo foi de 8,17:1, com taxa maior ao gênero masculino. A incidência nos pacientes internados foi de 11,39%, com especificação de 7,06% e 12,31% para o gênero feminino e masculino, respectivamente (Tabela 6).

Na presença de hemoventrículo, a razão entre os gêneros foi de 7:1, com taxa maior no gênero masculino. A incidência em pacientes internados foi de 6,63%, com especificação de 4,71% e 7,04% para o gênero feminino e masculino, respectivamente (Tabela 7).

Na presença de desvio de linha média, a razão entre os gêneros foi de 5,38:1, com taxa maior no gênero masculino. A incidência nos

pacientes internados foi de 17,18%, com especificação de 15,29% e 17,59% para o gênero feminino e masculino, respectivamente (Tabela 8).

Em relação ao fator gênero e mecanismo de origem do trauma, não há evidência de associação entre as variáveis ($X^2=11,95$; $gl=9$; $p\text{-valor}=0,25$). Dessa forma, pode se afirmar que, na presente amostra, o mecanismo de origem do trauma independe do gênero (Figuras 8-9 e Tabelas 9-10).

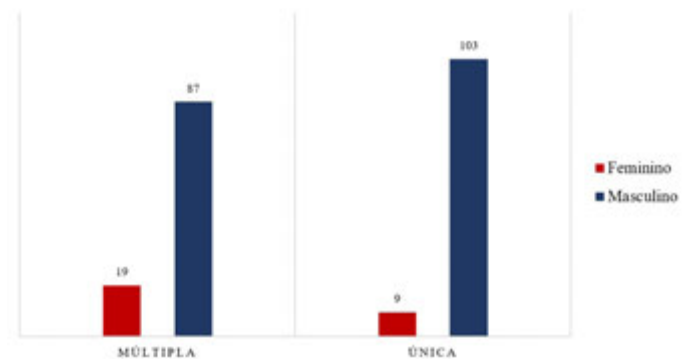


Figura 6. Distribuição por tipo de fratura.

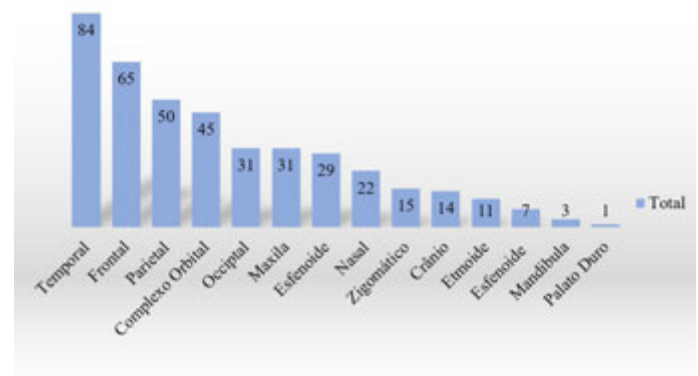


Figura 7. Ossos fraturados.

Tabela 4. Médias das idades dos pacientes por alterações observadas nas tomografias.

Hematomas	Gênero	
	Feminino	Masculino
Contusão	54,89	39,95
Epidural	54	37,13
HSA	54,22	37,35
LAD	39	38,29
Subdural	70,11	55,71
NENHUM ACHADO	47,50	42,18
Total Geral	56,21	46,09

Tabela 5. Presença de fraturas.

Presença de Fraturas	Gêneros				Total
	Feminino		Masculino		
	Nº de pacientes	Média da Idade	Nº de pacientes	Média da Idade	
NÃO	57	61,81	208	50,77	265
SIM	28	44,82	190	40,96	218

Tabela 6. Presença de pneumoencéfalo.

Pneumoencéfalo	Gêneros			
	Feminino		Masculino	
	Nº de pacientes	Média da Idade	Nº de pacientes	Média da Idade
NÃO	79	58,04	349	47,21
SIM	6	32,17	49	38,06

Tabela 7. Presença de hemoventrículo.

Hemoventrículo	Gêneros			
	Feminino		Masculino	
	Nº de pacientes	Média da Idade	Nº de pacientes	Média da Idade
NÃO	81	55,51	370	45,98
SIM	4	70,50	28	47,46

Tabela 8. Presença de desvio de linha média (DLM).

Desvio de Linha Média	Gêneros			
	Feminino		Masculino	
	Nº de pacientes	Média da Idade	Nº de pacientes	Média da Idade
NÃO	72	55,85	328	45,41
SIM	13	58,23	70	49,24

Tabela 9. Distribuição dos mecanismos de trauma conforme o gênero e média das idades.

Mecanismo de Trauma	Feminino		Masculino	
	Quant. de pacientes	Média da idade	Quant. de pacientes	Média da idade
Acidente Automobilístico	31	42,19	125	37,90
Acidente Caseiro	1	39	2	34,50
Acidente de Trabalho	-	-	1	52
Ataque por Animal	-	-	1	81
Batida Cabeça versus Cabeça	-	-	2	26,50
Mecanismo Desconhecido	2	74	22	49,55
Projétil de Arma de Fogo	-	-	5	29,60
Queda da Própria Altura	32	70,22	112	58,73
Queda de Altura Desconhecida	16	54,94	77	45,90
Violência Interpessoal	3	52,33	51	39,24
Total Geral	85	56,21	398	46,09

Tabela 10. Distribuição dos mecanismos de trauma por faixa etária.

Mecanismo de Origem do Trauma	Feminino					Masculino				
	0-20	21-40	41-60	61-80	81-100	0-20	21-40	41-60	61-80	81-100
Acidente Automobilístico	6	9	9	6	1	19	54	42	10	-
Acidente Caseiro	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-
Acidente de Trabalho	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Ataque por Animal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Batida Cabeça x Cabeça	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Mecanismo Desconhecido	-	-	-	2	-	-	6	12	3	1
Projétil de Arma de Fogo	-	-	-	-	-	1	3	1	-	-
Queda da Própria Altura	-	2	4	17	9	-	15	49	35	13
Queda de Altura Desconhecida	2	2	5	4	3	4	28	31	10	4
Violência Interpessoal	-	1	1	1	-	4	25	19	3	-
Total Geral	8	15	19	30	13	29	134	155	61	19

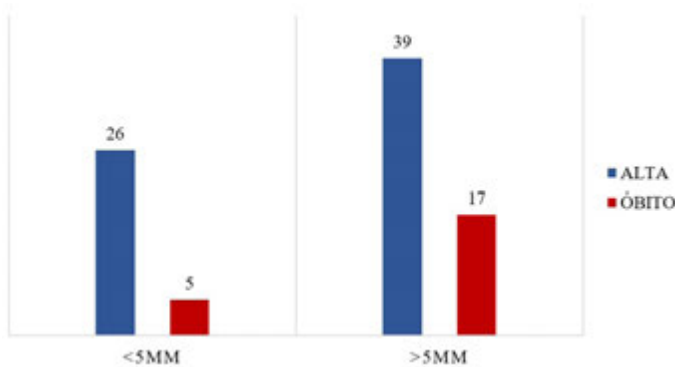


Figura 8. Desfecho dos pacientes em relação à DLM.

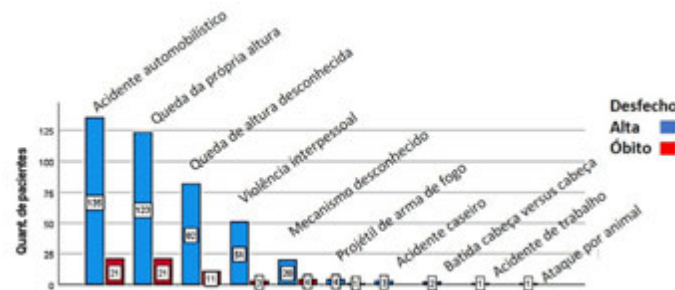


Figura 9. Mecanismos de origem do TCE x quantidade de pacientes (desfecho).

DISCUSSÃO

O presente estudo possibilitou identificar os dados referentes ao perfil epidemiológico das vítimas de TCE na unidade hospitalar avaliada, bem como os achados tomográficos e desfecho.

A maioria dos pacientes vítimas de TCE, internados na unidade de Neurocirurgia de um hospital terciário no Distrito Federal no período de junho de 2020 a junho de 2021, foi do sexo masculino e a média de idade, para esse sexo, foi 46,09. Nota-se que a média de idade, no sexo feminino (56,21), foi mais tardia do que a dos homens.

Os dados acima referentes ao sexo corroboram com a literatura, pois, tanto nos dados do Datasus quanto na literatura^{2,3,8}, os homens correspondem a aproximadamente 80% dos casos de TCE. Porém, a faixa etária mais acometida no presente trabalho foi dos 41 aos 60 anos, enquanto em outros estudos foi encontrada a terceira década de vida^{2,8}.

O principal mecanismo de trauma foi o acidente de trânsito, assim como demonstrado na literatura^{2,8}, seguido pela queda da própria altura, bem como demonstrado em outros estudos nos

quais as quedas em geral configuram o segundo mecanismo de causa mais frequente².

Neste trabalho, o hematoma subdural não foi diferenciado quanto ao tempo, em agudo ou crônico, esse fato pode fazer com que a média de idade seja deslocada para cima. Considerando que na literatura há uma maior prevalência de hematoma subdural crônico em idosos, isso pode ter contribuído para elevar a média de idade na nossa amostra.

Quanto aos hematomas e coleções sanguíneas, cabe ressaltar que comumente essas eram encontradas em conjunto em um mesmo paciente.

Dos pacientes, as fraturas de ossos temporais foram as mais encontradas, em relação às coleções sanguíneas mais presentes foram os hematomas subdurais.

Em relação ao desvio de linha média e desfecho, observou-se que nos pacientes com DLM > 5 mm a porcentagem de mortalidade foi maior.

Outro dado relevante foi sobre o tempo de internação (TI), onde foi observado que quando o TI >30 dias havia associação com maior mortalidade.

CONCLUSÃO

Os dados do presente estudo permitem concluir que o perfil epidemiológico dos pacientes é representado predominantemente por homens na faixa etária entre 41 e 60 anos, sendo o acidente de trânsito o mecanismo de trauma mais prevalente. Há predomínio de fraturas no osso temporal e o sangramento intracraniano mais encontrado foi o hematoma subdural. Em relação ao desfecho, houve associação positiva entre desvio de linha média >5mm e internação >30 dias com maior mortalidade.

A importância deste trabalho, se fundamenta, sobretudo, na demonstração do perfil epidemiológico dos pacientes vítimas de TCE internadas em um hospital referência no Distrito Federal. Os resultados encontrados podem ser utilizados para campanhas de promoção de saúde pela Secretaria de Saúde e para campanhas educativas de conscientização no trânsito, pelos

órgãos responsáveis, visto que o principal mecanismo de trauma foi o acidente de trânsito.

REFERÊNCIAS

1. Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Acute head injury for the neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(Suppl 1):i3-7. PMID:12185255.
2. Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2018;62(5):535-41. <http://dx.doi.org/10.23736/S0390-5616.18.04532-0>. PMID:30182649.
3. Magalhães AL, Souza LC, Faleiro RM, Teixeira AL, Miranda AS. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. *Rev Bras Neurol*. 2017;53(2):15-22.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Datasus. Morbidade hospitalar do SUS por local de internação. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niDF.def>. Accessed: 7/1/2020.
5. Simões MG, Amorim RLO. Traumatismo cranioencefálico e modelos prognósticos: revisão de literatura. *J Bras Neurocir*. 2015;26(1):57-67. <http://dx.doi.org/10.22290/jbnc.v26i1.1303>.
6. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute management of traumatic brain injury. *Surg Clin North Am*. 2017;97(5):1015-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2017.06.003>. PMID:28958355.
7. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. New York: Thieme; 2006.
8. Passos MSC, Gomes KEP, Pinheiro FGMS, Paula CLP, Oliveira DML, Sousa AS Jr. Perfil clínico e sociodemográfico de vítimas de traumatismo cranioencefálico atendidas na área vermelha da emergência de um hospital de referência em trauma em Sergipe. *Arq Bras Neurocir*. 2015;34(4):274-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564886>.

CORRESPONDING AUTOR

Ana Beatriz Matos de Berg Abrantes

Medical student

Medical School

Planalto Central Aparecido dos Santos University Center

Brasília, Distrito Federal, Brazil

E-mail: annabrantest@hotmail.com

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose

Sphera Pro

DERIVAÇÃO PARA HIDROCEFALIA

Sphera Pro é um sistema de derivação cerebral para o controle da pressão intraventricular com válvula programável. Foi desenvolvido para proporcionar **PRECISÃO** no controle da pressão, **SEGURANÇA** contra desprogramação e **FACILIDADE** no ajuste da pressão.



- **PRECISÃO DE AJUSTE: 08 FAIXAS DE PRESSÃO**
- **SEGURANÇA CONTRA DESPROGRAMAÇÃO: RMI 3T**
- **PREVENÇÃO CONTRA A HIPERDRENAGEM: DISPOSITIVO ANTIGRAVITACIONAL**

HpPIC

SOLUÇÃO PARA MONITORAMENTO DA PRESSÃO E TEMPERATURA INTRACRANIANA

O Monitor de Pressão e Temperatura Smart Pic permite monitorar facilmente a pressão e a temperatura intracraniana utilizando os cateteres HpPic, sem a necessidade de módulo de interface. Ele informa continuamente o valor da temperatura intracraniana, o valor e a curva da pressão intracraniana, gerando alarmes quando limites de valores fisiológicos forem ultrapassados, e também armazena esses valores para visualização de histórico e tendência.

- **3 PARÂMETROS DE MONITORAMENTO: PRESSÃO, CURVA E TEMPERATURA**
- **PLUG AND PLAY: MONITORAMENTO IMEDIATO APÓS A CONEXÃO COM O CATETER**
- **ARMAZENAGEM E REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO HISTÓRICO DOS ÚLTIMOS 4 DIAS**



www.siriusmedical.com.br
Distribuidor Exclusivo Brasília



www.medcosta.com.br
Distribuidor Exclusivo Paraná e Rio Grande do Sul



www.hpbio.com.br

Clinical and Epidemiological Profile of Patients Diagnosed with Ruptured Cerebral Aneurysm

Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes Diagnosticados com Ruptura de Aneurisma Cerebral

Leandro José Haas¹ 

Júlia Dumes Hessmann²

Laura Moll Silva²

Wallace Mees²

Bernardo Przysieszny²

Guilherme Voltolini Staedele²

Guilherme Wandall²

Wesley Severino²

ABSTRACT

Introduction: Brain aneurysms are dilations of the wall of an intracranial artery, causing symptoms when they entail compression of nearby structures or cause bleeding. Ruptured aneurysms are considered medical emergencies, as their rupture can cause severe neurological sequelae and lead to death. Therefore, early diagnosis and treatment are necessary in order to avoid more serious complications. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological profile of patients with ruptured cerebral aneurysm treated in a neurosurgery reference department. **Methods:** This is a retrospective observational study based on data from the endovascular neurosurgery service at Santa Isabel Hospital, Blumenau, Santa Catarina, from October 2005 to December 2021. **Results:** There were 758 ruptured cerebral aneurysms in predominantly female patients and mean age of 52.8. As for comorbidities, systemic arterial hypertension (SAH) stood out (46.9%), followed by smoking, dyslipidemia and diabetes mellitus. The most prevalent aneurysm type was saccular (95.8%), and small aneurysms (75.5%) were most often found. Most patients had a single aneurysm (77.4%), and the anterior communicating artery was the most affected one (25.5%). As for the severity of bleeding, the predominant scores were Fisher IV (29.8%) and Hunt-Hess II (44.2%). As for endovascular treatment, only coils were used in 88% of the cases. Regarding morbimortality, vasospasm was the main complication (24.9%), accounting for 5.2% of the deaths. **Conclusion:** The data found in this study are consistent with those in the literature, inferring that endovascular surgery is an effective tool to treat ruptured aneurysms.

Keywords: Ruptured cerebral aneurysm; Endovascular; Coils; Stents

RESUMO

Introdução: Aneurismas cerebrais são dilatações da parede de uma artéria intracraniana acarretando sintomas quando implicam na compressão de estruturas próximas ou que provocam sangramento. Os aneurismas rotos são considerados emergências médicas, pois sua ruptura pode causar sequelas neurológicas graves e levar ao óbito. Portanto, o diagnóstico precoce e o tratamento são necessários para evitar complicações mais graves. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com ruptura de aneurisma cerebral tratados em um serviço de referência em neurocirurgia. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo baseado em dados do serviço de neurocirurgia endovascular do Hospital Santa Isabel de Blumenau, Santa Catarina, no período de outubro de 2005 a dezembro de 2021. **Resultados:** Houve 758 aneurismas cerebrais rompidos em pacientes predominantemente do sexo feminino e de idade média de 52,8 anos. Quanto às comorbidades, destacaram-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (46,9%), seguida pelo tabagismo, dislipidemia e diabetes mellitus. O tipo de aneurisma mais prevalente foi o sacular (95,8%), sendo os pequenos aneurismas (75,5%) os mais encontrados. A maioria dos pacientes apresentava um único aneurisma (77,4%), sendo a artéria comunicante anterior a mais acometida (25,5%). Quanto à gravidade do sangramento, os escores predominantes foram Fisher IV (29,8%) e Hunt-Hess II (44,2%). Quanto ao tratamento endovascular, apenas coils foram utilizadas em 88% dos casos. Em relação à morbimortalidade, o vasoespasmato foi a principal complicação (24,9%), representando 5,2% dos óbitos. **Conclusão:** Os dados encontrados neste estudo são consistentes com os da literatura, inferindo que a cirurgia endovascular é uma ferramenta eficaz no tratamento de aneurismas rotos.

Palavras-chave: Aneurisma cerebral roto; Endovascular; Coils; Stents

¹Medical student, Medical School, Regional University of Blumenau, Blumenau, SC, Brazil.

²MD, Endovascular Neurosurgery, Santa Isabel Hospital, Medical School, Blumenau Regional University, Blumenau, SC, Brazil.

Received Feb 5, 2023

Accepted Feb 20, 2023

INTRODUCTION

Brain aneurysms are localized dilations in a small portion of the wall of an intracranial artery. At the site of this dilation, the artery wall is thinned, posing a risk of rupture and ensuing cerebral hemorrhage¹. The aneurysm rate in the general population is 2-9%. In addition, the age range more prone to intracranial bleeding is 50-70 years old. The presence of brain aneurysms and their rupture is strongly associated with the most common risk factors that damage arterial walls, such as high blood pressure and smoking². Intracranial aneurysms are usually asymptomatic, but may cause symptoms if they lead to compression of nearby structures or cause bleeding following rupture (ruptured aneurysm).

The mortality rate due to ruptured aneurysms is around 40-50%, and the presumed risk of rupture is 1.9% per year³. Patient's clinical presentation varies according to the artery and the brain region where the aneurysm is located. The most common symptoms include sudden, intense, throbbing headache associated with nausea and photophobia. In addition, elevated blood pressure and bradycardia are common. Symptoms of cerebral aneurysm rupture stem from acute blood leakage into the subarachnoid space, and may include emesis, muscle strength deficit, and cervical stiffness^{1,4}.

Emergency protocols have been established in order to achieve lower morbidity and mortality rates and to watch out for a possible aneurysm rebleed, and there is an emergency protocol for up to 24 hours to repair the ruptured aneurysm, which improves the outcome of the disease⁵. After quantifying the signs and symptoms that will allow to establish it, the clinical diagnosis of subarachnoid hemorrhage must be confirmed through skull CT and digital cerebral angiography of the intracranial vessels. The latter is considered the gold standard in the diagnosis of non-traumatic subarachnoid hemorrhage since it has a sensitivity of 96.36% and establishes the relationship between the aneurysm and its main artery and communicating arteries, an indispensable factor for the success of endovascular treatment^{6,7}.

Aneurysm etiology varies widely, including congenital, traumatic, iatrogenic, atherosclerotic and by sepsis¹. Aneurysms can be divided into saccular, fusiform, atherosclerotic, traumatic, mycotic and neoplastic. Among these, saccular aneurysms located in the Willis polygon are the most frequent ones, and it is believed that

8% of the population has an aneurysm and that 20,000 cerebral aneurysms rupture and cause subarachnoid hemorrhage every year in the United States of America⁸.

Complications from a ruptured aneurysm can entail severe neurological sequelae and lead to patient death. The rupture of a cerebral aneurysm is a medical emergency and early diagnosis and treatment can prevent more serious complications, considering that about 50% of patients with subarachnoid hemorrhage from an aneurysm rupture die and, of those who survive, more than half have disabling neurological sequelae⁹. There are two ways of treating ruptured aneurysms today: clipping and endovascular embolization. Being an endovascular procedure, embolization is a minimally invasive method. The embolization is performed with small platinum microspirals (coils). Coils induce blood coagulation and the aneurysm sac is excluded from the cerebral circulation¹⁰. The therapeutic approach is selected based on patient's general health status, sex, age, associated comorbidities, and location, morphology and size of the aneurysm, as well as the Hunt-Hess¹¹ score. Endovascular treatment has morbidity rates of 4-10% and mortality rates of 0.5-1%, which are lower than those of surgical treatment, with its 4.1-10.9% morbidity, and mortality above 1%¹².

Considering that prevention and early diagnosis are decisive for the prognosis of patients with ruptured brain aneurysms, the main goal of this study is to survey the clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with ruptured brain aneurysm treated in a reference endovascular neurosurgery department.

METHODS

This is an analytical, retrospective, observational, cross-sectional study, conducted based on the analysis of data from the database of a reference service. In the survey individuals seen at the neurosurgery service of Santa Isabel Hospital, in the city of Blumenau, state of Santa Catarina, Brazil, diagnosed with ruptured cerebral aneurysm from October 2005 to December 2021 were included.

The variables analyzed were age (in years); gender (male/female); presence of comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia; treatment given, such as type of coils, stent, balloon

and/or flow diverter used; morbidity and mortality (plegias, aphasia, paresis, vasospasm, failure cases, death); and reoperations. For cerebral aneurysms, Hunt-Hess and Fischer scores, as well as aneurysm type, location, laterality and size were analyzed.

The analyzed data were organized in descriptive tables according to the chronology of the evaluated procedures. The statistical analysis of the data was initially made using the Microsoft Excel 2016 and, subsequently, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) version 17.0 softwares.

The study was submitted to and approved by the Ethics and Research Committee of the Blumenau Regional University under protocol number 12855119.9.0000.5370.

RESULTS

The sample analyzed consisted of 758 patients, and the mean age in the series analyzed was 52.8, spanning from 21 to 90 years old. As for gender, there was a prevalence of females over males, with 544 females and 214 males. The most prevalent prior comorbidity was hypertension with 46.9% (N=355). In addition, there was smoking (32.6%, N=247), dyslipidemia (13.8%, N=105) and, to a lesser extent, diabetes mellitus (4.3%, N=33). The laterality of the aneurysms in the series showed little prevalence of one side over the other: left side 51.9% (N=393) and right side 48.1% (N=364), as shown in Table 1.

Regarding the aneurysm type, 95.8% (N=726) of the aneurysms were saccular; 1.2% (N=9), mammary aneurysms; 0.9% of both fusiform aneurysms and infundibular aneurysms (N=7 each); 0.7% (N=5), dissecting aneurysms; 0.3% (N=2), blister aneurysms; 0.1% of both mycotic aneurysm and lobulated aneurysm (N=1 each). There was a prevalence of small aneurysms (up to 10 mm), with 75.5% of the sample (N=572), versus 17.1% (N=130) of large aneurysms (10 to 20 mm) and only 7.4% (N=56) of giant aneurysms (larger than 20 mm).

As for the number of aneurysms per patient, 77.4% were single aneurysms (N=58), 96 patients with 2 aneurysms (12.6%), 39 patients with 3 aneurysms (5.2%) and 36 patients with multiple aneurysms (4,8%).

Table 1. Epidemiological characteristics of patients with ruptured aneurysms.

Variables	Classification	Frequency	Percentage
Gender			
	Female	544	71.7%
	Male	214	28.3%
Comorbidities			
	SAH	355	46.9%
	Smoking	247	32.6%
	Dyslipidemia	105	13.8%
	Diabetes Mellitus	33	4.3%
Type of aneurysm			
	Saccular	726	95.8%
	Mammary	9	1.2%
	Fusiform	7	0.9%
	Infundibular	7	0.9%
	Dissecting	5	0.7%
	Blister	2	0.3%
	Mycotic	1	0.2%
	Lobulated	1	0.2%
Morbimortality			
	Vasospasm	189	24.9%
	Paresis	44	5.8%
	Aphasia	16	2.3%
	Plegia	14	1.8%
	CP Lesion	9	1.2%
	Reoperation	100	13.2%
	Death	40	5.2%
Laterality			
	Left	393	51.9%
	Right	364	48.1%
Location			
	Anterior Communicating Artery	193	25.5%
	Posterior Communicating Artery	175	23.1%
	MCA bifurcation*	102	13.5%
	Ophthalmic segment of the ICA**	40	5.3%
	Basilar Artery	33	4.4%
	Pericallosal artery	23	3.1%

*MCA – Middle cerebral artery. **ICA – Internal carotid artery.

The most frequently affected cerebral artery was the anterior communicating artery, with 25.5% (N=193), followed by the posterior communicating artery with 23.1% (N=175). In addition, 13.5% of aneurysms were found in the middle cerebral artery

bifurcation, 7.4% in the ophthalmic segment of the internal carotid artery, 5.3% in the basilar artery, 4.4% in the pericallosal artery, 3.1% in the cavernous segment of the internal carotid artery, 3% in the posterior inferior cerebellar artery. In smaller numbers, aneurysms were also found at the level of the carotid bifurcation, in the anterior choroidal, superior hypophyseal, paraophthalmic, clinoid/paraclinoid and petrous segments of the internal carotid artery; in segments A1 and A2 of the anterior cerebral artery, in segments M1, M2 and M4 of the middle cerebral artery; in the bifurcation of the middle cerebral artery; in segments P1 and P3 of the posterior cerebral artery; in the superior cerebellar artery; in the anteroinferior cerebellar artery; in the vertebral artery; and in the basilar vertebral artery, totaling 14.7%.

Regarding Fisher scale and CT scan analysis, 29 (3.6%) were grade I, 161 (21.2%) grade II, 178 (23.5%) grade III and 285 (29.8%) grade IV. As for the Hunt Hess scale, for clinical analysis of the patients, 61 (8%) patients were grade I; 335 (44.2%), grade II; 156 (20.6%), grade III; 81 (10.7%) grade IV; and 20 (2.6%), grade V (Table 2).

Reoperation was necessary in 105 patients, due to aneurysm recanalization because these were large or giant aneurysms with a wide neck.

Regarding the endovascular neurosurgical procedure itself, there was failure in three cases due to unfavorable anatomy and lack of a specific material for a given treatment. Stents were used in

association with coils in 54 patients (7.1%); 667 patients had only coils (88%); in 29 patients stents alone were used (3.8%); 40 patients (5.3%) required a balloon, and a flow-diverting stent was used in 8 patients (1.1%).

As for anesthesia, 620 patients only had sedation and 138 patients were under general anesthesia. The morbidity and mortality analysis of the sample showed 24.9% of vasospasm (N=189), 5.8% (N=44) of paresis, 2.3% (N=16) of aphasia, 1.8% (N=14) of plegia and 1.2% (N=9) of cranial pair damage. The series reoperation rate was 13.2% (N=100) and the death rate was 5.2% (N=40), mainly in patients with Hunt-Hess IV and V.

DISCUSSION

The risk of rupture is estimated at 1.9% per year and the main risk factors for aneurysm rupture include female gender, smoking, cocaine use, being symptomatic, arterial hypertension, aneurysm larger than 10mm or located in the posterior circulation^{3,13}. In the series analyzed, females were more affected than males, and smoking and systemic arterial hypertension proved to be important, with 32.5% and 46.9% of patients, respectively, which corroborates the data advanced by the aforementioned study. A retrospective analysis of medical records showed a similar percentage of systemic arterial hypertension (38.2%) and a less significant percentage of diabetes mellitus (5.7%)¹⁴. Likewise, a different study also found systemic arterial hypertension (58%) as the main comorbidity in its sample¹⁵. It was not possible to verify a higher risk of failure related to any of the comorbidities.

The mean age of incidence of aneurysmatic ruptures is 40-50 years old, and the mean age found in the series analyzed by the authors is 52⁸, coinciding with the mean of 52.8 in the present study. Regarding the evaluation of aneurysm laterality, the study shows 38.7% on the left side, 44% on the right side and 17.3% in the midline, with little prevalence of one hemisphere over the other, also in agreement with the series in the present study.

Regarding the number of aneurysms per patient, a study that analyzed, among other factors, the presence of one or of multiple intracranial aneurysms found that 70.2% of patients had only one aneurysm, while the remaining 29.8% had multiple aneurysms. About 30% of these latter had 22 aneurysms¹⁶. This set of data

Table 2. Fisher and Hunt-Hess scale scores of patients with ruptured aneurysms.

Scale	Frequency	Percentage (%)
Fisher		
I	29	3.6%
II	161	21.2%
III	178	23.5%
IV	285	29.8%
Hunt-Hess		
I	61	8.0%
II	335	44.2%
III	156	20.6%
IV	81	10.7%
V	20	2.6%

is consistent with what our study found, i.e, 77.4% of patients with a single aneurysm, 22.6% with two or more. Regarding arterial involvement, an analyzed series of ruptured aneurysms (N= 411) pointed to the anterior communicating artery as the main affected artery, followed by the posterior communicating artery¹⁷. These data are consistent with our study's, which also show the anterior and posterior communicating arteries as the main arteries affected by ruptured aneurysms.

A different study only evaluated saccular aneurysms (which account for 95% of the sample in the present study) and 36.6% of these were found to be in the anterior communicating cerebral artery, which is consistent with the aforementioned series and with the current study. However, another study showed a higher percentage of ruptures in posterior circulation aneurysms, followed by middle cerebral artery and anterior cerebral artery¹⁸.

As for Fisher scale scores, of the 185 cases analyzed, 39.5% were classified as Fisher I and II and 60.5% as Fisher III and IV, similarly to what was found in the series evaluated here, with 53.5% of cases classified as Fisher III and IV. As far as the Hunt-Hess scale is concerned, the analysis in question showed that most patients were grade II. The Hunt-Hess grading system is a user-friendly, widely used scale. A Hunt-Hess score between III and V means a high risk factor for hydrocephalus, an important complication of subarachnoid hemorrhage¹⁹. This study shows percentages that are similar to the present study in grading patients on the Hunt-Hess scale²⁰.

In an evaluated study, it was possible to note that in large and giant aneurysms that were treated with the association of flow diverters and coils, better long-term results were achieved (6 months after the endovascular procedure). This association may provide higher aneurysm occlusion rate, considerably reducing the need for retreatment²¹. In turn, another study found that the use of a balloon for treating small aneurysms achieved lower complication rates²⁰. Moreover, the use of balloons is advantageous in aneurysms with unfavorable morphological characteristics such as wide neck and fusiform morphology, for example²⁰.

As to vasospasm, it is possible to correlate the location and volume of blood in the subarachnoid space with the occurrence and intensity of vasospasm, confirming a relationship between Fisher III and high vasospasm likelihood²⁰. In the analyzed series, 189 patients had vasospasm following aneurysmal rupture, and

178 patients were classified as Fisher III in the CT evaluation, as advanced here. The general incidence of vasospasm following subarachnoid hemorrhage is 50-90%²¹. In this study, we found a rate of only 24.9%, lower than that in the literature. Moreover, the author advances that two thirds of patients with aneurysmal rupture will have moderate or severe vasospasm in at least one cerebral artery, and half of these patients will develop cerebral ischemia. An analysis of 2,741 patients conducted in the 1990's showed cerebral infarction following subarachnoid hemorrhage in 26% of the patients, and correlated cerebral infarction with factors such as patient's age, worse Glasgow coma scale score at admission, systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, large or giant aneurysms, systemic arterial hypertension induced as treatment, fever and symptomatic vasospasm²¹. The analysis of risk factors of patients with a higher likelihood of developing vasospasm allows to take prompt action to prevent arterial spasm and cerebral ischemia, which contributes to achieving the low percentage of vasospasm found in this study.

CONCLUSION

Given the above, it can also be inferred that skull CT scan to assess bleeding, as well as brain angiography, are efficient diagnostic methods for patients with suspected subarachnoid hemorrhage, especially when associated with Glasgow coma scale, Fisher scale, and Hunt-Hess scale scores, evaluation methods that are user-friendly and widely used in medicine, and give an idea of severity and prognosis, assisting in the treatment choice and in prompt patient care.

Therefore, endovascular surgery is a treatment for preventing subarachnoid hemorrhage and, in cases of aneurysmal rupture, it achieves an effective outcome, with shorter hospital stay, faster recovery and lower complication rates than a surgical procedure, thus being an efficient and safe treatment alternative, improving morbidity and mortality, as well as patients' quality of life.

REFERENCES

1. Oliva RB. Brain aneurysm and intracranial hemorrhage: literature review about the prognosis. LIPH Science. 2016;3(2):84-97.

2. Bernardo WM, Lima IF, Bernardo LS. Qual a eficácia das micromolas intracerebrais em relação ao procedimento de clipagem cirúrgica nos aneurismas cerebrais rotos? *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(6):620-1. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000600002>. PMID:21271120.
3. Linzey JR, Williamson C, Rajajee V, Sheehan K, Thompson BG, Pandey AS. Twenty-four-hour emergency intervention versus early intervention in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. 2018;128(5):1297-303. <http://dx.doi.org/10.3171/2017.2.JNS163017>. PMID:28731402.
4. Spotti AR, Lima EG, Santos ML, Magalhães ACA. Angiografia pela ressonância magnética nos aneurismas intracranianos: estudo comparativo com a angiografia cerebral. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2B):384-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2001000300014>. PMID:11460184.
5. Sá AT Jr, Batista MHO, Souza RM, Pereira LS, Siqueira MCP. Estudo retrospectivo: prevalência de aneurismas cerebrais por topografia vascular no Hospital Evangélico Goiano. *Rev Bras Neuro Psiq*. 2014;18(3):209-23.
6. Oliveira AMP, Paiva WS, Figueiredo EG, Oliveira HA, Teixeira MJ. Fisher revised scale for assessment of prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):910-3. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2011000700012>. PMID:22297878.
7. Conrad MD, Pelissou-Guyotat I, Morel C, Madarassy G, Schonauer C, Deruty R. Estudo comparativo entre aneurismas rotos tratados por cirurgia e por via endovascular. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):96-100. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2002000100017>. PMID:11965416.
8. Garcia LHC, Ferreira BC. An ABC for decision making. *Radiol Bras*. 2015;48(2):101-10. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1846>. PMID:25987751.
9. Choi JY, Choi CH, Ko JK, Lee JI, Huh CW, Lee TH. Feasibility and efficacy of coil embolization for middle cerebral artery aneurysms. *Yeungnam Univ J Med*. 2019;36(3):208-18. <http://dx.doi.org/10.12701/yujm.2019.00192>. PMID:31620635.
10. Cardozo LCC Jr, Barros BP, Holanda MFC. Fatores de risco em pacientes com aneurismas intracranianos atendidos em um hospital de referência de Belém-PA. *JBNC*. 2011;22(3):95-9.
11. Bonilha L, Marques EL, Carelli EF, et al. Risk factors and outcome in 100 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3B):676-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2001000500004>. PMID:11593263.
12. Rinaldo L, Nesvick CL, Rabinstein AA, Lanzino G. Differences in size between unruptured and ruptured saccular intracranial aneurysms by location. *World Neurosurg*. 2020;133:e828-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.027>. PMID:31622680.
13. Beucler N, Haikal C, Hibbert D, et al. Spontaneous acute subdural hematoma: beware of the aneurysm. *J Neurosci Rural Pract*. 2019;10(3):537-41. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1697770>. PMID:31595130.
14. Souza MLP, Vieira AC, Azevedo HRC Fo. Escala de Fisher e déficits cognitivos: revisão da literatura. *Braz Neurosurg*. 2020;39(4):279-83.
15. Hao X, Wei D. The risk factors of shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid space hemorrhage of intracranial aneurysms. *Medicine*. 2019;98(27):e15970. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015970>. PMID:31277089.
16. Ramos F Jr, Marques JAP, Albuquerque LAF, Santos FP, Almeida JPC, Lucena JMP. Surgical management of intracranial aneurysms in the "coiling age". *Braz Neurosurg*. 2009;28(1):14-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1625549>.
17. Peschillo S, Caporlingua A, Resta MC, et al. Endovascular treatment of large and giant carotid aneurysms with flow-diverter stents alone or in combination with coils: a multicenter experience and long-term follow-up. *Oper Neurosurg*. 2017;13(4):492-502. <http://dx.doi.org/10.1093/ons/oxp032>. PMID:28838114.
18. Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, et al. International retrospective study of the pipeline embolization device: a multicenter aneurysm treatment study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(1):108-15. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4111>. PMID:25355814.
19. Yu SCH, Kwok CK, Cheng PW, et al. Intracranial aneurysms: midterm outcome of pipeline embolization device: a prospective study in 143 patients with 178 aneurysms. *Radiology*. 2012;265(3):893-901. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.12120422>. PMID:22996749.
20. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral vasospasm: a review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(1):15-32. <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2015.288>. PMID:26332908.
21. Ferguson S, MacDonald R. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg*. 2007;60(4):658-67. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000255396.23280.31>. PMID:17415202.

CORRESPONDING AUTHOR

Leandro José Haas, MD
Endovascular Neurosurgery
Blumenau Regional University
Santa Isabel Hospital
Blumenau, Santa Catarina, Brazil
E-mail: ljhaas@terra.com.br

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose

Ethics Committee Approval: Blumenau Regional University under protocol number 12855119.9.0000.5370.

Efetividade da Descompressão Microvascular na Melhora Clínica da Neuralgia Trigeminal: uma revisão sistemática

Effectiveness of Microvascular Decompression in the Improvement of Trigeminal Neuralgia: a systematic review

Monique Benemerita Vilela Gomes¹

Amanda Cipriano Torquato²

Mariana de Jesus Oliveira³

Matheus de Assis Araújo⁴

Silvio Pereira Ramos Junior⁵

RESUMO

Introdução: a neuralgia trigeminal (NT) é uma neuralgia craniofacial, caracterizada comumente como dor unilateral, aguda e recorrente na área de inervação do trigêmeo. A origem da dor por compressão vascular foi primeiramente descrita por Dandy (1934), conceito posteriormente aplicado por Jannetta (1966) para uso de descompressão microvascular (DMV) como tratamento. O uso de novos métodos terapêuticos, como rizotomias tradicional (RT) e percutâneas (RP) com glicerol, compressão com balão ou radiofrequência/termocoagulação ou radiocirurgia estereotáxica (RC), ratifica demanda por comparativos que guiem a abordagem cirúrgica. Entretanto, sua escassez acarreta necessidade de revisões sistemáticas na análise científica. **Objetivo:** analisar a eficácia no alívio da dor por DMV, comparando-a com outros métodos cirúrgicos. **Métodos:** revisão sistemática utilizando o fluxograma PRISMA. Utilizou-se os descritores “trigeminal neuralgia” e “microvascular decompression” na base de dados PubMed. Os critérios de inclusão basearam-se na pergunta PICOTT: pacientes com neuralgia do trigêmeo; DMV como intervenção; RT, RP e RC como métodos comparativos; melhora da dor através da escala Barrow Neurological Institute (BNI) pain scale como desfecho primário; sem restrições quanto ao tempo de seguimento, com estudos observacionais e experimentais foram selecionados. Não houve limitação quanto à data de publicação, idade, sexo e classificação da NT. A amostra final contou com 20 artigos. **Resultados:** melhora clínica geral com DMV foi observada em 86,6% dos pacientes (n=2108). Apenas três estudos eram randomizados, com predominância de coortes retrospectivas; o tempo de acompanhamento variou de logo após a até 10 anos pós-cirurgia. Três estudos comparando DMV com RC, mostraram melhora clínica em 84,6% (n=447) e 64,9% (n=281) dos pacientes, respectivamente. Quatro estudos compararam DMV com RP, com o segundo apresentando 86,1% (n=425) de melhora clínica. Por fim, dois trabalhos compararam DMV com RT, com o último expondo 62,6% (n=99) de eficácia. **Conclusão:** evidencia-se a limitação do número de estudos comparativos em relação à eficácia dos diversos tratamentos para NT. Não obstante, a descompressão microvascular segue sendo o método de maior aplicabilidade para eliminação da dor.

Palavras-Chave: Descompressão microvascular; Neuralgia trigeminal; Rizotomia

ABSTRACT

Introduction: Trigeminal Neuralgia (TN) is a craniofacial neuralgia characterized as unilateral, acute, and recurring pain in the trigeminal nerve area. The pain origin by vascular compression was originally described by Dandy (1934) and applied afterwards by Jannetta (1966) using microvascular decompression (MVD) as treatment. The introduction of new therapeutic methods, such as traditional rhizotomy and percutaneous rhizotomy, with glycerol, balloon compression, thermocoagulation/radiofrequency, or stereotaxic radiosurgery (SRS) exposes the need of comparisons between the methods, to guide the surgical approach. Moreover, the limited amount of these comparisons indicates the need of systematic reviews in order to analyze this subject. **Objective:** analyze the efficacy in pain relief when MVD is used, by comparing it to other surgical treatments. **Methods:** systematic review using the PRISMA fluxogram. The keywords “trigeminal neuralgia” and “microvascular decompression” were used in the PubMed database. The inclusion criteria WAS based on the PICOTT question: patients with TN; MVD as intervention; traditional rhizotomy, percutaneous rhizotomy and SRS as comparison; pain improvement according to the Barrow Neurological Institute (BNI) pain scale as a primary outcome. There were no restrictions as to follow-up time, and observational and experimental studies were selected. There were no limitations considering publication date, age, sex or TN classification. The final sample was composed by 20 articles. **Results:** clinical improvement with MVD was observed in 86.6% of patients (n=2108). Only three studies were randomized, with a retrospective cohort prevalence; the follow up time varied from right after to until 10 years after surgery. Three studies comparing MVD with RC showed clinical improvement in respectively 84.6% (n=447) and 64.9% (n=281) of patients. Four studies compared MVD with percutaneous rhizotomy, where the second showed a clinical improvement of 86.1%. Finally, 2 studies compared MVD with traditional rhizotomy, showing the latter efficacy of 62.6% (n=99). **Conclusion:** the limited number of studies comparing the efficacy of TN treatments was brought to light. Furthermore, MVD is still considered the most applicable method for pain eradication.

Keywords: Microvascular decompression; Trigeminal neuralgia; Rhizotomy

¹Medicine Student, Federal University of Piauí – UFPI, Picos, PI, Brazil.

²Medicine Student, Vale do Rio Doce University – UNIVALE, Governador Valadares, MG, Brazil.

³Medicine Student, Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR, Redenção, PA, Brazil.

⁴MD, MR, Medical Residency in Neurosurgery, Faculty of Medicine, Federal University of Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, Diamantina, MG, Brazil.

⁵MD, PhD, Neurosurgeon, Faculty of Medicine, Federal University of Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, Diamantina, MG, Brazil.

Received Dec 12, 2022

Corrected Jan 18, 2023

Accepted Jan 18, 2023

INTRODUÇÃO

A neuralgia trigeminal (NT) é a mais prevalente das neuralgias craniofaciais¹ com incidência anual de até 27 casos por 100.000 habitantes². É caracterizada por dor do tipo lancinante, de breve duração e paroxística na área de inervação de um ou mais ramos do nervo trigêmeo, geralmente unilateral. Inicia-se de forma espontânea, através da luminosidade, mastigação, conversação ou por meio de estimulação tátil em pontos de gatilho, que podem estar localizados em face, pescoço, cabeça e cavidade oral. O diagnóstico é eminentemente clínico, devendo-se excluir outras causas de dor facial. Acomete mais mulheres do que homens e quanto à faixa etária é mais prevalente em idosos¹⁻³.

Inicialmente, o tratamento da TN deve ser farmacológico, com utilização de anticonvulsivantes, tendo como primeira escolha a carbamazepina, que apresenta efeitos adversos que podem limitar a tolerância ao tratamento. Por isso, o uso de fármacos como oxcarbamazepina, pregabalina, fenitoína, gabapentina, ácido valproico, baclofeno, clonazepam e amitriptilina tem uso relatado na literatura. Entretanto, grande parte dos pacientes recebe indicação cirúrgica a partir do diagnóstico, devido à manutenção da dor ou efeitos adversos significativos^{1,2,4}.

A etiologia mais comum da TN é a compressão da raiz trigeminal por artérias adjacentes, no ângulo pontocerebelar¹⁻⁴, embasamento para descrição da descompressão microvascular (DMV) como primeira linha de tratamento cirúrgico. Essa origem da dor por compressão vascular foi primeiramente descrita por Dandy (1934) tendo o conceito sido posteriormente aplicado e popularizado por Jannetta (1966)⁴⁻⁶. Apesar da efetividade descrita na literatura, não é indicada para neuralgia sintomática, com etiologia em outras patologias, como tumores de base de crânio e esclerose múltipla, e fatores como idade avançada e comorbidades do paciente podem atuar como contraindicativos cirúrgicos^{7,8}.

Cerca de 26% dos pacientes com TN não possui compressão vascular², caracterizando a neuralgia idiopática. A aplicação de métodos terapêuticos ablativos, a exemplo da rizotomia tradicional (RT) e cirurgias percutâneas (RP) que incluem: rizólise química com glicerol, compressão com balão utilizando cateter tipo Fogarty, rizotomia percutânea por radiofrequência/termocoagulação, além da radiocirurgia estereotáxica, pode beneficiar esses pacientes com a desvantagem de diminuição da sensibilidade^{1,2,9}.

Apesar da ampla gama de intervenções, tratamentos ablativos apresentam taxas de melhora variáveis na literatura, com a demanda por comparativos que guiem a abordagem neurocirúrgica. O objetivo deste estudo é realizar revisão sistemática da literatura científica de estudos comparativos entre DMV e outras técnicas intervencionistas na neuralgia trigeminal, além de estudos que reavaliem a efetividade da DMV, julgando-as quanto à melhora clínica da dor em qualquer tempo de acompanhamento.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), conforme demonstrado na Figura 1. Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed para buscar artigos relevantes sobre a descompressão microvascular em pacientes com neuralgia trigeminal sintomática. Foram utilizados os seguintes descritores: “trigeminal neuralgia”, “microvascular decompression”.

Critérios de elegibilidade e inclusão do estudo

Os estudos foram selecionados de acordo com a relevância do assunto e dos critérios de inclusão e exclusão expostos no Quadro 1. Para tanto, utilizou-se a pergunta PICOTT, em que foi levado em consideração: população, intervenção, comparação, desfecho, tipo de estudo e tempo/período de publicação.

A melhora clínica da dor foi avaliada através da escala de intensidade da dor do *Barrow Neurological Institute* (BNI), e definimos um resultado favorável, com melhora da dor, se BNI entre I e III, classificadas como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Escala de intensidade da dor classificada pelo *Barrow Neurological Institute* (BNI).

Escore	Descrição da dor
I	Sem dor e sem uso de medicação necessário
II	Dor ocasional, sem necessidade de usar medicação
III	Alguma dor, controlada adequadamente com medicação
IV	Alguma dor, sem controle adequado com medicação
V	Dor grave ou sem alívio

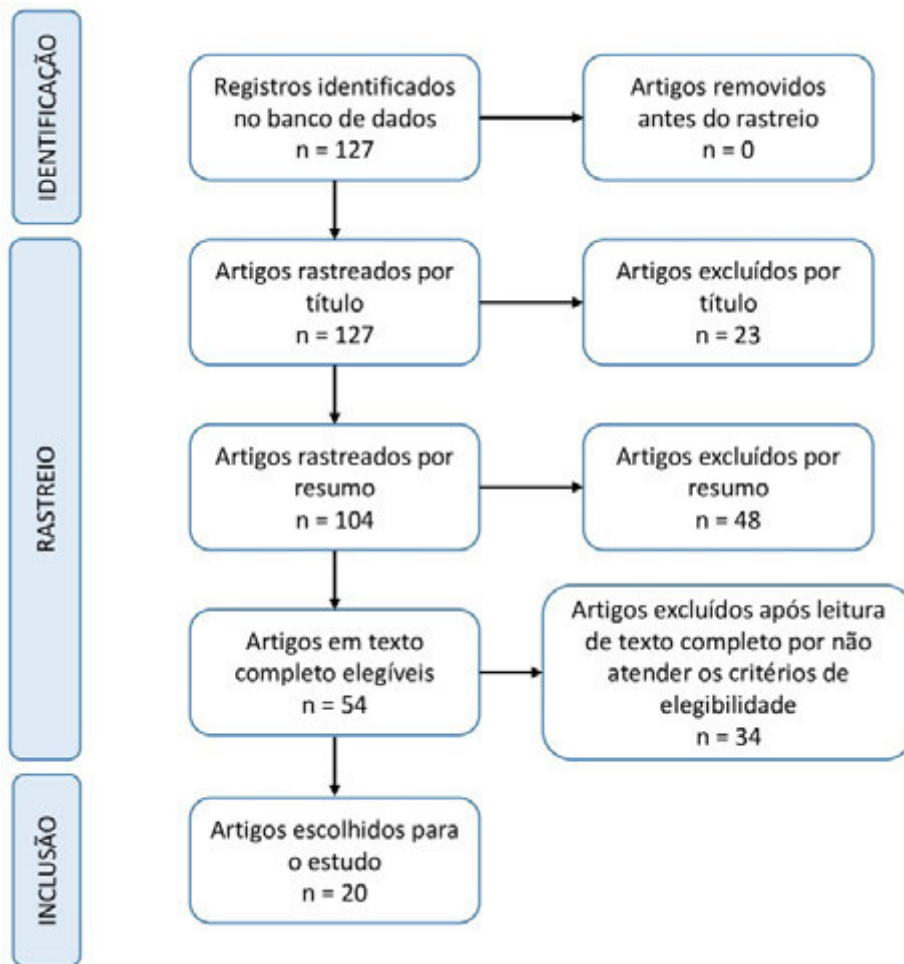


Figura 1. Adaptação do fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* para a seleção dos estudos.

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	Pacientes diagnosticados com neuralgia trigeminal, qualquer sexo ou idade	Pacientes com neuralgia trigeminal sintomática, como portadores de esclerose múltipla ou tumores de base de crânio
Intervenção	Descompressão microvascular	Realizada mais de uma intervenção cirúrgica, incluindo tratamentos percutâneos e radiocirurgia estereotáxica
Comparação	Tratamentos percutâneos como rizólise com glicerol, compressão com balão, termocoagulação por radiofrequência e rizotomia tradicional ou nenhuma comparação	Populações entre intervenção e comparação com características distintas
Outcomes (Desfecho)	Melhora clínica da dor com avaliação pela escala de dor da Barrow Neurological Institute (BNI pain scale) ou descrita de forma que a escala pôde ser aplicada.	Não avaliação da melhora clínica da dor ou avaliação por métodos subjetivos
Tipo de estudo	Estudos analíticos observacionais e experimentais	Revisão de literatura, relato de caso, sem disponibilidade do artigo em língua portuguesa ou inglesa
Tempo de seguimento	Sem critérios limitantes	

Seleção dos estudos

A pesquisa nas bases de dados escolhidas foi realizada entre 10 de setembro de 2022 e 19 de setembro de 2022, obtendo-se um total de 20 artigos, que obedeceram aos critérios de inclusão delimitados. Dois avaliadores realizaram a triagem preliminar dos estudos e não houve deliberação por um terceiro avaliador.

Extração e síntese dos dados

Foram extraídas características do estudo: autor, ano, local de publicação, tipo de estudo; da amostra: idade, sexo e tipo de tratamento; e da intervenção e do grupo controle: número de pacientes de cada categoria de acordo com o Barrow Neurological Institute pain scale; artigos que não avaliaram a melhora clínica da dor dos pacientes submetidos aos procedimentos por essa

metodologia, mas descreveram em resultados melhoras clínicas que permitiam enquadramento na escala foram analisados de mesma forma.

Nosso protocolo de revisão não foi previamente publicado ou registrado.

RESULTADOS

Os dados extraídos para análise são demonstrados na Tabela 2, divididos pelos artigos selecionados. Destes, dez estudos

Tabela 2. Dados extraídos pela revisão sistemática.

Autor, ano	Amostra	Idade DMV (média)	Sexo (M/F)	DMV (N)	Comparação (N)	Tipo de estudo
Li et al. ²¹	214	60	90/124	111	RC (103)	Coorte retrospectiva
Noorani et al. ¹⁰	314	58,5	138/176	185	RG (54), TC (49) e BC (26)	Coorte retrospectiva
Leal et al. ⁷	10	-	7/3	10	Nenhuma (0)	Coorte prospectiva
Heinskou et al. ¹¹	59	59,9	26/33	59	Nenhuma (0)	Coorte retrospectiva
Inoue et al. ¹²	231	62	149/82	179	RC (52)	Coorte retrospectiva
Wang et al., 2017	283	63	131/152	164	RC (119)	Coorte prospectiva
Gao et al. ¹³	117	49,3	49/68	52	RT (65)	Ensaio clínico randomizado
Yang & Wang ³	298	52,2	142/156	264	RT (34)	Coorte retrospectiva
Setty et al. ¹⁴	57	53,8	24/33	57	Nenhuma (0)	Coorte prospectiva
Zhong et al. ¹⁵	9	59,6	5/4	9	Nenhuma (0)	Coorte retrospectiva
Li et al. ¹⁶	62	60,3	19/43	62	Nenhuma (0)	Coorte retrospectiva
Chen & Lee ⁸	241	57,9	102/139	114	BC (127)	Coorte retrospectiva
Xiang et al. ¹⁷	219	60,6	95/118	219	Nenhuma (0)	Ensaio clínico randomizado
Kuncz et al. ¹⁸	101	60	51/50	101	Nenhuma (0)	Coorte prospectiva
Wang et al. ¹⁹	100	57,5	38/62	100	Nenhuma (0)	Ensaio clínico randomizado
Tronnier et al. ⁵	152	-	51/101	152	Nenhuma (0)	Coorte retrospectiva
Ferguson et al. ⁹	79	52	31/48	24	BC (55)	Caso controle
Zhang et al. ⁴	155	-	54/101	155	Nenhuma (0)	Coorte retrospectiva
Leal et al., 2021	40	56	15/25	40	Nenhuma (0)	Coorte prospectiva
Laghmari et al. ⁶	165	50	81/84	51	TC (73), BC (41)	Coorte retrospectiva

DMV: descompressão microvascular; RG: rizólise de glicerol; TC: termocoagulação; BC: compressão por balão; RC: radiocirurgia estereotáxica; RT: rizotomia tradicional.

não foram comparativos, mas elucidam acerca da eficácia da descompressão microvascular. A melhora clínica por DMV foi observada em 86,6% dos pacientes (n=2108), contendo todos os artigos selecionados, comparativos ou não.

A média de idade variou nos estudos entre 49,3 e 60 anos, condizente com a faixa etária de maior incidência da neuralgia trigeminal descrita na literatura. A média do tamanho das amostras foi de 144,1 pacientes, com as menores amostras nos estudos de Zhong et al.¹⁵ e Leal et al.⁷, com 9 e 16 pacientes, respectivamente. Apenas três estudos eram randomizados, com predominância de coortes retrospectivas; o tempo de acompanhamento variou de logo após a até 10 anos pós-cirurgia.

Comparativos entre radiocirurgia estereotáxica e DMV incluíram três estudos. Li et al.²¹ descreveram maior associação dos padrões BNI IV (p=0,031) e BNI V (p=0,022) com a radiocirurgia estereotáxica e recorrência da dor em 6% vs. 26% entre pacientes submetidos à DMV e radiocirurgia, respectivamente. A taxa de melhora clínica descrita no artigo por RC foi de 77,6% (n=103). Inoue et al.¹² (n=231) e Wang et al.²⁰ (n=283) analisaram pacientes em períodos iguais ou superiores até 10 anos, relatando achados semelhantes acerca da eficácia superior da DMV (67,3% vs. 53,6%), assim como o tempo até recorrência da dor. Ao total dessas comparações, a radiocirurgia estereotáxica demonstrou 65,3% (n=274) de eficácia.

Quanto aos procedimentos percutâneos, quatro estudos realizaram as comparações clínicas. Noorani et al.¹⁰ reuniram os três métodos percutâneos descritos. A compressão por balão demonstrou 96,1% (n=26). Chen & Lee⁸, Ferguson et al.⁹ e Laghmari et al.⁶ também realizaram estudos sobre a compressão percutânea com balão e DMV, demonstrando 90,8%, 85,5% e 72% de melhora clínica no procedimento menos invasivo, respectivamente. Ao total dos quatro artigos, a compressão por balão demonstrou eficácia alta, 87,1% (BNI I-III), com maior permanência do alívio da dor entre os métodos percutâneos. A maior desvantagem apontada foi a dormência facial.

A termocoagulação por radiofrequência foi explorada por Noorani et al.¹⁰ (n=54), com melhora clínica de 89,6%, e adicionalmente por Laghmari et al.⁶ (n=59), com eficácia de 70,0%. Ambos demonstraram, portanto, eficácia de 77,9% na TC. Apenas Noorani et al.¹⁰ analisaram a rizólise com glicerol (n=54), demonstrando 83% de alívio da dor.

Quando analisados juntos, procedimentos percutâneos (n=425) demonstraram 86,1% de eficácia.

Por fim, para análise da rizotomia sensitiva Gao et al.¹³ (n=65) e Yang & Wang³ (n=34) explanaram melhora de 67,7% vs. 82,4%, que levou a 62,6% de eficácia do método invasivo.

DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou DMV como o tratamento cirúrgico com melhor taxa de melhora clínica. Os estudos incluídos nesta revisão mostraram uma melhora clínica média de 86,6% utilizando-se este método, com tempo de acompanhamento variando desde logo após a cirurgia a até 10 anos posteriores à realização do procedimento, considerando os critérios do BNI estabelecidos. Esse resultado corrobora com a literatura prévia, onde viu-se um alívio da dor a longo prazo variando entre 70% e 90% nos pacientes submetidos à DMV^{6,10,12,16,20}.

Apesar de sua eficácia, a DMV tem efeitos colaterais relevantes, incluindo vazamento de líquido cefalorraquidiano, infecção intracraniana, paralisia do nervo facial, acidente vascular encefálico isquêmico, complicações relacionadas à anestesia geral e outros^{8,10,12,13,21}, sendo que em pacientes com maior possibilidade de tais efeitos colaterais, com alguma comorbidade contraindicativa, ou que não obtiveram melhora clínica da dor significativa com DMV, devem ser considerados outros tratamentos, como RT, RP e RC^{8,10,21}. Contudo, esse estudo não incluiu pacientes submetidos a mais de uma intervenção cirúrgica.

A rizotomia tradicional mostrou melhora clínica média de 62,6%, e é pouquíssimo discutida na literatura. Em relação aos efeitos colaterais, uma sensação anormal na face é bastante comum, podendo também gerar complicações como: hemorragia, infecção intracraniana, herpes simples oral, dormência facial, que geralmente tem um curto período de duração^{8,10,12}.

De forma geral, a literatura demonstra que cirurgias percutâneas promovem uma durabilidade menor de alívio da dor, quando comparadas com DMV, possuindo complicações de menor gravidade^{8,10,12}. Porém, os acometimentos relacionados à

hipoestesia facial, assim como a rizotomia tradicional, demonstram a menor indicação desses procedimentos para jovens, reservando-as aos pacientes mais idosos, portadores de outras patologias que possam restringir abordagem cirúrgica ou sem compressão vascular demonstrada.

A radiocirurgia estereotáxica possui um alívio de dor descrito na literatura com ampla variabilidade, desde 20-65% de melhora clínica da dor^{8,10}. Nos últimos anos, o uso de RC tem ganhado mais espaço, por evitar os riscos associados à anestesia geral e rápida recuperação cirúrgica. Contudo, a literatura mostra eficácia reduzida quando comparada à DMV, além de menor duração do alívio da dor^{4,7,10}. Tal fato foi corroborado por esta revisão.

A termocoagulação por radiofrequência mostrou uma melhora clínica de 77,9%, com uma melhora clínica superior à literatura previamente estabelecida, onde demonstrou-se uma melhora clínica variando entre 25 e 65%^{3,6}.

Finalmente, dentre as cirurgias percutâneas, a compressão com balão mostrou melhores resultados, com uma melhora clínica média de 87,1%, corroborando com os resultados previamente estabelecidos na literatura, que variaram entre 64% e 100%^{6,8}. Vale ressaltar que, em média, o tempo de acompanhamento para as cirurgias percutâneas, inclusive compressão com balão, foi menor que o tempo de acompanhamento para DMV.

Demonstrou-se que de forma geral mais mulheres que homens são submetidas a tratamento cirúrgico por NT, com exceção de três estudos.

Algumas limitações do estudo envolvem uma amostra pequena, não estadiamento da neuralgia trigeminal, sem limitação de tempo de acompanhamento e divisão das técnicas cirúrgicas de decompressão microvascular.

CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou a maior eficácia e durabilidade do alívio da dor em pacientes com NT que foram submetidos à DMV, quando comparado a outros métodos, e, dentre os métodos

percutâneos, a compressão por balão se mostrou mais efetiva, a curto e longo prazo, com o benefício de ter menor risco cirúrgico relativo à DMV. Contudo, é importante ressaltar que a escolha do método de tratamento deve ser individualizada para cada paciente, levando em consideração diversos fatores, como idade, comorbidades, fatores de risco para anestesia geral, disponibilidade dos métodos e tempo de internação, dentre outros.

Mostrou-se também a escassez do número de estudos comparativos em relação à eficácia dos diversos tratamentos para NT refratária ao tratamento farmacológico.

Finalmente, por ser um comparativo entre os diferentes tipos de tratamentos cirúrgicos disponíveis, nosso estudo mostra pontos positivos e negativos desses métodos, objetivando facilitar na escolha conjunta do médico e paciente de um tratamento ou outro, a depender das características individuais do paciente e de sua dor.

REFERÊNCIAS

1. Gusmão S, Magaldi M, Arantes A. Rizotomia trigeminal por radiofrequência para tratamento da neuralgia do trigêmeo: resultados e modificação técnica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2B):434-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2003000300020>. PMID:12894280.
2. Siqueira SRDT, Teixeira MJ, Siqueira JTT. Could pain understanding by patients help the assessment of trigeminal neuralgia? *Rev Dor*. 2016;17(2):93-5. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160022>.
3. Yang D-B, Wang Z-M. The efficacy and safety of nerve combing for trigeminal neuralgia without neurovascular compression. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(3):439-44. <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-019-01099-2>. PMID:30838601.
4. Zhang W-B, Min L-Z, Tao B-B, Sun Q-Y, Li S-T, Wang X-Q. Prognosis comparison of different branches of trigeminal neuralgia. *World Neurosurg*. 2020;133:e1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.115>. PMID:31252078.
5. Tronnier VM, Rasche D, Hamer J, Kienle AL, Kunze S. Treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: comparison of long-term outcome after radiofrequency rhizotomy and microvascular decompression. *Neurosurgery*. 2001;48(6):1261-8. PMID:11383728.
6. Laghmari M, Ouahabi A, Arkha Y, Derraz S, Khamlichi A. Are the destructive neurosurgical techniques as effective as microvascular decompression in the management of trigeminal neuralgia? *Surg Neurol*.

- 2007;68(5):505-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surneu.2006.11.066>. PMID:17765958.
7. Leal PRL, Roch J, Hermier M, Berthezene Y, Sindou M. Diffusion tensor imaging abnormalities of the trigeminal nerve root in patients with classical trigeminal neuralgia: a pre- and postoperative comparative study 4 years after microvascular decompression. *Acta Neurochir.* 2019;161(7):1415-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-019-03913-5>. PMID:31049710.
8. Chen J-F, Lee S-T. Comparison of percutaneous trigeminal ganglion compression and microvascular decompression for the management of trigeminal neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2003;105(3):203-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0303-8467\(03\)00012-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0303-8467(03)00012-X). PMID:12860515.
9. Ferguson GG, Brett DC, Peerless SJ, Barr HW, Girvin JP. Trigeminal neuralgia: a comparison of the results of percutaneous rhizotomy and microvascular decompression. *Can J Neurol Sci.* 1981;8(3):207-14. <http://dx.doi.org/10.1017/S0317167100043225>. PMID:6169418.
10. Noorani I, Lodge A, Durnford A, Vajramani G, Sparrow O. Comparison of first-time microvascular decompression with percutaneous surgery for trigeminal neuralgia: long-term outcomes and prognostic factors. *Acta Neurochir.* 2021;163(6):1623-34. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-021-04793-4>. PMID:33751217.
11. Heinskou TB, Rochat P, Maarbjerg S, et al. Prognostic factors for outcome of microvascular decompression in trigeminal neuralgia: a prospective systematic study using independent assessors. *Cephalalgia.* 2019;39(2):197-208. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418783294>. PMID:29896973.
12. Inoue T, Hirai H, Shima A, et al. Long-term outcomes of microvascular decompression and Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a retrospective comparison study. *Acta Neurochir.* 2017;159(11):2127-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-017-3325-7>. PMID:28905114.
13. Gao J, Fu Y, Guo S-K, Li B, Xu Z-X. Efficacy and prognostic value of partial sensory rhizotomy and microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: a comparative study. *Med Sci Monit.* 2017;23:2284-91. <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.901510>. PMID:28502974.
14. Setty P, Volkov AA, D'Andrea KP, Pieper DR. Endoscopic vascular decompression for the treatment of trigeminal neuralgia: clinical outcomes and technical note. *World Neurosurg.* 2014;81(3-4):603-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2013.10.036>. PMID:24140999.
15. Zhong J, Zhu J, Li S-T, Guan H-X. Microvascular decompressions in patients with coexistent hemifacial spasm and trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2011;68(4):916-20. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318208f5ac>. PMID:21221033.
16. Li S-T, Wang X, Pan Q, et al. Studies on the operative outcomes and mechanisms of microvascular decompression in treating typical and atypical trigeminal neuralgia. *Clin J Pain.* 2005;21(4):311-6. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aip.0000120790.69705.5b>. PMID:15951648.
17. Xiang H, Wu G, Ouyang J, Liu R. Prospective study of neuroendoscopy versus microscopy: 213 cases of microvascular decompression for trigeminal neuralgia performed by one neurosurgeon. *World Neurosurg.* 2018;111:e335-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.051>. PMID:29258938.
18. Kuncz A, Vörös E, Barzó P, et al. Comparison of clinical symptoms and magnetic resonance angiographic (MRA) results in patients with trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain. Medium-term outcome after microvascular decompression of cases with positive MRA findings. *Cephalalgia.* 2006;26(3):266-76. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01030.x>. PMID:16472332.
19. Wang B, Zhang Y, Ming Y, et al. A segmentation-independent volume rendering visualisation method might reduce redundant explorations and post-surgical complications of microvascular decompression. *Eur Radiol.* 2020;30(7):3823-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06715-x>. PMID:32103364.
20. Wang DD, Raygor KP, Cage TA, et al. Prospective comparison of long-term pain relief rates after first-time microvascular decompression and stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2018;128(1):68-77. <http://dx.doi.org/10.3171/2016.9.JNS16149>. PMID:28298026.
21. Li L, Seaman SC, Bathla G, et al. Microvascular decompression versus stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a single-institution experience. *World Neurosurg.* 2020;143:e400-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2020.07.161>. PMID:32745644.
22. Leal PRL, Hermier M, Souza MA, Cristino-Filho G, Froment JC, Sindou M. Visualization of vascular compression of the trigeminal nerve with high-resolution 3T MRI: a prospective study comparing preoperative imaging analysis to surgical findings in 40 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2021;69(1):15-26. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318212bafa>. PMID:21346659.

CORRESPONDING AUTHOR

Monique Benemerita Vilela Gomes

Medicine student

Federal University of Piauí

Picos, Piauí, Brazil

E-mail: mbvilelag@gmail.com

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose

Estimulador de Medula Espinal: uma revisão integrativa de sua neurofisiologia, da difusão de seu uso e de sua eficácia no manejo da dor crônica

Spinal Cord Stimulator: an integrative review of its neurophysiology, the diffusion of its use and its effectiveness in the management of chronic pain

Bárbara Rayne Santos de Alencar¹ 

André Fernandes Mesquita²

Ana Beatriz Pereira de Araújo Oliveira¹

Frederika Novaes Brito¹

Maria Eduarda Portela Veras Mascena¹

Lucas Rodrigues Barbosa Sousa¹

Bruno Sérgio Oliveira Pereira de Castro¹

Letícia Gaspar Magalhães Melo¹

Renato da Silva Santos¹

Ronaldo Cordeiro Brandão Filho¹

Gustavo Barbosa Carnaúba³

Pedro Eduardo Gouveia Gonçalves de Oliveira³

Yasmin Tourinho Delmondes Trindade⁴

Yure Victor Nogueira da Silva³

Francisco de Assis Vaz Guimarães Filho^{5,6} 

RESUMO

Sabe-se que o estimulador de medula espinal (SCS) é historicamente relatado como tratamento alternativo na dor crônica refratária, por meio da estimulação de fibras nervosas específicas, A-beta, e da inibição dos impulsos dolorosos conduzidos pelas fibras C e A-delta, o que está de acordo com a teoria do portão da dor, proposta por Melzack e Wall. Além disso, há o aumento considerável de pacientes com dor crônica que precisam de um tratamento diferente do convencional. Graças aos estudos e aos avanços tecnológicos, o SCS tem ganhado popularidade, assim, a análise de seus possíveis mecanismos de ação, de seu uso e de seu nível de evidência, torna-se fundamental no campo da Neurocirurgia da Dor.

Palavras-chave: Estimulação da medula espinal; Dor crônica; Síndromes da dor regional complexa; Síndrome pós laminectomia; Angina refratária

ABSTRACT

It is known that spinal cord stimulator (SCS) is historically reported as an alternative treatment in refractory chronic pain, through stimulation of specific nerve fibers, A-beta, and inhibition of painful impulses conducted by C and A-delta fibers, which is in agreement with the pain gate theory proposed by Melzack and Wall. In addition, there is a considerable increase in patients with chronic pain who need a treatment different from the conventional one. Thanks to studies and technological advances, SCS has gained popularity, thus, the analysis of its possible mechanisms of action, its use and its level of evidence becomes fundamental in the field of Pain Neurosurgery.

Keywords: Spinal cord stimulation; Chronic pain; Complex regional pain syndromes; Failed back surgery syndrome; Refractory angina

¹Medical Student, Maurício de Nassau University Center – Uninassau, Recife, PE, Brazil.

²Medical Student, Universidade de Rio Verde – UNIRV, Formosa, GO, Brazil.

³Medical Student, Faculdade de Medicina Tiradentes – FITS, Jaboatão dos Guararapes, PE, Brazil.

⁴Medical Student, Universidade Tiradentes – UNIT, Aracaju, SE, Brazil.

⁵Neurosurgeon, Specialist in Minimally Invasive Surgery of the Brain and Spine, Director of RealNeuro, Instituto RealNeuro, Recife, PE, Brazil.

⁶Advisor of the Academic League of Neurosurgery – LANECS, Centro Universitário Maurício de Nassau – UNINASSAU, Recife, PE, Brazil.

Received Dec 6, 2022

Corrected Jan 12, 2023

Accepted Jan 15, 2023

INTRODUÇÃO

Os nociceptores são iniciadores de respostas adaptativas protetoras, que são levadas ao SNC por fibras sensoriais, nos quais a maioria das fibras de sensibilidade à dor entra na medula espinhal como parte dos nervos espinhais, havendo três tipos: fibras A-delta, bem finas e mielinizadas, de rápida condução; fibras A-beta, grossas, mielinizadas e mais associadas a estímulos mecânicos e fibras C, finas, sem mielinização e associadas à propagação lenta da dor. Nesse sentido, sabe-se que os sinais aferentes nociceptivos são levados ao SNC apenas pelas fibras A-delta e fibras C¹⁻⁴. Estudos recentes usando tomografia (TC) por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética funcional (fMRI) mostraram que estímulos prejudiciais levam à ativação bilateral de estruturas no córtex pré-frontal, giro do cíngulo, tálamo e ínsula. Verificou-se também que a região anterior do giro cingulado está mais associada a uma reação emocional, enquanto suas regiões mediais estão mais associadas à escolha de uma resposta a um estímulo doloroso⁵. Nesse contexto, surge o Spinal Cord Stimulation (SCS), uma forma não-invasiva capaz de agir na interrupção dos sinais de dor que percorrem o trajeto cérebro-medular, sendo uma alternativa não-opioide ao tratamento de dor crônica quando as demais tentativas falharem⁶.

Shealy et al.⁷, em meados de 1967, propuseram o uso da estimulação medular como um novo caminho aos procedimentos de neurolesão, e, a princípio, consistia no implante translaminar de um eletrodo intratecal monopolar, que utilizou para tratar um paciente de carcinoma de pulmão de 70 anos que sofria de dor na parte inferior e superior do tórax, obtendo sucesso. Desse modo, o SCS estaria primariamente relacionado à dor crônica intratável, sendo capaz de reduzi-la de modo a mascarar por meio de parestesias, não chegando a eliminá-la por completo⁷. Acredita-se que o mecanismo fisiológico pelo qual o SCS alivia a dor, seja a famosa Teoria do Portão de Melzack e Wall, que afirma que a transmissão da dor para o cérebro seria bloqueada pelo fechamento dos portões, a nível de medula e de tálamo: nenhuma sensação de dor seria referida quando o portão estivesse fechado. Seria como o funcionamento análogo ao de um controle-remoto silencioso dos portões, assim, seriam as fibras: as fibras mais grossas representam o botão para fechar os portões, enquanto as fibras mais finas seria o botão para abri-los⁸.

Assim, sem a necessidade de qualquer estímulo direto, o portão passa a exercer a função de interneurônio inibitório,

que, quando ativado, irá liberar ácido gama-aminobutírico, atuando como neurotransmissor inibitório dessensibilizador e, conseqüentemente, irá amortecer os grupos neuronais hiperresponsivos de ampla faixa dinâmica, impedindo que o sinal chegue ao seu destino. Concomitantemente, a liberação de neurotransmissores excitatórios, como aspartato e glutamato, é reduzida. Partindo desse pressuposto, o neuroestimulador é implantado no espaço epidural de modo a fornecer impulsos elétricos que irão estimular direta e continuamente as grossas fibras A-beta, que induzem a uma agradável sensação parestésica, sendo capazes de interromper os impulsos dolorosos que são conduzidos pelas fibras C e A-delta, interrupção que é facilitada quando localizada em substância gelatinosa do corno dorsal^{2,6}.

Assim, a presente revisão tem por objetivo constatar o uso do SCS no alívio da dor crônica, recomendando seu uso em síndromes com graus de evidência descritos na literatura.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na qual a pesquisa do material bibliográfico deu-se na perspectiva da estimulação de medula espinhal como tratamento alternativo em diversas síndromes, buscando evidenciar o seu uso. A base desta revisão são as publicações de Melzack e Wall, que mudaram o curso da neurocirurgia da dor, tendo em vista a influência da estimulação cutânea de fibras nervosas para seu alívio, descrita na Teoria do Portão da Dor. Definiu-se as bases de dados Pubmed e ScienceDirect para a identificação dos artigos com combinação dos seguintes termos: “Spinal Cord Stimulation”, “CRPS”, “FBSS”, “Refractory Angina”, “Chronic Pain”. A pesquisa restringiu-se a artigos publicados em inglês, alemão e russo, com dados publicados até 2021, sendo excluídos artigos inconclusivos e com baixos níveis de evidência quanto à seleção e acompanhamento dos pacientes antes e depois da implantação do SCS.

Estudos prospectivos em adultos usando SCS para Síndrome da Coluna Mal Sucedida (FBSS), Angina Pectoris Refratária (APR), Síndrome da Dor Complexa Regional (CRPS), Neuropatia Periférica Dolorosa (PDN) e Isquemia Crítica de Membros Inferiores (CLLI) foram incluídos.

RESULTADOS

A estimulação medular baseada em sintomas parestésicos foi a primeira evidência concreta de que o SCS é um ativador direto do sistema antinociceptivo descendente (DAS), sendo que por meio dele ocorre a modulação em corno dorsal⁹. Em 1972, Nashold et al.¹⁰ propuseram que o SCS mascarava a dor por meio da produção de potenciais elétricos mensuráveis em cascata somatossensorial conhecida. Em seguida, investigando as aferências localizadas do SCS, Linderth & Foreman³⁷, em 1976, com base na depressão da atividade do trato espinotalâmico em estimulação lombossacral, sugeriram que há um mecanismo supraespinal alternativo¹⁰. Saadé et al.¹¹, em 1985, comprovaram que a estimulação de corno dorsal rostral à transecção, juntamente com a excitação direta do núcleo magno da rafe, eram inibidores do disparo dos neurônios do corno dorsal, comprovando conexões indiretas entre a substância cinzenta periaquedutal (PAG), núcleos de formações reticulares e corno dorsal, hipotetizando o DAS com ligação direta à ativação do SCS¹¹.

Sendo assim, enquanto o DAS manipula amplamente o neurotransmissor serotonina (5HT), os níveis supraespinais e segmentares manipulam os mecanismos opioidérgicos e GABAérgicos¹². Sabe-se que o PAG, apesar de ser um cerne de dor opioidérgica, não tem comunicações diretas para o corno dorsal, fazendo a retransmissão de suas descendências por meio do bulbo rostral ventromedial (RVM), composto pelos núcleos das formações reticulares e pelo núcleo magno da rafe¹³. Assim, é factível que, tanto PAG como RVM, sejam extremamente inervados por centros moduladores de dor criando um sistema em loop de feedback de resposta aos estímulos¹⁴.

Além disso, a mesma teoria é capaz de explicar, por exemplo, o motivo da acupuntura não ser algo doloroso: pode-se supor que um portão possa ser fechado por meio do estímulo de uma fibra nervosa espessa com uma agulha de acupuntura¹⁵. É como se o corpo fosse enganado ao perceber que recebeu um estímulo não-doloroso em vez de doloroso: o interneurônio inibitório é ativado da mesma maneira, impedindo que o sinal atinja a fibra de projeção e cause a percepção sensorial de dor¹⁶.

De maneira similar, o portão da dor teoricamente também pode ser fechado ao se estimular os mecanorreceptores, que são responsáveis pela transmissão do toque, mascarando a

dor a ser transmitida ao cérebro. Isso explica o alívio da dor por meio de massagem, fricção, pressão, bolsas térmicas, entre outros. Pode-se supor, inclusive, que os sinais de dor sejam capazes de se sobreporem pela estimulação da área ao redor de determinado pico doloroso¹⁷. Destarte, sabe-se que encefalinas e endorfinas, substâncias analgésicas similares ao ópio liberadas pelo corpo em resposta à dor, também possuem influência para definir se o portão está aberto ou fechado: são classes de ligantes capazes de ativar os receptores opioides, exercendo analgesia, além de recrutamento do sistema antinociceptivo descendente serotoninérgico e noradrenérgico¹⁸.

Os requisitos para tratamento com o SCS devem ser verificados de maneira conjunta: por meio do esgotamento da terapia conservadora da dor, da exclusão de diagnósticos diferenciais, do controle de transtornos psiquiátricos, da redução da medicação oral, em especial os opioides, e da avaliação precoce dos sintomas, tendo em vista que quanto mais precoce for a neuromodulação, maiores as chances de sucesso^{19,20}. Antes da implantação do SCS, é ideal realizar o Teste de Neuroestimulação (TN), que envolve a implantação de um eletrodo, que faz parte do sistema de teste e é realizado sob anestesia local. Se, de acordo com os resultados do TN, foi possível obter uma redução de 50% da dor de acordo com a Escala Visual Analógica, então, o paciente pode ser implantado com um sistema de neuroestimulação completo^{21,22}.

A implantação envolve duas etapas, sendo a primeira, o próprio TN para verificar a elegibilidade do paciente e eficácia do dispositivo no controle efetivo da dor e a segunda, a própria inserção do dispositivo. Através da agulha de Tuohy, são inseridos dorsalmente no espaço epidural e sob anestesia local, os eletrodos, que devem ter sua posição verificada através de exame radiológico de imagem²³. A literatura é controversa ao descrever o modo ideal de implantação do dispositivo nos pacientes, cada caso deve ser particularmente analisado quanto à melhor abordagem. Há possibilidade do dispositivo ser implantado cirurgicamente através da laminectomia, reduzindo as chances de deslocamento²⁴.

O SCS, ao ser implantado, gera uma dose de carga direcionada ao tecido alvo, produzindo um campo elétrico local. Assim, sinapses, corpos e axônios neuronais que se projetam através do campo podem ser modulados. A unidade fundamental de um SCS é o pulso, caracterizado pela amplitude, largura de pulso (PW), representando o tempo pelo qual a corrente é fornecida (μ s), e o formato de onda. A frequência, portanto, representa o número de pulsos por segundo e aumentos em PW podem ativar fibras

A-beta adicionais e aumentar a área parestésica²⁵. Ainda que o SCS tradicional seja o baseado em gerar sintomas parestésicos (P-SCS), novos paradigmas e alvos anatômicos culminaram para o surgimento de SCS sem parestesia (PF-SCS) que se subdivide em: *Burst SCS* (B-SCS) e *High Frequency SCS* (HF-SCS)²⁶.

A estimulação de explosão (*Burst SCS*) tem por base neurônios do SNC que acumulam impulsos seguidos por um período de descanso, um efeito em “rajada”, funcionando como um sistema de acelerador/freio, postulado pelos autores: enquanto alguns neurônios estão ocupados transmitindo sinais de forma tônica e contínua (acelerando), outros estariam focados em retransmitir suas informações sobre os estímulos, ocorrendo de maneira paralela e progressiva²⁷. Ao chegar no tálamo, todos os neurônios tornam-se capazes de responder a determinado estímulo excitatório, seja ele no modo tônico de estimulação clássica ou no modo de explosão. No córtex e no hipocampo também foi observada a resposta à atividade explosiva²⁸.

Especificamente no hipocampo, a literatura descreve explosões em células piramidais, com rajadas de 2 a 6 pulsos em frequência de aproximadamente 200 Hz, ocorrendo ao percurso máximo de 25ms²⁹. Os neurônios talâmicos, por outro lado, mostraram os mesmos padrões de disparo só que a cada 100ms, diferença ocorrida devido à mudança do potencial de membrana destas estruturas, que é controlado por canais de cálcio dependentes de voltagem³⁰. Assim, B-SCS tem se mostrado como um ativador cortical mais potente que os demais³¹.

Através de imagem funcional, como TC-PET, fMRI e magnetoencefalografia (MEG), tem-se investigado a atenuação neural antes e depois da implantação P-SCS, comparando-o com PF-SCS³². Em 2018, Moens et al.³³, por meio de estudo randomizado, implantaram parestésico de baixa frequência (4Hz, 60Hz) e parestesia de alta frequência (500Hz e 1kHz), comparando-o com PF-SCS. Como resultado, em todas as frequências analisadas, o PF-SCS obteve maior atividade cortical, principalmente em regiões frontais do cérebro, do que subliminar (abaixo da parestesia) PF-SCS/HF-SCS³³. De modo geral, as evidências mostram que tanto o P-SCS como o PF-SCS podem corrigir diferencialmente as redes neurais disfuncionais onipresentes no paciente com dor crônica³⁴.

Quanto ao P-SCS, certas evidências o descrevem como capaz de aumentar a liberação de mediadores de células da glia, células

responsáveis pelo aumento de correntes pós-sinápticas tanto excitatórias como inibitórias, pós-lesão neural, por meio da secreção de bioativos: ou seja, ocasiona respostas inflamatórias e mal adaptativas à lesão neural, o que contribui para quadros de alodinia e de hiperalgesia³⁵.

Quanto à estimulação medular de alta frequência sem parestesia, relata-se evidência nível I para pacientes com dor nas costas ou nas pernas. Diferentemente do P-SCS, o HF-SCS aborda a curva força-duração, viabilizando pulsos de baixa amplitude e de alta frequência, aumentando ao máximo a entrega total de carga sem gerar parestesia³⁶.

Em 2016, no encontro *Neuromodulation: The Science 2016*, três hipóteses discutidas se destacaram no que tange ao mecanismo de redução da dor pelo HF-SCS, sendo elas: pelo bloqueio de despolarização reversível, pela dessincronização de sinais neurais e pela integração de membrana^{37,38}. Para que haja a despolarização das fibras neurais, deve ser levado em consideração sua espessura, seu grau de mielinização e sua distância em relação ao eletrodo, o que é relatado pela curva hiperbólica de resistência-duração de cada fibra, que representa a carga total mínima para a geração de um PA, sendo o produto da amplitude e PW. É válido ressaltar que a frequência é inversamente proporcional ao PW e, como os neurônios possuem frequências máximas para ativação da cascata neurosensorial, fornecer um estímulo muito elevado não permitiria que o PA fosse corretamente gerado³⁹.

Para que ocorra uma estimulação medular sem parestesia, o pulso gerado deve estar abaixo do limiar do PA das fibras: por ter uma curva em formato de hipérbole, partindo de suas extremidades de PW e de amplitude, pressupõe-se que cargas elevadas podem ser liberadas sem gerar um PA em cascata parestésica⁴⁰. Conjectura-se que despolarizações emitidas por um campo elétrico fraco podem causar certo assincronismo de disparo e conseqüente inibição de PA, alterando o potencial de membrana de repouso. Partindo dessa premissa, o novo PF-SCS possui o formato de entregar a carga apenas quando ele é iniciado/ligado, ou seja, um único PA limitado é gerado, assim, nenhuma parestesia é relatada⁴¹.

A primeira revisão publicada sobre tratamento intervencionista da dor foi em 1995, e, em 2005, Taylor et al.⁴² concluíram que a eficácia do SCS em dor crônica nas pernas e nas costas secundárias à Síndrome da Cirurgia da Coluna Malsucedida (FBSS) teve nível de evidência moderado, concluindo que era

Grau B. Posteriormente, uma revisão Cochrane culminou que a evidência seria unicamente para tratamento de FBSS⁴². Quanto às indicações, atualmente, a correlação mais forte é com a Síndrome da Dor Complexa Regional (CRPS) e também há evidência nível A para implantação do SCS em pacientes com angina pectoris (APR), FBSS (síndrome pós laminectomia), neuropatia e isquemia periféricas⁴³.

Quanto à FBSS, sabe-se que ela existe em cerca de 30% dos pacientes que realizaram cirurgias envolvendo discos da coluna lombar, geralmente por não terem um tratamento cirúrgico adequado⁴⁴. As causas de FBSS incluem fibrose pós-operatória, aracnoidite, lesões nervosas, estenose do canal vertebral ou hérnia de disco recorrente. No cenário atual, há vários tratamentos medicamentosos para dores crônicas refratárias pós-cirúrgicas em costas e em MMII, entretanto, já existem evidências nível 1 e nível 2 indicando que o SCS tradicional é um tratamento de alta eficácia, além de seguro e econômico⁴⁵.

Kumar et al.⁴⁶ compararam o SCS com o manejo médico convencional (CMM) em pacientes com dor neuropática secundária à FBSS com pacientes que possuem dor predominante na perna de origem radicular neuropática. Aos 12 meses, a análise do protocolo mostrou que 48% do grupo SCS e 9% do grupo de gerenciamento médico alcançaram pelo menos 50% de alívio da dor. Os autores concluíram que, em comparação com o grupo CMM, o grupo tratado com SCS experimentou melhor alívio da dor nas pernas e nas costas, melhorando suas capacidades funcionais⁴⁶.

Em 2013, o departamento de Neurocirurgia Funcional e Estereotaxia da Universidade de Heinrich Heine em Dusseldorf, Alemanha, realizou um estudo com 20 pacientes, 13 mulheres e 7 homens, de 41 a 77 anos, diagnosticados com FBSS, tendo dores na perna de origem radicular, acompanhando-os por 2 meses. Segundo critérios de elegibilidade do estudo, todos os pacientes tiveram um SCS implantado pelo menos 3 meses antes do início de seu acompanhamento, com eletrodos localizados em meio torácico. No momento da inclusão no estudo, todos os pacientes estavam sob estimulação tônica clássica (40-50Hz), sendo designados para três adicionais projetos de estimulação: em explosão (5 picos a 500Hz, 40 vezes por segundo), tônica clássica e por placebo. Os 20 apresentaram resposta global positiva, 80% deles preferindo a estimulação de explosão (B-SCS): a intensidade média da dor foi significativamente reduzida sob B-SCS em comparação aos outros. Não houve diferença entre a

intensidade média da dor sob estimulação tônica clássica e sob estimulação com placebo^{47,48}.

Deve-se considerar que quanto mais LCR houver entre o espaço epidural e a medula espinhal, menor será a resistência à estimulação. São estimuladas primeiro as raízes posteriores, pois têm limiar de estimulação menor que os fascículos posteriores, o que pode causar comuns parestesias torácicas desagradáveis, afinal, fibras sensoriais lombares estão localizadas nas camadas mais profundas das colunas dorsais, parestesias relatadas em 49 a 71% dos pacientes em estimulação tradicional de baixa frequência (P-SCS)⁴⁹.

Sabe-se que uma resposta positiva ao bloqueio de nervo simpático pode ter boa relação com a terapia de estimulador, sendo responsável pela eficácia do SCS em casos de isquemia periférica.

Por fim, Waszak et al.⁵⁰ demonstraram a eficácia do uso do SCS através da redução do consumo de analgésicos em 50 a 70% e conseqüentemente da dor medida através da escala analógica⁵⁰.

É importante destacar que comumente os pacientes podem apresentar diversas patologias, descritas neste texto, concomitantemente. Deste modo, é imperativo comparar, se as taxas de sucesso do tratamento com SCS podem ser reduzidas ou ampliadas. Nesse sentido, Schwarm et al.⁵¹ analisaram a eficácia do tratamento em pacientes portadores de neuropatia diabética e FBSS, simultaneamente, não encontrando divergências dignas de atenção. No grupo com 151 pacientes, 40 possuíam ambas comorbidades (polineuropatia diabética e FBSS) e apenas 6 não obtiveram os resultados esperados. Desta maneira, todo o grupo restante foi beneficiado com redução do controle da dor em uso do SCS⁵¹.

Quanto à angina pectoris refratária (APR), a literatura evidencia que o SCS oferece uma consequência anti-isquêmica, podendo diminuir a ocorrência de dor anginosa e de uso de nitratos, havendo uma melhoria sintomático-funcional evidente. Em meta-análise foi demonstrado que o paciente com angina refratária, tratado inicialmente com SCS, teve menores custos de saúde quando comparado ao paciente clássico submetido à CRM⁵².

Há vários mecanismos capazes de explicar a melhoria da dor, sendo o principal relacionado ao fato de que o SCS ocasiona

um incremento na temperatura cutânea das extremidades distais, melhorando a perfusão microvascular do paciente, além dos nervos da região e, como consequência, há o aumento da pressão parcial transcutânea de oxigênio e diminuição dos ataques anginosos⁵³.

A isquemia crítica de membros inferiores (CLLI) é uma doença disseminada em consequência de lesões ateroscleróticas de artérias com estreitamento progressivo de seu lúmen⁵⁴. Os principais sinais clínicos de CLLI são a síndrome dolorosa (PS) em repouso, incapaz de ser controladamente tratada com analgésicos opioides e/ou com processo ulcerativo-necrótico de MMII, de duração superior a 2 semanas^{55,56}. Na ausência de tratamento, os pacientes são submetidos à amputação do membro inferior, no qual quase todos os pacientes vão a óbito 10 anos após a amputação do membro inferior ao nível da coxa^{57,58}.

Há relatos de que SCS melhorou a qualidade de vida (QV) dos pacientes, através de mecanismos tanto periféricos como centrais, de modo a coibir os impulsos da PS a nível de substância gelatinosa de cornos dorsais da medula. Além disso, constatou-se que o SCS induziu à simpatectomia lombar e à vasodilatação, tendo efeitos tróficos e antinociceptivos positivos⁵⁹.

O trabalho de Ashurkov et al.⁵⁴ incluiu 38 pacientes com CLLI, de 39 a 83 anos, operados de 2012 a 2016. A QV dos pacientes foi avaliada usando o questionário antes e após 30-60 meses de SCS. Antes da SCS, pontuações médias de 3 das 4 escalas de bem-estar físico no paciente grupo foram significativamente baixas em comparação às normas da população ($p < 0,001$). Assim, o Comitê de Consenso de Adequação da Neuromodulação (NACC) concluiu que o SCS pode reduzir o risco da amputação de MMII e a intensidade do PS em indivíduos com CLLI quando a revascularização direta não for possível e refratária ao tratamento conservador já podendo ser considerado nível de evidência B^{60,61}.

Antigamente chamada de distrofia simpático-reflexa (DSR), a CRPS é um conjunto mal compreendido de sinais, sintomas e achados, que se acredita ser devido a inflamação, sensibilização periférica, sensibilização central ou ambos, conjuntamente, sendo geralmente uma forte dor, de maneira desproporcional, após sofrer algum trauma. Ou seja, o paciente evolui com sintomas que não afetam área de inervação periférica ou uma raiz nervosa, distais ao local do trauma^{62,63}.

Por outro lado, Oaklander et al.⁶⁴ evidenciaram que a CPRS é uma neuropatia de pequenas fibras, sendo de fato um processo de dor neuropática^{64,65}. Até o momento, não existem tratamentos cientificamente bem estabelecidos para CPRS e, além disso, nenhum é curativo⁶⁶. Taylor et al.⁶⁷ avaliaram o uso de SCS em pacientes com CRPS tipo I e II, e, em pacientes CRPS tipo I, a terapia SCS levou à diminuição da dor em 24 meses de seguimento. Nos estudos de série de casos de CRPS tipos I e II, pacientes implantados com SCS relataram alívio da dor de pelo menos 50%, um período médio de seguimento de 33 meses⁶⁷.

Quanto à Neuropatia Diabética Dolorosa (PDN) sabe-se que, no Brasil, os pacientes são tratados inicialmente de maneira medicamentosa, geralmente com antidepressivos tricíclicos, duais e anticonvulsivantes, tratamentos que compartilham de certo grau de sucesso, porém, com altas taxas de descontinuação, pois sua tolerabilidade é baixa⁶⁸. Além disso, uma vez estabelecida, o tratamento da PDN tem por objetivo diminuir a progressão dos sintomas e prevenir complicações como quedas, úlceras de pé diabético, artropatias, tendo em vista que é uma doença irreversível⁶⁸. O uso de SCS tem sido proposto como tratamento alternativo da neuropatia diabética dolorosa (PDN) de membros inferiores, pois demonstrou resultar em alívio significativo da dor⁶⁹.

Há estudos que demonstram que tanto a estimulação tônica quanto a livre de parestesia, abrangendo também alta frequência, são capazes de proporcionar analgesia significativa, passando a considerar o SCS como uma terapia segura e eficaz para PDN^{70,71}.

Slangen et al.⁷² em estudo clínico randomizado controlado de 36 pacientes com PDN de MMII, acompanharam por 6 meses, sendo 14 alocados em CMM e 22 designados para a combinação de SCS e CMM. Definiram como tratamento de sucesso aquele que proporcionou alívio da dor em 50% durante o dia/noite, sendo alcançado por 59% dos pacientes em SCS e apenas 7% dos que estavam somente sob CMM. Quanto aos riscos, um dos pacientes de SCS veio a óbito por conta de um hematoma subdural após punção dural e outro desenvolveu infecção, levando à remoção do dispositivo^{72,73}. Sabe-se que o P-SCS obteve êxito na dor neuropática e na isquemia periférica não reconstrutível de MMII⁷⁴.

Recentes ensaios randomizados controlados foram publicados defendendo o uso de SCS em alta frequência, 10kHz (HF-SCS), em pacientes com dor crônica devido à PDN, mostrando-se

como único formato de neuromodulação, que independe dos efeitos parestésicos, não causando tanto desconforto⁷⁵. Ademais, em pacientes com dor nas costas e em pernas, há estudos demonstrando que a diminuição da dor com o 10kHz HF-SCS mostrou-se superior ao produzido pelo P-SCS, confirmando a necessidade de difusão da implementação dessa terapêutica⁷⁶.

Ainda nesse sentido, de acordo com Petersen et al.⁷⁷, demonstrou-se estar em sincronia com as poucas literaturas, ao trazer o benefício da redução da dor neuropática com uso da frequência de 10kHz. Na oportunidade, foi atestada melhora das funções neurológicas no período de 12 meses⁷⁷.

Segundo Mekhail et al.⁷⁸, a principal distinção entre as frequências utilizadas na SCS está na maneira com que o impulso elétrico pode ser percebido. Portanto, no uso de 10kHz temos uma onda única de pulso uniforme com alta estimulação, demonstrada eficácia especial para tratamento de membros inferiores, contudo, permanece desconhecido este possível maior efeito local⁷⁸.

CONCLUSÃO

O uso de SCS em pacientes com CRPS, revistos em literatura, obtiveram maiores benefícios e economias quando comparados às diversas terapias conservadoras do CMM, com opioides e demais medicações de longo prazo, sendo considerado seguro e apropriado.

Seu uso para neuropatia ocasionada pela FBSS, levou à diminuição, a longo prazo, de escores da dor, e, além disso, levou ao aumento da capacidade funcional dos pacientes descritos na literatura, entretanto, deve-se selecioná-los criteriosamente em pré-operatório. Além disso, estudos de controle recentes demonstram alívio maior da dor quando a técnica empregada é a de estimulação por explosão em alta frequência (B-SCS), abrindo portas para investigação dos tipos de SCS e de sua eficácia.

No tratamento da APR, o uso de SCS é descrito e é considerado eficiente, com baixo risco de efeitos adversos, tendo melhoria efetiva da dor e de demais sintomas isquêmicos, já possuindo alto nível de evidência para sua abordagem.

No uso de SCS de baixa frequência e de SCS 10 kHz de alta frequência possuem evidências consideráveis de operatividade no tratamento da PDN, havendo baixíssimos riscos. Todavia, evidencia-se na literatura que o SCS de alta frequência aparenta ser mais vantajoso, devido principalmente à independência de parestesia, o que proporciona maior alívio.

No tratamento da CLLI, no uso de SCS, de acordo com a literatura, diminui consideravelmente a chance de amputação de MMII, além de reprimir a intensidade da dor em pacientes não indicados para revascularização direta de MMII e em pacientes refratários à terapia conservadora.

Segundo todos os relatos, 50 anos após seu início, o SCS emergiu de um período de estagnação e está rapidamente ganhando impulso em direção à diversificação e à difusão de seus benefícios. De fato, pode-se concluir que a estimulação medular é uma modalidade de eficácia cada vez maior em pacientes com dor crônica refratária a medicamentos, fisioterapia, psicoterapia, quiropraxia e outras intervenções processuais, devendo ser considerada em momentos clínicos precocemente.

REFERÊNCIAS

1. Willis WD Jr. The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. *Pain Headache*. 1985;8:1-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000410150>. PMID:2983301.
2. Garcia K, Wray JK, Kumar S. Spinal cord stimulation. In: Aboubakr S, Abu-Ghosh A, Acharya AB, et al., editors. *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Online.
3. Crawford LK, Caterina MJ. Functional anatomy of the sensory nervous system: updates from the neuroscience bench. *Toxicol Pathol*. 2020;48(1):174-89. <http://dx.doi.org/10.1177/0192623319869011>. PMID:31554486.
4. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*. 2013;109(1):5-12. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00457.2012>. PMID:23034364.
5. Devereaux MW. Anatomy and examination of the spine. *Neurol Clin*. 2007;25(2):331-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2007.02.003>. PMID:17445732.
6. Hord ED, Cohen SP, Cosgrove GR, et al. The predictive value of sympathetic block for the success of spinal cord stimulation.

- Neurosurgery. 2003;53(3):626-32. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000080061.26321.8D>. PMID:12943579.
7. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46(4):489-91. <http://dx.doi.org/10.1213/0000539-196707000-00025>. PMID:4952225.
8. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism[®]: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.150.3699.971>. PMID:5320816.
9. Caylor J, Reddy R, Yin S, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med*. 2019;5(1):12. <http://dx.doi.org/10.1186/s42234-019-0023-1>. PMID:31435499.
10. Nashold B, Somjen G, Friedman H. Paresthesias and EEG potentials evoked by stimulation of the dorsal funiculi in man. *Exp Neurol*. 1972;36(2):273-87. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90023-4](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(72)90023-4). PMID:5053355.
11. Saadé NE, Jundi AS, Jabbur SJ, Banna NR. Dorsal column input to inferior raphe centralis neurons. *Brain Res*. 1982;250(2):345-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90428-0](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(82)90428-0). PMID:7171992.
12. Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain*. 1997;73(1):87-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00077-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00077-8). PMID:9414060.
13. Behbehani MM, Fields HL. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res*. 1979;170(1):85-93. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90942-9](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(79)90942-9). PMID:223721.
14. Dong YF, Tang JS, Yuan B, Jia H. Morphine applied to the thalamic nucleus submedius produces a naloxone reversible antinociceptive effect in the rat. *Neurosci Lett*. 1999;271(1):17-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00506-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00506-6). PMID:10471203.
15. Melzack R, Wall PD. Acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation. *Acupunct Med*. 1986;3(1):8-10. <http://dx.doi.org/10.1136/aim.3.1.8>.
16. Fox EJ, Melzack R. Transcutaneous electrical stimulation and acupuncture: comparison of treatment for low-back pain. *Pain*. 1976;2(2):141-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(76\)90109-3](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(76)90109-3). PMID:141018.
17. Fox EJ, Melzack R, Villanueva R. Modes of action of various aspects of analgesia by stimulation. *Ann Anesthesiol Fr*. 1978;19(5):435-8. PMID:29540.
18. Li Y, Lefever MR, Muthu D, Bidlack JM, Bilsky EJ, Polt R. Opioid glycopeptide analgesics derived from endogenous enkephalins and endorphins. *Future Med Chem*. 2012;4(2):205-26. <http://dx.doi.org/10.4155/fmc.11.195>. PMID:22300099.
19. Vannemreddy P, Slavin KV. Spinal cord stimulation: current applications for treatment of chronic pain. *Anesth Essays Res*. 2011;5(1):20-7. <http://dx.doi.org/10.4103/0259-1162.84174>. PMID:25885295.
20. Williams KA, Gonzalez-Fernandez M, Hamzehzadeh S, et al. A multi-center analysis evaluating factors associated with spinal cord stimulation outcome in chronic pain patients. *Pain Med*. 2011;12(8):1142-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01184.x>. PMID:21749636.
21. Cruccu G, Simpson BA, Taylor RS. 56 EFNS guidelines on spinal cord stimulation for neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2007;11(S1):S22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.03.070>.
22. Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Smith HS, Hirsch JA. Analysis of growth of interventional techniques in managing chronic pain in the medicare population: a 10-year evaluation from 1997 to 2006. *Pain Physician*. 2009;12(1):9-34. <http://dx.doi.org/10.36076/ppj.2009/12/9>. PMID:19165296.
23. Guzzi G, Torre AD, Torre D, et al. Spinal cord stimulation in chronic low back pain syndrome: mechanisms of modulation, technical features and clinical application. *Healthcare*. 2022;10(10):1953. <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare10101953>. PMID:36292400.
24. Rigoard P, Roulaud M, Goudman L, et al. Comparison of spinal cord stimulation vs. dorsal root ganglion stimulation vs. association of both in patients with refractory chronic back and/or lower limb neuropathic pain: an international, prospective, randomized, double-blinded, crossover trial (BOOST-DRG study). *Medicina*. 2021;58(1):7. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina58010007>. PMID:35056316.
25. Miller JP, Eldabe S, Buchser E, Johanek LM, Guan Y, Linderoth B. Parameters of spinal cord stimulation and their role in electrical charge delivery: a review. *Neuromodulation*. 2016;19(4):373-84. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12438>. PMID:27150431.
26. Chakravarthy K, Kent AR, Raza A, Xing F, Kinf TM. Burst spinal cord stimulation: review of preclinical studies and comments on clinical outcomes. *Neuromodulation*. 2018;21(5):431-9. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12756>. PMID:29431275.
27. Chacron MJ, Longtin A, Maler L. To burst or not to burst? *J Comput Neurosci*. 2004;17(2):127-36. <http://dx.doi.org/10.1023/B:JCN.0000037677.58916.6b>. PMID:15306735.
28. Jahnsen H, Llinás R. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *J Physiol*. 1984;349(1):205-26. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015153>. PMID:6737292.
29. Ranck JB Jr. Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. Part I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Exp Neurol*. 1973;41(2):462-531. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(73\)90290-2](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(73)90290-2). PMID:4355646.
30. Fox SE, Ranck JB Jr. Localization and anatomical identification of theta and complex spike cells in dorsal hippocampal formation of rats. *Exp Neurol*. 1975;49(1):299-313. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(75\)90213-7](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(75)90213-7). PMID:1183529.
31. Lisman JE. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends Neurosci*. 1997;20(1):38-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10070-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10070-9). PMID:9004418.

32. Moens M, Mariën P, Brouns R, et al. Spinal cord stimulation modulates cerebral neurobiology: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroradiology*. 2013;55(8):1039-47. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-013-1200-7>. PMID:23665999.
33. Moens M, Sunaert S, Mariën P, et al. Spinal cord stimulation modulates cerebral function: an fMRI study. *Neuroradiology*. 2012;54(12):1399-407. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-012-1087-8>. PMID:22941431.
34. Groote S, Jaeger M, Van Schuerbeek P, et al. Functional magnetic resonance imaging: cerebral function alterations in subthreshold and suprathreshold spinal cord stimulation. *J Pain Res*. 2018;11:2517-26. <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S160890>. PMID:30425564.
35. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154(Suppl 1):S10-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.022>. PMID:23792284.
36. Youn Y, Smith H, Morris B, Argoff C, Pilitsis JG. The effect of high-frequency stimulation on sensory thresholds in chronic pain patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(5):355-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000438998>. PMID:26444968.
37. Linderoth B, Foreman RD. Conventional and novel spinal stimulation algorithms: hypothetical mechanisms of action and comments on outcomes. *Neuromodulation*. 2017;20(6):525-33. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12624>. PMID:28568898.
38. Shechter R, Yang F, Xu Q, et al. Conventional and kilohertz-frequency spinal cord stimulation produces intensity- and frequency-dependent inhibition of mechanical hypersensitivity in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology*. 2013;119(2):422-32. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829bd9e2>. PMID:23880991.
39. Yearwood TL, Hershey B, Bradley K, Lee D. Pulse width programming in spinal cord stimulation: a clinical study. *Pain Physician*. 2010;13(4):321-35. <http://dx.doi.org/10.36076/ppj.2010/13/321>. PMID:20648201.
40. Miller JP, Eldabe S, Buchser E, Johaneck LM, Guan Y, Linderoth B. Parameters of spinal cord stimulation and their role in electrical charge delivery: a review. *Neuromodulation*. 2016;19(4):373-84. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12438>. PMID:27150431.
41. Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis. *Neurosurgery*. 1995;37(6):1088-95. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199512000-00008>. PMID:8584149.
42. Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine*. 2005;30(1):152-60. <http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000149199.68381.fe>. PMID:15626996.
43. Kumar K, Toth C, Nath RK, Laing P. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain--some predictors of success. A 15-year experience. *Surg Neurol*. 1998;50(2):110-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(98\)00012-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(98)00012-3). PMID:9701116.
44. Van Buyten JP, Linderoth B. The failed back surgery syndrome: definition and therapeutic algorithms—an update. *Eur J Pain Suppl*. 2010;4(S4):273-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eujps.2010.09.006>.
45. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. 2005;56(1):98-107. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000144839.65524.E0>. PMID:15617591.
46. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2008;63(4):762-70. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000325731.46702.D9>. PMID:18981888.
47. von Knop MBH. Nachweis der wirksamkeit von rückenmarksnaher subsensory burst stimulation zur behandlung des failed back surgery syndroms [dissertation]. Düsseldorf: Heinrich Heine University Düsseldorf; 2017. Available from: <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=42575>. Accessed: 11/7/2022.
48. Barolat G, Massaro F, He J, Zeme S, Ketcik B. Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man. *J Neurosurg*. 1993;78(2):233-9. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1993.78.2.0233>. PMID:8421206.
49. Kumar K, North R, Taylor R, et al. Spinal cord stimulation vs. conventional medical management: a prospective, randomized, controlled, multicenter study of patients with failed back surgery syndrome (PROCESS study). *Neuromodulation*. 2005;8(4):213-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1403.2005.00027.x>. PMID:22151547.
50. Waszak PM, Modrić M, Paturej A, et al. Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome: review of clinical use, quality of life and cost-effectiveness. *Asian Spine J*. 2016;10(6):1195-204. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2016.10.6.1195>. PMID:27994797.
51. Schwarm FP, Nagl J, Wilhelm I, et al. Does diabetic polyneuropathy influence patients' outcome after Spinal Cord Stimulation (SCS) for chronic leg pain in Failed Back Surgery Syndrome (FBSS)? *Brain Spine*. 2022;2:101592. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bas.2022.101592>.
52. Taylor RS, Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9(1):13. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-9-13>. PMID:19320999.
53. Eliasson T, Augustinsson LE, Mannheimer C. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris--presentation of current studies, indications and clinical experience. *Pain*. 1996;65(2):169-79. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00238-3](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(95)00238-3). PMID:8826504.
54. Ashurkov AV, Levin EA, Murtazin VI, et al. Spinal cord stimulation in treatment of patients with critical lower limb ischemia. *Circ Pathol Card Surg*. 2017;21(2):29-42. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-29-42>.
55. Klinkova AS, Ashurkov AV, Kamenskaya OV, et al. Spinal cord stimulation and peripheral perfusion in patients with critical lower limb ischemia. *Region Blood Circ Microcirc*. 2018;17(3):107-14. <http://dx.doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-107-114>.

56. Korotkikh AV, Andreev NI, Pchelina IV. Lower Limb arterial diseases among residents of Khabarovsk region according to angiography behind. *Far East Med J.* 2017;2:36-9. In Russian.
57. Dountz PV, Pak OI, Elitskiy AS, Gorbarenko RS. Applying chronic epidural stimulation of spinal cord. *Pa Med J.* 2012;3:88-91. In Russian.
58. Yarikov AV, Leonov VA, Shpagin MV, et al. Sympathectomy and neuromodulation in the treatment of critical lower limb ischemia. *Russ Sklifosovsky J Emerg Med Care.* 2022;11(1):158-67. <http://dx.doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-1-158-167>.
59. Amann W, Berg P, Gersbach P, Gamain J, Raphael JH, Ubbink DT. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(3):280-6. <http://dx.doi.org/10.1053/ejvs.2002.1876>. PMID:14509891.
60. Tshomba Y, Psacharopulo D, Frezza S, Marone EM, Astore D, Chiesa R. Predictors of improved quality of life and claudication in patients undergoing spinal cord stimulation for critical lower limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(3):628-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2013.06.020>. PMID:24342447.
61. Isagulyan ED, Slavin KV, Tomskey AA, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of chronic pain. *J Neuro Psychiat SS Korsakova.* 2020;120(8):160-6. In Russian. <http://dx.doi.org/10.17116/jnevro2020120081160>.
62. Chung OY, Bruehl SP. Complex regional pain syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5(6):499-511. <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-996-0018-6>. PMID:14516527.
63. Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res.* 2002;12(3):150-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-002-0022-1>. PMID:12269546.
64. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain.* 2006;120(3):235-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.036>. PMID:16427737.
65. Oki G, Wada T, Iba K, et al. Metallothionein deficiency in the injured peripheral nerves of complex regional pain syndrome as revealed by proteomics. *Pain.* 2012;153(3):532-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.11.008>. PMID:22249007.
66. Chung OY, Bruehl SP. Complex regional pain syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5(6):499-511. <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-996-0018-6>. PMID:14516527.
67. Taylor RS, Van Buyten J-P, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur J Pain.* 2006;10(2):91-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.02.004>. PMID:16310712.
68. Rolim LC, Thyssen PJ, Flumignan RLG, Andrade DC, Dib SA. Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2022. <http://dx.doi.org/10.29327/557753.2022-14>.
69. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med.* 2000;343(9):618-24. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200008313430904>. PMID:10965008.
70. Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, et al. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation.* 2018;21(1):56-66. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12698>. PMID:28961366.
71. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, et al. Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation: results of the PROCO randomized controlled trial. *Neuromodulation.* 2018;21(1):67-76. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12746>. PMID:29220121.
72. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(11):3016-24. <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0684>. PMID:25216508.
73. Van Beek M, Geurts JW, Slangen R, et al. Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41(1):32-8. <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0983>. PMID:29109298.
74. North RB, Ewend MG, Lawton MT, Piantadosi S. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: superiority of "multichannel" devices. *Pain.* 1991;44(2):119-30. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90125-H](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(91)90125-H). PMID:2052378.
75. Asimakidou E, Matis GK. Spinal cord stimulation in the treatment of peripheral vascular disease: a systematic review— revival of a promising therapeutic option? *Br J Neurosurg.* 2022;36(5):555-63. PMID:33703962.
76. Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2015;123(4):851-60. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000774>. PMID:26218762.
77. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al. Durability of high-frequency 10-kHz spinal cord stimulation for patients with painful diabetic neuropathy refractory to conventional treatments: 12-month results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2022;45(1):e3-6. <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-1813>. PMID:34844993.
78. Mekhail NA, Argoff CE, Taylor RS, et al. High-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of painful diabetic neuropathy: design of a multicenter, randomized controlled trial (SENZA-PDN). *Trials.* 2020;21(1):87. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-019-4007-y>. PMID:31941531.

CORRESPONDING AUTHOR

Bárbara Rayne Santos de Alencar

Medical student

Maurício de Nassau University Center - Uninassau.

Recife, Pernambuco, Brazil.

E-mail: brsalencartrader@gmail.com

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose



LANÇAMENTO 2023




**PRÓXIMO LIVRO DAS
LIGAS ACADÊMICAS DE NEUROCIURURGIA DA ABNc**

Benefits of Vagus Nerve Stimulation in Patients with Traumatic Brain Injury and Reduced Cognitive Status: a systematic literature review

Benefícios da Estimulação do Nervo Vago em Pacientes com Lesão Cerebral Traumática e Redução do Estado Cognitivo: uma revisão sistemática da literatura

Bernardo Malheiros Tessari¹ 

Victória Carolinne Alves Luiz¹ 

Ledismar José da Silva² 

ABSTRACT

Vagus nerve stimulation (VNS) consists in stimulating this nerve to treat epilepsy. Currently, due to the high number of patients with traumatic brain injury, VNS has been studied as an option for their treatment, especially in those individuals with reduced cognitive status. In the present work, a systematic review of the scientific literature was conducted using the PRISMA protocol, aiming to evaluate the use of VNS in clinical and preclinical models of brain injury with cognitive impairment. In total, 16 articles were included that studied VNS in post-trauma animal and human models. Despite the limitations of human studies, the use of VNS and its variations has promising results for the recovery and treatment of patients with reduced post-trauma cognitive status.

Keywords: Vagus nerve stimulation; Traumatic brain injuries; Minimally conscious state; Neurosurgery

RESUMO

A estimulação do nervo vago (VNS) consiste em estimular este nervo para tratamento da epilepsia. Atualmente, em decorrência do elevado número de pacientes com trauma cranioencefálico, a VNS tem sido estudada como uma opção para seu tratamento, principalmente naqueles indivíduos com diminuição do estado cognitivo. No presente trabalho, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura científica utilizando o protocolo PRISMA, com o objetivo de avaliar o uso da VNS em modelos clínicos e pré-clínicos de lesão cerebral com alteração cognitiva. Foram incluídos 16 artigos, que estudaram a VNS em modelos animais e humanos pós-traumatismo. Embora existam limitações nos estudos realizados com humanos, o uso da VNS e suas variações apresenta resultados promissores para a recuperação e o tratamento de pacientes com redução do estado cognitivo pós-traumatismo.

Palavras-chave: Estimulação do nervo vago; Lesões encefálicas traumáticas; Estado minimamente consciente; Neurocirurgia

¹Medicine student, School of Medicine, Pontifical Catholic University of Goiás – PUC-Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

²MD, MSc, Neurosurgeon, School of Medicine, Pontifical Catholic University of Goiás – PUC-Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

Received Jan 28, 2023

Accepted Feb 20, 2023

INTRODUCTION

Vagus nerve stimulation (VNS) consists in the electrical stimulation of the left vagus nerve, at the height of the neck, for the treatment of refractory epilepsy. This type of treatment has been used since 1880 to reduce the frequency and duration of seizures. However, it was not until 1980 that a specific device was first implanted in humans. In Brazil, VNS is the only neuromodulation procedure currently approved for the treatment of epilepsy¹.

In this type of therapy, a pulse generator is surgically implanted close to the clavicle or the left armpit, through a small incision, and two electrodes are implanted in the neck and connected to the pulse generator. After the implantation of this system, the device is programmed to regularly provide impulses and electrical stimuli that reduce the frequency and intensity of epileptic seizures. Whenever the patients are aware of an imminent seizure, they can swipe a magnet over the pulse generator area to send an extra burst of stimulation to the brain^{2,3}.

The recommendations for this therapy were limited to patients with refractory epilepsy, those who have not improved with the use of anticonvulsant drugs, individuals with indication for invasive evaluation, and patients with idiopathic generalized epilepsy or progressive epilepsy who fulfill certain prerequisites¹. Nonetheless, more recently, promising research has pointed to the use of VNS for the treatment of focal epilepsy and other types of seizures^{1,4}, as well as for the treatment of depression, since an improvement in the mood has been observed in patients who undergo VNS, even if this therapy is not an effective treatment of seizures².

Therefore, neuromodulation is a therapeutic technique that involves energy transfer to the nervous system to excite, inhibit, or otherwise modify neural activity, making it an accepted treatment method for a variety of neurological and psychiatric diseases already mentioned. Recently, several forms of neuromodulation have been investigated as treatments for traumatic brain injury (TBI), including VNS⁵.

In patients presenting with TBI, the neurological results are heterogeneous, and in severe cases, morbidity and mortality may be high⁶. Thus, it is necessary to mitigate this unfavorable epidemiological scenario by urgently guaranteeing that these patients have access to fast-acting therapeutic resources, so that

their motor and cognitive functions can be restored after TBI in order to reduce the high morbidity of this neurological condition⁷.

Preclinical studies have already shown that VNS is a promising technique to improve motor and cognitive outcomes, as well as to reduce secondary neuronal damage⁸. Furthermore, it ensures a faster and safer recovery through dose titration, reversibility, and by targeting only the route of interest to avoid iatrogenic effects in patients⁵.

Therefore, this systematic literature review aimed to verify the effects of VNS in clinical and preclinical models of TBI with cognitive impairment. To achieve this goal, the following specific objectives were established: to point out the evolution in the use of VNS; to describe the indications of VNS and its physiology; to point out the possible mechanisms by which VNS acts in the recovery of patients with TBI; and to evaluate the use of VSN in patients with reduced consciousness.

METHODS

This is a systematic literature review prepared in accordance with the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁹. This protocol provides syntheses of the state of knowledge related to the topic searched and, therefore, can help to analyze VNS applied to patients presenting with TBI and its consequences. We aimed to answer the following question: Are there benefits in the use of VNS for the cognitive recovery of patients after traumatic brain injury?

The databases used for the current review were: PubMed, Virtual Health Library (BVS), Periodicals of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), and Cochrane Library. To search for the articles, the descriptors and Boolean operator (Vagus Nerve Stimulation) AND (Traumatic Brain Injury) were applied.

The inclusion criteria were original articles, literature reviews with meta-analyses, and clinical and preclinical trials; articles published within 2011 and 2021; studies carried out in humans or animals; and articles written in English, Portuguese, or Spanish. The exclusion criteria were: secondary studies (narrative reviews, letters, editorials, and papers published in conference proceedings), publications not encompassing the methodology evaluated by the review, and duplicate articles.

RESULTS

Following the PRISMA protocol, a total of 106 articles were initially selected and 53 were screened. Of these, 16 were

included in the present review, all of them published in international journals (Figure 1, Table 1). Most articles correspond to experimental studies (62.5%), among which, 80% were carried out in animal models and 20% were performed in human models.

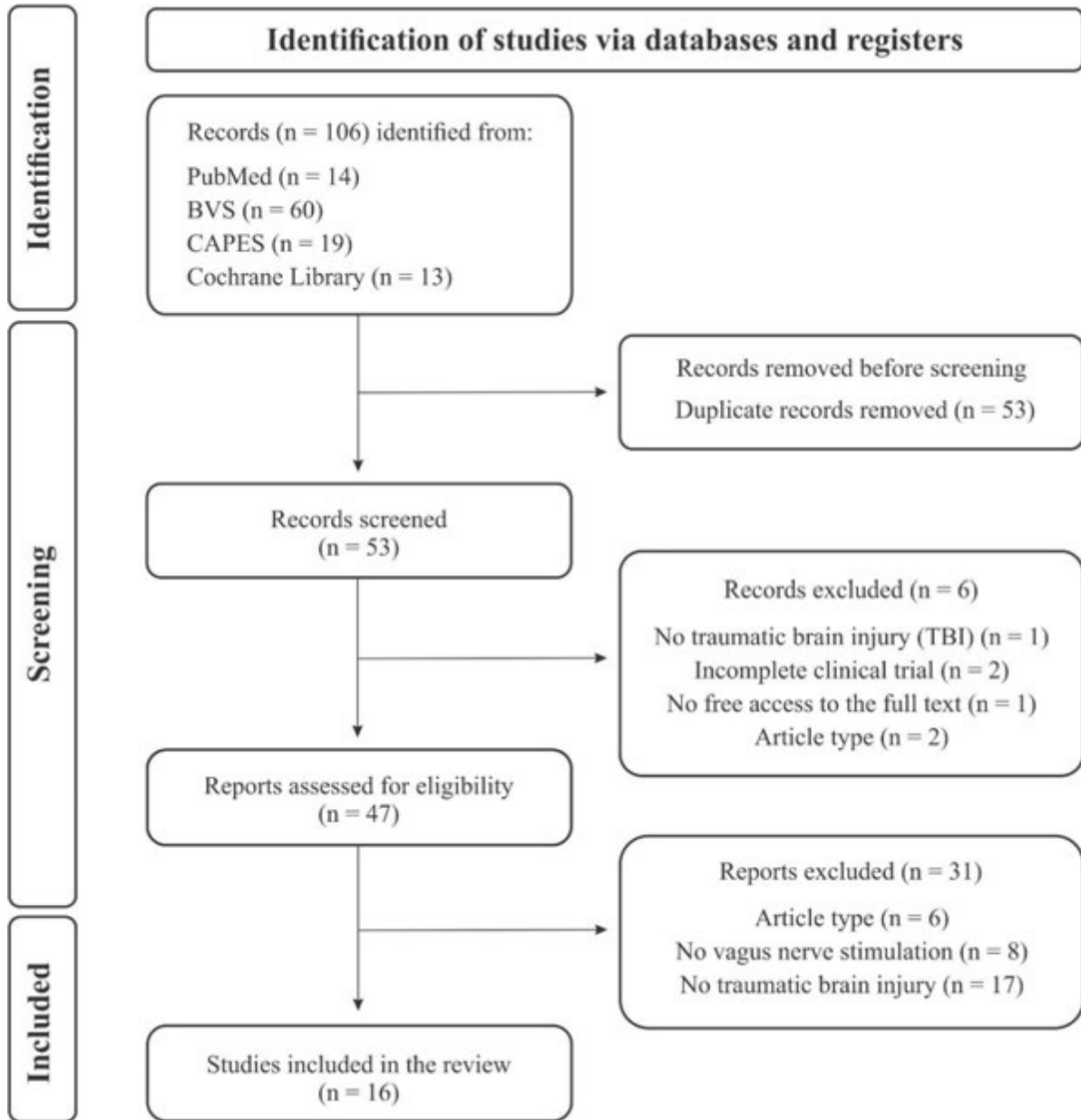


Figure 1. Flow diagram of the study design according to the protocol of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁹. Abbreviations: BVS, Virtual Health Library; CAPES, Periodicals of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel.

Table 1. Articles selected in this systematic literature review.

Study design	Sample	Relevant findings	Reference
Experimental study in mice	Five groups of male mice, with no previous TBI; induction of TBI in the laboratory.	Alterations in serum and tissue ghrelin levels, a hormone that influences vagus nerve activity, were induced by VNS. The exogenous administration of ghrelin activates the central nervous system and the vagus nerve and decreases the release of inflammatory cytokines.	Bansal et al. ¹⁰
Retrospective study	7383 registries, 637 postoperative visits in 317 humans presenting with PTE compared with 3666 visits in 1763 humans not presenting with PTE after severe TBI.	Decrease in frequency and intensity of seizures in patients with PTE after VNS.	Englot et al. ¹¹
Literature review	4 articles on animal models of TBI included, from 1966 to 2010.	New hypotheses are presented on how VNS can improve functional recovery in animals presenting with TBI.	Kumaria and Tolia ¹²
Experimental study in mice	6 male and 6 female mice, with no previous TBI, sorted out into 3 groups of 4 mice each; induction of TBI in the laboratory.	After VNS, decreases in degeneration of neurons and neocortex, in the permeability of BBB caused by TBI, and in the expression of aquaporin-4, responsible for post-TBI brain edema, were observed.	Lopez et al. ¹³
Clinical trial	12 human patients with severe TBI.	Novel hypotheses are presented on how VNS can improve functional recovery in patients presenting with TBI.	Shi et al. ⁷
Experimental study in rabbits	28 rabbits with no previous TBI; induction of TBI in the laboratory.	After VNS, possible reduction in the extent of nerve cell damage after TBI via cholinergic anti-inflammatory pathways.	Yu et al. ⁸
Experimental study in rats	120 adult male and female rats with no previous TBI; induction of TBI in the laboratory.	The release of the neurotransmitter Orexin-A and its receptor Orexin-1 was positively expressed in post-TBI rats treated with VNS.	Feng et al. ¹⁴
Literature review	Articles including rats with no previous TBI; induction of TBI in the laboratory.	This literature review demonstrates the effectiveness of VNS coupled with rehabilitation training for motor and cognitive recovery in an animal model of TBI.	Hays ¹⁵
Literature review	6 articles on preclinical models of TBI in animals and humans included.	Literature review on the use of VNS that explains the possible mechanisms of action in cases of TBI.	Neren et al. ⁵
Experimental study in rats and mice	Male rats and mice with no previous TBI; induction of TBI in the laboratory.	A significant increase was found in the signaling of the nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ after VNS, leading to a decrease in BBB permeability.	Dash et al. ¹⁶
Experimental study in rats	120 adult male and female rats with no previous TBI sorted out into 4 groups of 30 rats each; induction of TBI in the laboratory.	The wakefulness promoter system in rats in induced coma was stimulated after VNS through the expression of Orexin-A and its receptor Orexin-1.	Feng and Dong ¹⁷
Experimental study in rats	181 adult female rats with no previous TBI; induction of TBI in the laboratory.	Closed-loop VNS promoted improvement in motor skill recovery in rats after induced cervical spinal cord injury.	Ganzer et al. ¹⁷

Abbreviations: BBB: blood-brain barrier; PTE: posttraumatic epilepsy; TBI: traumatic brain injury; VNS: vagus nerve stimulation.

Table 1. Continued...

Study design	Sample	Relevant findings	Reference
Retrospective study	89 human patients comatose for more than 6 h or presenting with increasing loss of consciousness after TBI, with signs of central nervous system involvement, changes in vital signs, and Glasgow Coma Scale ≤ 8 .	A positive association was found between the decrease in PTE and the use of auricular electroacupuncture.	Shen and Jiang ¹⁸
Experimental study in humans	5 humans presenting with severe TBI.	An improvement in 3 out of the 5 patients presenting with severe TBI admitted to specialized centers was observed after VNS, since they progressed from wakefulness to the minimally conscious state during the neurostimulation period.	Hakon et al. ¹⁹
Experimental study in adult rats	90 adult male rats with no previous TBI, sorted out into 3 groups of 30 rats each; induction of TBI in the laboratory.	After VNS, significant decreases in brain edema and cell necrosis were found in rats with induced TBI, together with a decrease in post-inflammatory cytokines.	Tang et al. ²⁰
Literature review	Articles on animals and humans included.	After VNS, an enhancement of the effect of motor rehabilitation training on functional motor recovery was observed.	Keute and Gharabaghi ²¹

Abbreviations: BBB: blood-brain barrier; PTE: posttraumatic epilepsy; TBI: traumatic brain injury; VNS: vagus nerve stimulation.

DISCUSSION

In all the articles selected and analyzed, VNS was justified as a viable option for the treatment of posttraumatic patients. Based on this, it is of paramount importance to address the physiology of the vagus nerve, as well as its role in the human body. The vagus nerve is known to be the tenth pair of cranial nerves and has a dual function, afferent and efferent, in the viscera. The organs innervated by it are comprehensive and encompass from the heart, lungs, and gastrointestinal tract to the pharyngeal and laryngeal muscles, providing these sites of action with parasympathetic innervation. Anatomically, the vagus nerve has its visceral efferent portion originating in the dorsal motor nucleus and its visceral afferent portion passes through the solitary tract in the brain to the thalamus, amygdala, and forebrain, projecting to several other cortical areas. The multiple regions of action of this nerve make it play roles in many visceral reflexes such as cough, emesis, baroreception, and even in conjunction with other structures such as the hypothalamus in the kinetics of pressure-dependent reactions and in the body control of volumetric homeostasis⁷.

The technique used in VNS for posttraumatic patients is the same employed for the treatment of epilepsy. It is based on

the surgical placement of electrodes, typically on the left side, on the cervical branch of the vagus nerve, coupled to a device that delivers electrical stimuli at several frequencies²². Among the adverse effects reported, the risks inherent in the surgical procedure, bradycardia, cough, shortness of breath, and voice changes stand out²². Because of them, some new techniques of vagus nerve stimulation have been studied as options to the invasive surgical procedure.

A noninvasive transcutaneous VNS (tVNS) has been proposed for the treatment of patients with persistent impairment of consciousness after severe TBI as an alternative to the traditional VNS, in which the superficial auricular branch of the vagus nerve is stimulated. On the one hand, in addition to eliminating the need for the surgical implantation of an electrode and posing lower cardiac risks compared to the traditional VNS, this noninvasive therapy can be easily interrupted and the electrode can be removed in cases of patient inadequacy. On the other hand, greater patient participation and care are needed throughout the day, given that the most common adverse effect is skin irritation at the stimulation site¹⁹.

Moreover, VNS through auricular electroacupuncture of the peripheral branch of the vagus nerve has also been proven to be

an effective, inexpensive option that brings significant clinical improvement for the treatment of posttraumatic epilepsy (PTE). Nonetheless, it has not been studied for the recovery from a post-TBI comatose state yet¹⁸.

In addition to the studies that have already demonstrated the widespread use of VNS in patients presenting with refractory epilepsy, the unanimity of the articles analyzed in the present literature review stated that VNS is a viable technique for the treatment of posttraumatic patients, with relatively few adverse effects¹². Among the different mechanisms of stimulation action of the vagus nerve in the body, whether it is animal or human, the most important are below.

Increase in the neurotransmitter Orexin-A release and in its receptor Orexin-1 (OX1R) expression

Orexin-A is a polypeptide hormone produced in the hypothalamus, directly related to the sleep/wake cycle, eating behavior, and energetic and neuroendocrine activities. Its receptor, OX1R, is expressed mainly in the frontal cortex and locus ceruleus, important sites responsible for maintaining wakefulness, consciousness, and cognition. Orexin-A is produced in 95% of the cases of TBI for at least 2 months. Although few studies have been conducted to address the relationship between the release of this neurotransmitter and TBI, evidence suggests it. In a study carried out in an animal model, Orexin-A and OX1R were positively expressed 24 h after TBI, probably due to the physiological response to stress as a form of neural protection. After VNS, significant increases in both Orexin-A and OX1R were registered in the prefrontal cortex of the animals, and the recovery of wakefulness was at least partially due to this mechanism¹⁴. After performing VNS in rats presenting with induced TBI, the levels of Orexin-A and OX1R in the stimulated tissue increased, especially in the prefrontal cortex and the locus ceruleus; consequently, the wakefulness promoting system was stimulated. A decrease in cerebral edema and in blood-brain barrier (BBB) permeability and damage, as well as an increase in neural plasticity and in anti-inflammatory effects of VNS in these animals were highlighted²³.

Increase in splenic cholinergic nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ (nAChRa7) signaling

It is known that one of the most serious mechanisms of loss of consciousness after TBI is the release of inflammatory cytokines and a consequent increase in BBB permeability. In a study performed in mice, the decrease in post-TBI nAChRa7 levels

exacerbated brain inflammation and increased BBB permeability. After VNS, the expression of nAChRa7 increased, leading to the improvement in immune-mediated peripheral inflammation and reduction in BBB permeability¹⁶.

Decrease in pro-inflammatory cytokine levels

It has been established that VNS effectively reduces the release of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6 caused by tissue injury^{8,10,13}. The improvement in cerebral edema and the maintenance and stimulation of the production of interleukin-10, an anti-inflammatory cytokine, has also been proposed⁸.

Decrease in BBB permeability

The damage caused to the BBB after TBI has not yet been fully understood. However, it has been recognized that because of the tissue damage, both BBB permeability and the release of pro-inflammatory cytokines increase. These two processes lead to the accumulation of inflammatory molecules and fluid in the brain, increasing intracranial hypertension and inflammation and thus prolonging brain damage. All these alterations are attenuated with the use of VNS¹³.

Activation of mechanisms mediated by ghrelin

Ghrelin is a hormone that influences vagus nerve activity. The exogenous administration of ghrelin activates the central nervous system and the vagus nerve, decreasing the release of post-TBI pro-inflammatory cytokines. Low serum levels of tumor necrosis factor- α and high serum levels of ghrelin are closely related to post-TBI survival. The use of VNS increases serum and tissue levels of ghrelin and inhibits ghrelin receptor¹⁰.

Increase in neural plasticity

The therapies that currently exist for posttraumatic recovery aim to reverse the changes in the brain circuit caused after TBI. Nevertheless, they do not help recover neural plasticity, and consequently the patients do not achieve complete recovery and have to live with chronic sequelae. Thus, VNS emerges as a neural recovery therapy by activating nuclei, such as the cholinergic basal forebrain and the noradrenergic locus ceruleus, related to plasticity. In addition, VNS is associated with the reorganization of the primary auditory cortex and the motor cortex, as well as with improved memory retention^{15,21}. It has also been proposed that VNS should be associated with other types of rehabilitation

therapy to achieve even more promising results in patients' cognitive, motor, and sensory recovery^{15,21}.

Decrease in nuclear transcription factor κ B (NF- κ B) levels

The pro-inflammatory protein NF- κ B is activated by the oxidative stress caused by TBI. The increase in NF- κ B levels after TBI has been significantly reversed after performing VNS, inasmuch as this type of neuromodulation regulates NF- κ B signaling and the oxidative stress as a whole. Decreases in pro-inflammatory cytokine release, cerebral edema, and necrosis of the injured tissue have also been confirmed after VNS²⁰.

In various studies, mice, rats, and rabbits with induced controlled TBI have undergone VNS and numerous parameters have been analyzed. Given the full range of means for the use of VNS in several neurological disorders, in a preclinical trial carried out with rats, VNS paired with physical rehabilitation was proposed to improve functional recovery after TBI. Thus, rats were trained to pull on a handle and get a food reward. After that, they were implanted with a controlled-cortical impact in the forelimb area of the motor cortex, opposite the trained forelimb, and randomized into two treatment groups: 1. a group underwent VNS paired with rehabilitative therapy; 2. a group received only rehabilitative therapy. In conclusion, the animals in the former group had significant increase in the recovery of forelimb strength and success rate pulling on the handle, while the latter showed no significant improvement²⁴.

It has also been shown that VNS is not restricted to functional motor recovery in patients with TBI. In another preclinical trial, three groups of rats received training to execute an automated reach-and-grasp task in order to measure their volitional forelimb strength. After learning the task, spinal cord injury was induced and two groups were implanted with closed-loop VNS. Coupling closed-loop VNS to rehabilitation after inducing unilateral or bilateral cervical spinal cord injury resulted in significant recovery of the forelimb function in comparison with rehabilitation alone¹⁷.

In addition to the evaluation of intrinsic post-TBI rehabilitation criteria, all the clinical and preclinical trials selected in this literature review addressed the effectiveness of VNS in cases of TBI-induced neuroinflammation, and found decrease in the inherent aggravations of the pathological course of this condition. Thus, an important secondary constituent of the pathophysiology of TBI is the increased BBB permeability, which promotes greater

brain damage through the inflammatory infiltrate of inflammatory cells and the uncontrolled extravasation of fluid into the injured brain tissue. In opposition to this problem, in a study with mice, VNS was able to alleviate the post-TBI lesion, promoting a decrease in vacuolization, establishing the protection of the hippocampus in histological findings, and exhibiting a "down regulation" effect of the bidirectional water single channel protein found in astrocytes, known as perivascular aquaporin 4, which is increased after TBI during the process of vasogenic cerebral edema, induced by tissue injury and neuroinflammation, suggesting an additional neuroprotective action of this neuromodulation procedure¹³.

Furthermore, during the search for a description of the vagal anti-inflammatory action by means of post-TBI stimulation, the indirect stimulus of nAChR α 7 was hypothesized to cause a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines. In an American study, this mechanism was proven through the use of agonists of nAChR α 7, providing post-TBI anti-inflammatory neuroprotection by decreasing BBB permeability¹⁶.

Additionally, studies focusing on the rehabilitation therapy for TBI have pointed to interesting outcomes of the stimulation of neural sites other than the vagus nerve. An animal model simulating TBI by means of median nerve stimulation showed an arousal rate of comatose conditions of over 70%, so that among the components of this group, 28% did not present motor deficits and responded to pain stimuli¹⁴. These data support the use of neuronal electrical stimulation methods in the recovery of TBI-induced coma in preclinical models.

In human studies, VNS has been used to treat PTE^{11,18} and post-TBI patients¹⁹. Auricular electroacupuncture to stimulate the vagus nerve¹⁸ and traditional VNS¹¹ substantially reduce the frequency and intensity of post-traumatic epileptic seizures.

Some problems have prevented the study of classical VNS in humans such as the ethical aspects, the high-cost, and also the fact that this is an invasive technique. An option is the use of tVNS, as already stated. The results obtained with the use of tVNS in a study including five humans in Denmark led to the conclusion that it is a safe and viable therapy for severe post-TBI patients. A significant improvement was registered in the state of consciousness of these experimental patients with little or no side effects. In addition, the study also reinforced the effectiveness of tVNS in the treatment of PTE¹⁹.

It has also been shown that VNS can modify corticospinal nerve excitation in humans and has revealed promising results in patients after stroke, whether classic VNS or tVNS are employed²¹. Although human studies are limited and do not explore all stimulation intensities and regimens made possible by VNS, a positive trend towards more targeted and long-lasting studies that assess long-term and permanent effects has been reported¹⁹.

Finally, some studies have addressed VNS for the treatment of post-traumatic complications, including PTE, a common condition in patients who have suffered TBI, especially those with a penetrating character. Due to its drug resistant nature and the difficult location and delimitation of epileptogenic zones for resection, PTE greatly interferes in the quality of life of patients presenting with TBI. In these cases, VNS was a useful resource to reduce the frequency of seizures by at least 50% in 78% of the patients with PTE followed in a prospective study, as well as to improve their quality of life¹¹. Additionally, the intervention in PTE framework, using tVNS through the auricular branch of the vagus nerve, has displayed total clinical efficacy, resulting in a significant number of patients without seizures. These outcomes suggest that tVNS is a minimally invasive technique with fewer side effects and lower costs than the classic VNS¹⁹.

CONCLUSION

It is widely known that TBI is an important public health problem that can often provoke reduced cognitive status. Therefore, VNS emerges as an option for the treatment of patients presenting with TBI. After a thorough analysis of the articles selected in this systematic literature review, we conclude that preclinical studies in animals and clinical studies already started in humans show promising results pointing to the recovery of cognitive and motor status in patients affected by severe TBI. Despite the limitations inherent in some studies already carried out with humans, the use of VNS for the treatment of patients presenting with TBI as well as other neurological and psychiatric diseases, such as PTE and stroke, and the new less invasive modalities of VNS, corroborate the theory that, if studies on the use of VNS including humans affected by reduced cognitive status are expanded, the results may be promising.

REFERENCES

- Oliveira TVHF, Francisco NA, Demartini Z Jr, Stebel SL. The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(9):657-66. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20170113>. PMID:28977147.
- Braga RJ, Petrides G. Somatic therapies for treatment-resistant psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 2007;29(Suppl. 2):S77-84. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462007000600007>. PMID:18157436.
- Associação Brasileira de Epilepsia. Estimulador do nervo vago. São Paulo: ABE; 2017. Available from: <https://epilepsiabrasil.org.br/estimulador-do-nervo-vago-vns/>. Accessed: 9/10/2021.
- Terra VC, Amorim R, Silvado C, et al. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(11):902-6. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130116>. PMID:24394879.
- Neren D, Johnson MD, Legon W, Bachour SP, Ling G, Divani AA. Vagus nerve stimulation and other neuromodulation methods for treatment of traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):308-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-015-0203-0>. PMID:26399249.
- Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(6):544-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00001199-200611000-00009>. PMID:17122685.
- Shi C, Flanagan SR, Samadani U. Vagus nerve stimulation to augment recovery from severe traumatic brain injury impeding consciousness: a prospective pilot clinical trial. *Neurol Res*. 2013;35(3):263-76. <http://dx.doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000167>. PMID:23485054.
- Yu Y, Zhou L, Lin J, Lin J, Kui G, Zhang J. Neuroprotective effects of vagus nerve stimulation on traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2014;9(17):1585-91. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.141783>. PMID:25368644.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(71):n71. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>. PMID:33782057.
- Bansal V, Ryu SY, Lopez N, et al. Vagal stimulation modulates inflammation through a ghrelin mediated mechanism in traumatic brain injury. *Inflammation*. 2012;35(1):214-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-011-9307-7>. PMID:21360048.
- Englot DJ, Rolston JD, Wang DD, Hassnain KH, Gordon CM, Chang EF. Efficacy of vagus nerve stimulation in posttraumatic versus nontraumatic epilepsy. *J Neurosurg*. 2012;117(5):970-7. <http://dx.doi.org/10.3171/2012.8.JNS122>. PMID:22978542.
- Kumaria A, Toliias CM. Is there a role for vagus nerve stimulation therapy as a treatment of traumatic brain injury? *Br J Neurosurg*. 2012;26(3):316-20. <http://dx.doi.org/10.3109/02688697.2012.663517>. PMID:22404761.

13. Lopez NE, Krzyzaniak MJ, Costantini TW, et al. Vagal nerve stimulation decreases blood-brain barrier disruption after traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(6):1562-6. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3182569875>. PMID:22695423.
14. Feng Z, Zhong YJ, Wang L, Wei TQ. Resuscitation therapy for traumatic brain injury-induced coma in rats: mechanisms of median nerve electrical stimulation. *Neural Regen Res.* 2015;10(4):594-8. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.155433>. PMID:26170820.
15. Hays SA. Enhancing rehabilitative therapies with vagus nerve stimulation. *Neurotherapeutics.* 2016;13(2):382-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0417-z>. PMID:26671658.
16. Dash PK, Zhao J, Kobori N, et al. Activation of alpha 7 cholinergic nicotinic receptors reduce blood-brain barrier permeability following experimental traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2016;36(9):2809-18. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3197-15.2016>. PMID:26937017.
17. Ganzer PD, Darrow MJ, Meyers EC, et al. Closed-loop neuromodulation restores network connectivity and motor control after spinal cord injury. *eLife.* 2018;7:e32058. <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.32058>. PMID:29533186.
18. Shen CC, Jiang JF. Auricular electroacupuncture for late posttraumatic epilepsy after severe brain injury: a retrospective study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:5798912. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5798912>. PMID:31737082.
19. Hakon J, Moghiseh M, Poulsen I, Øland CML, Hansen CP, Sabers A. Transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with severe traumatic brain injury: a feasibility trial. *Neuromodulation.* 2020;23(6):859-64. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.13148>. PMID:32227429.
20. Tang Y, Dong X, Chen G, et al. Vagus nerve stimulation attenuates early traumatic brain injury by regulating the NF-κB/NLRP3 signaling pathway. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(9):831-43. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968320948065>. PMID:32772884.
21. Keute M, Gharabaghi A. Brain plasticity and vagus nerve stimulation. *Auton Neurosci.* 2021;236:102876. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102876>. PMID:34537681.
22. Noller CM, Levine YA, Urakov TM, Aronson JP, Nash MS. Vagus nerve stimulation in rodent models: an overview of technical considerations. *Front Neurosci.* 2019;13:911. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00911>. PMID:31551679.
23. Feng Z, Dong X. Wake-promoting effects of vagus nerve stimulation after traumatic brain injury: upregulation of orexin-A and orexin receptor type 1 expression in the prefrontal cortex. *Neural Regen Res.* 2018;13(2):244-51. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.226395>. PMID:29557373.
24. Pruitt DT, Schmid AN, Kim LJ, et al. Vagus nerve stimulation delivered with motor training enhances recovery of function after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2016;33(9):871-9. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2015.3972>. PMID:26058501.

CORRESPONDING AUTHOR

Ledismar José da Silva, MD, MSc
Neurosurgeon
Pontifical Catholic University of Goiás – PUC-Goiás
School of Medicine
Goiânia, Goiás, Brazil
E-mail: ledismarsilva@gmail.com


Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose

3D Printing in Neurosurgical Oncology: a systematic review

Impressão 3D em Neurocirurgia Oncológica: uma revisão sistemática

Enzo Oku Martinazzo¹ 

Felipe Montesano Fazonato¹ 

Francisco Lorenzo Frazon Carbonar¹ 

Júlia Maria Rodrigues da Rocha¹ 

Lorena Maria Dering² 

André Giacomelli Leal³ 

ABSTRACT

Additive manufacturing (AM) or 3D printing consists of a technology capable of producing elaborate objects, being a quick method of developing prototypes or products. Specifically, in Oncologic Neurosurgery, AM is useful in training and improving surgical techniques, as in understanding the tumor and its relationships with adjacent structures. However, despite recent advances, the applicability and use of 3D printing in this specialty are still not well established. Thus, this study aims to review and analyze the main applications of this technology in Oncology Neurosurgery. For this, a systematic review was carried out using the appropriate terms in the PubMed and SciELO databases from July to December 2021. The articles were classified according to their applicability in Education and Simulation and/or Surgical Planning. Positive results were found in both aspects, with benefits for patients and the surgical team. In this sense, AM has been shown to promote an experience before surgery, helping to predict the risk of resection, in addition to significantly improving the understanding of the condition and the procedure. It is concluded that more studies addressing the use of this technology should be encouraged, especially concerning long-term outcomes and benefits within the subspecialty.

Keywords: Three-dimensional printing; Neurosurgery; Surgical oncology; Medical education

RESUMO

Manufatura aditiva (MA) ou impressão 3D consiste em uma tecnologia capaz de produzir objetos elaborados, sendo um método rápido de desenvolver protótipos ou produtos. Especificamente na Neurocirurgia Oncológica, a MA é útil no treinamento e aprimoramento de técnicas cirúrgicas e na compreensão do tumor e de suas relações com as estruturas adjacentes. Contudo, apesar dos recentes avanços, a aplicabilidade e a utilização da impressão 3D nessa especialidade ainda não são bem consolidadas. Assim, o objetivo deste estudo é revisar e analisar as principais aplicações dessa tecnologia na Neurocirurgia Oncológica. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática utilizando os termos apropriados nas bases de dados PubMed e SciELO entre julho e dezembro de 2021. Os artigos foram classificados de acordo com sua aplicabilidade em Educação e Simulação e/ou Planejamento Cirúrgico. Foram constatados resultados positivos nos aspectos citados, com benefícios para os pacientes e equipe cirúrgica. Nesse sentido, a MA demonstrou promover uma experiência prévia à cirurgia, auxiliando na predição do risco de ressecção, além de melhorar significativamente o entendimento da afecção e do procedimento. Conclui-se que mais estudos abordando o uso dessa tecnologia devem ser estimulados, especialmente em relação aos desfechos e benefícios ao longo prazo dentro da área.

Palavras-chave: Impressão tridimensional; Neurocirurgia; Oncologia cirúrgica; Educação médica

¹Medical Student, Pontifical Catholic University of Parana, Curitiba (PR), Brazil.

²Biomedical Sciences graduate, Neurological Institute of Curitiba, Curitiba (PR), Brazil.

³MS, PhD, Neurosurgeon, Neurological Institute of Curitiba, Curitiba (PR), Brazil.

Received Feb 9, 2023

Corrected Mar 20, 2023

Accepted Mar 28, 2023

INTRODUCTION

Additive manufacturing (AM), popularly known as 3D printing, is a manufacturing method that emerged in the 1980s and essentially consists of successively superimposing thin layers of materials, based on a 3D digital model, to create a solid object^{1,2}. This technology allows the manufacture of elaborate objects with complex interiors and negative spaces as well as renouncing other intermediate manufacturing steps and production lines^{1,3}. Thus, creating prototypes or products is quicker and cheaper³. In the medical field, AM was first used in the 1990s for bone regeneration. However, today it is also applied for the creation of individualized anatomical models, prostheses, implants, tissues for transplantation, drugs, and surgical instruments³⁻⁵.

In neurosurgery, AM was introduced in 1999 and has positively contributed to its development through the creation of specific anatomical models for surgical planning, training, simulation, and education, in addition to instruments to assist in treatments and the development of tissue implants with biomaterials^{2,3}. Most of these models are used to create a physical and three-dimensional object based on 2D or 3D neuroimaging, which aids spatial and tactile correlations in surgical procedures, surgical planning, and training^{3,4,6}.

Specifically, in neurosurgical oncology, the main objective is complete resection of the tumor with maintenance of functionality, using both precise techniques and 2D imaging examinations. Therefore, 3D printing can help train neurosurgeons, improve surgical techniques, and assist in the understanding of the tumor and its relationships in the central nervous system. Despite its potential in this area and the considerable increase in research on 3D printing in recent years, the technology is still not well established in routine neurosurgical oncology^{2,3,7}.

Therefore, the objective of this article is to review and categorize the main applications of 3D printing in neurosurgical oncology, based on an extensive literature review, to encourage the use of this technology for different applications in this field.

MATERIALS AND METHODS

A systematic review of the articles already published on the topic in PubMed and SciELO databases was carried out from July to December 2021, following the Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guideline⁸, using the English terms “Neurosurgery”, “Surgical Oncology”, and “3D printing” and their synonyms. A total of 707 articles were found, reducing to 273 after applying the “free full text” filter. The articles were initially selected by title and abstract, including those that addressed the use of 3D printing in neurosurgery and excluded those that were not on neurosurgery or 3D printing, those that dealt exclusively with the printing technique, those on bioprinting, those exclusively made in or for animals, or those exclusively on spinal or maxillofacial surgeries. Those for which it was not possible to access the full text were also excluded. The full texts of the selected articles were read, and only those related to neurosurgical oncology were selected, excluding those that exclusively dealt with cranioplasty and functional neurosurgery (Figure 1).

RESULTS

After screening and evaluation, 24 articles were included (Table 1) and classified into one or more of the following categories based on the use of 3D printing addressed in the work: education and simulation and/or surgical planning. Figure 2 lists the articles by location and year.

DISCUSSION

Surgical planning

The success and quality of neurosurgeries depend on the surgeon’s experience, anatomical knowledge, and three-dimensional orientation. However, there are few opportunities to practice surgical techniques in vivo and in preoperative planning, making simulators increasingly important^{26,29}. Thus, 3D printing offers the possibility of creating precise and specific anatomopathological models for each patient,

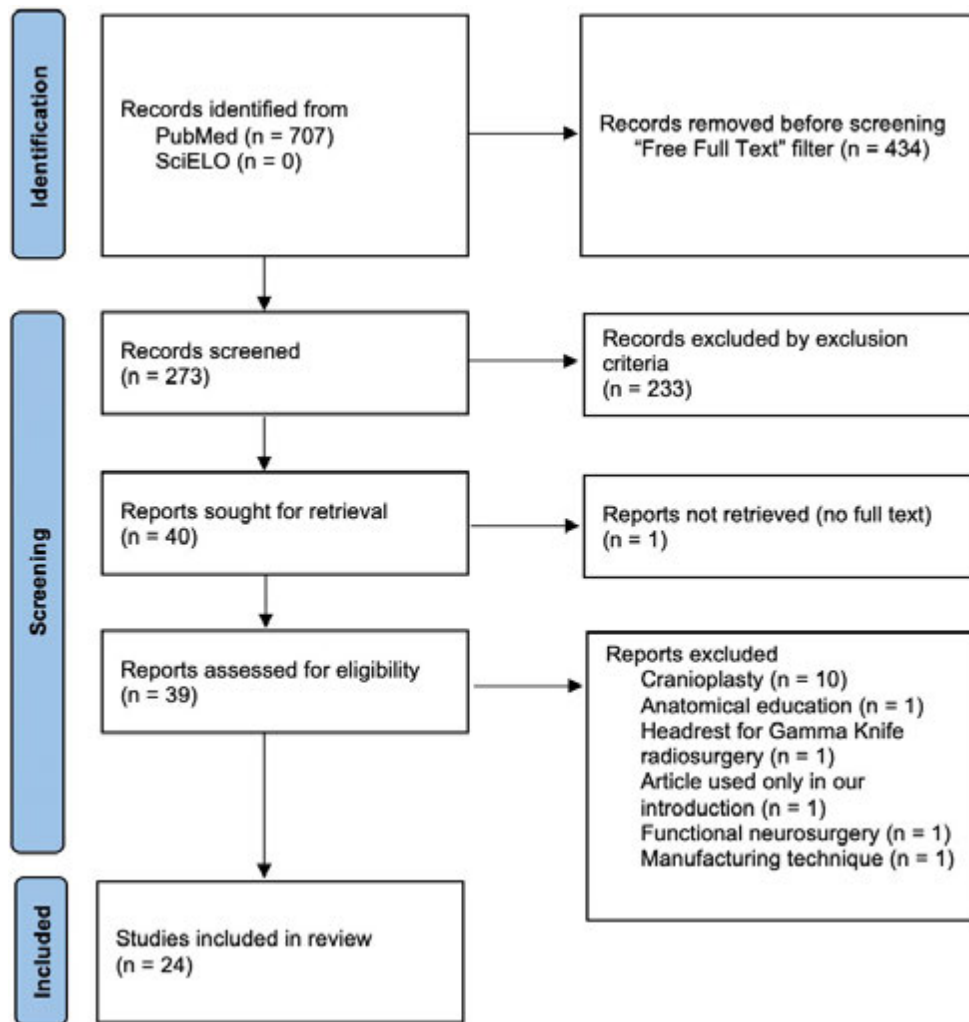


Figure 1. PRISMA 2020 flowchart demonstrating the selection of articles.

resulting in greater surgical safety, reduced operation time, shorter duration for anaesthesia and recovery, and reduced blood loss, in addition to the reduction of neurological deficits caused by surgery and complications^{7,17,18}. 3D models replicate the internal and external anatomy with great precision and are useful for establishing the association of tumours with nerves, vessels, and cranial structures, as well as to identify tumor vascularization^{15,25,28} and the degree of resection, especially in deep structures³⁰. White matter models can also be made using a combination of tractography, magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT) scans, which are useful for analysing the spatial relationship between the tumor and its area of resection with the tracts, although they do not replace intraoperative cortical and subcortical stimulation, since the models have the same limitations as tractography^{21,25}.

Phantoms are 3D models that mimic the characteristics of human tissues through homogeneous or complex structures and reproduce sections in imaging examinations, such as ultrasound, MRI, CT, and radiography^{11,24}. Despite being more complex and time-consuming, phantoms can be used to conduct extensive preoperative neuronavigation and investigation sessions without prolonging a patient's hospital stay^{20,24}.

Accordingly, 3D models can help visualize the patient's disease preoperatively, which is currently performed in the surgeon's mind and depends on his experience and 2D imaging examinations. Therefore, 3D models provide experience prior to surgery and help predict its risk, in addition to increasing the surgeon's effectiveness and safety of the procedure³¹.

Table 1. Description of the studies analyzed and uses addressed.

Article	Application	Printed Structure
Grosch et al. (2020) ⁹	Education and Simulation	Skull
Baskaran et al. (2016) ¹⁰	Education and Simulation; Surgical Planning	-
Grillo et al. (2018) ¹¹	Education and Simulation; Surgical Planning	Brain, meninges, and skull
Thiong'o et al. (2021) ¹²	Education and Simulation	-
Huang et al. (2019) ¹³	Surgical Planning	Tumor and associated structures
Shen et al. (2020) ¹⁴	Education and Simulation; Surgical Planning	Skull with structures of the nasal cavity, sellar region, and pituitary tumors
Guo et al. (2020) ¹⁵	Education and Simulation; Surgical Planning	Skull base, meningioma, and associated vessels
Huang et al. (2021) ¹⁶	Education and Simulation	Structures of the nasal cavity and pituitary tumor
Dho et al. (2021) ⁷	Surgical Planning	Brain parenchyma, ventricular system, basal ganglia, and glioma
Martín-Noguerol et al. (2019) ¹⁷	Surgical Planning	Parenchyma, skull, vessels, tumor, and tracts
Konakondla et al. (2017) ¹⁸	Education and Simulation; Surgical Planning	Brain parenchyma and tracts
Ding et al. (2019) ¹⁹	Education and Simulation	Facial skin, skull with nasal cavity, internal carotid artery, optic chiasm, and sella turcica
Dayan et al. (2016) ²⁰	Education and Simulation; Surgical Planning	Model that mimics the head for neuronavigation
Thawani et al. (2017) ²¹	Surgical Planning	Tumor and related tracts
Muelleman et al. (2016) ²²	Surgical Planning	Skull and petroclival tumors
van de Belt et al. (2018) ²³	Education and Simulation;	Glioma and associated structures
Mackle et al. (2020) ²⁴	Surgical Planning	Model of the head for simulation in ultrasound and radiography
Gargiulo et al. (2017) ²⁵	Surgical Planning	Skull, glioma, and associated tracts
Mussi et al. (2020) ²⁶	Education and Simulation; Surgical Planning	-
Waran et al. (2015) ²⁷	Education and Simulation	-
Garvayo et al. (2021) ²⁸	Surgical Planning	Skull and tumor
Chaudhary et al. (2021) ²⁹	Surgical Planning	Recurrent suprasellar tumor, sphenoid meningioma, and bone structures
Watanabe et al. (2021) ³⁰	Education and Simulation; Surgical Planning	Glioma, parenchyma, meninges, and skull
Chopra et al. (2021) ³¹	Education and Simulation; Surgical Planning	Recurrent suprasellar tumor, sphenoid meningioma, cerebellopontine angle mass, and related structures

Although several uses of 3D printing in neurosurgical oncology planning have been described in the literature, little is known about the long-term outcomes and benefits of this technique. Huang et al.¹⁶ showed that the use of 3D models for endoscopic endonasal surgery of macroadenomas significantly decreased operation time ($p = 0.007$) and blood loss ($p = 0.009$) in a group of 20 patients, in addition to changing the surgical procedure in one

case. Guo et al.¹⁵ concluded that 3D-printing is one of the most effective auxiliary methods for skull base meningioma surgery.

The authors' experience with a left frontal expansive lesion has been shown as an example of AM application in neurosurgical oncology for surgical planning. Figure 3 shows the MRI images of the lesion, while Figure 4 presents the 3D schematic and printed model.

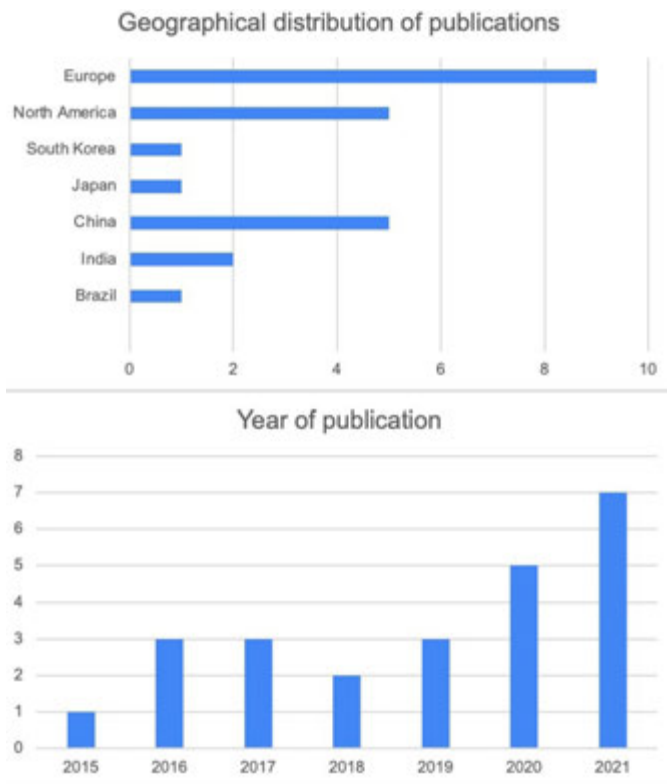


Figure 2. Distribution of articles by year and location.

Medical Education

Currently, neurosurgeons are trained in observation methods, supervised practice, and simulation in cadavers and animals. However, the use of cadavers and animals is associated with high maintenance costs, difficulties in acquisition, and ethical issues. In general, traditional teaching methods pose risks to the patient and do not present opportunities for high-quality training, especially in neurosurgical oncology^{9,10,12}.

Thus, 3D printing provides an alternative method for learning and training, mainly through simulators that can be replaced or reused without loss of the original anatomy, which does not happen with cadavers. In conventional training, while the surgeon becomes familiar with the tools, the structures are already damaged, so the corpse is wasted¹⁹.

Several types of simulators for oncological neurosurgeries have been described, which vary in complexity, purpose, and composition. In the hybrid simulator described by Grosch et al.⁹, the skull was 3D printed and a calf brain was used to simulate a tumor. In the simulator described by Waran et al.²⁷, an endoscopic third ventriculostomy simulator for pineal gland tumor biopsy was created, which could

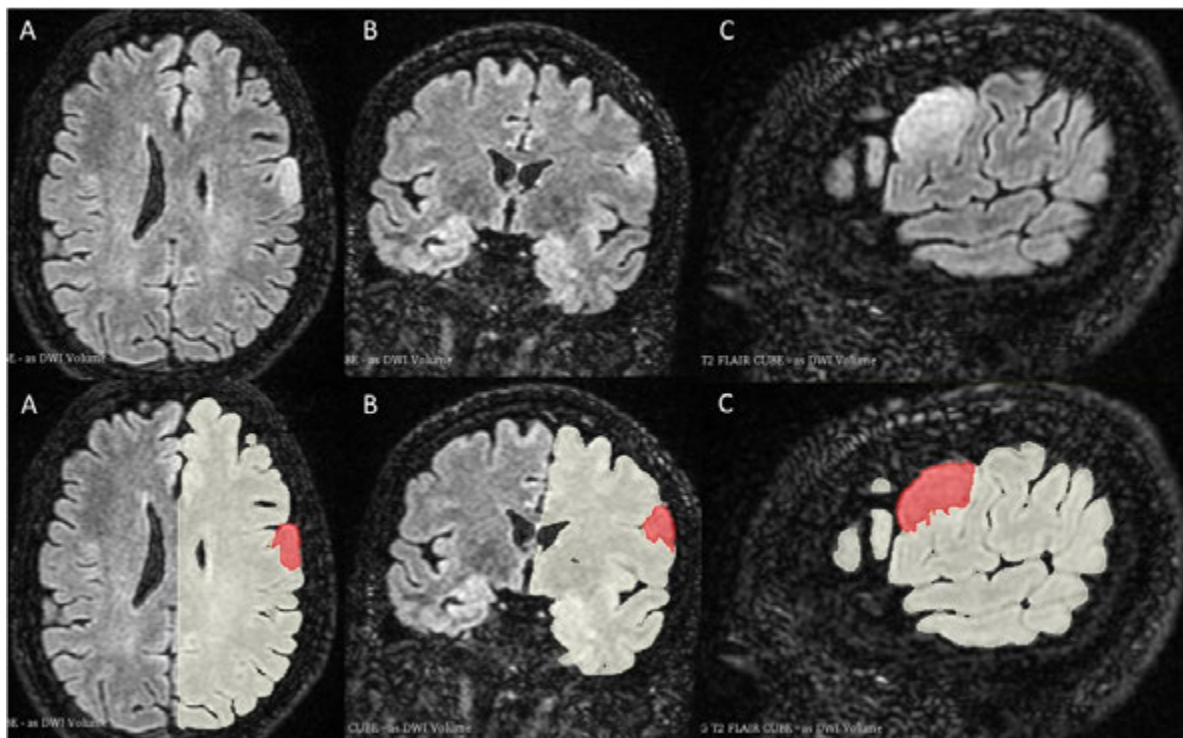


Figure 3. MRI showing a left frontal expansive lesion in: **A.** axial. **B.** coronal and **C.** sagittal planes.

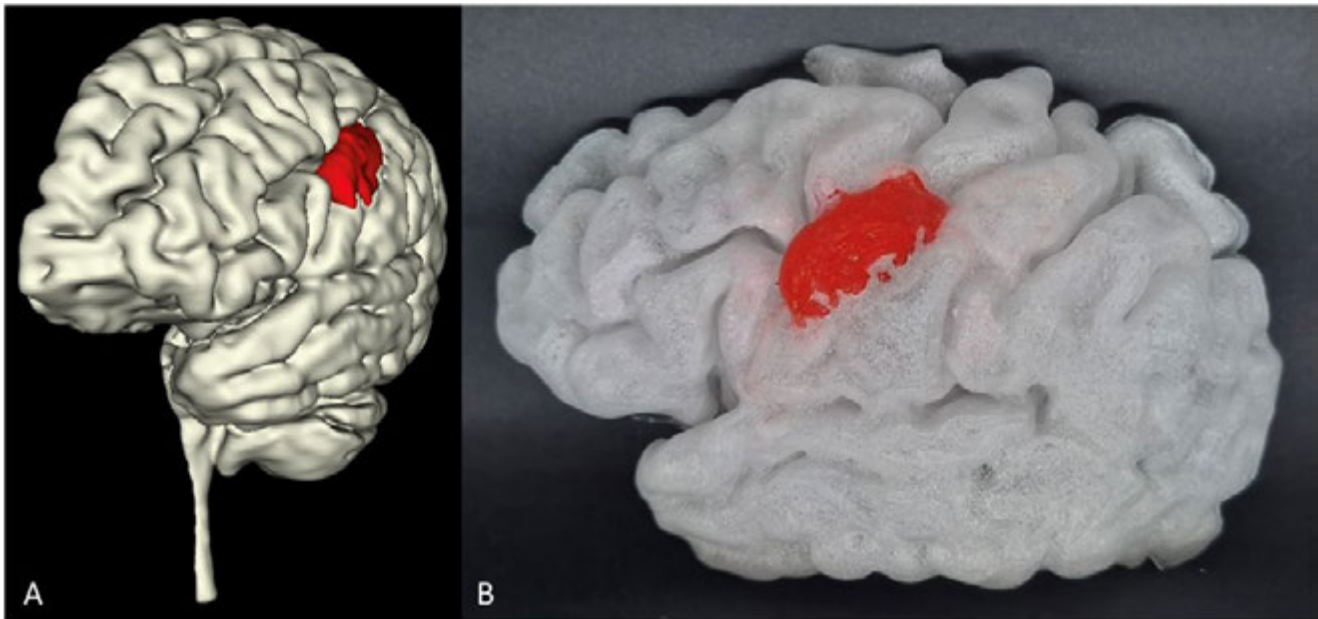


Figure 4. Left frontal expansive lesion. **A.** representation of the lesion. **B.** 3D model made by additive manufacturing.

simulate various physiological aspects, including bleeding (with the use of a red dye). Simulators for transsphenoidal endoscopic surgeries have also been described^{13,14,19}.

In addition to the residents and physicians in training, members of the surgical team also felt more prepared for the surgeries when 3D models were available and exhibited significantly better understanding of the disease¹⁸.

Patient education

Another important point when discussing education in the medical field is educating patients about their condition, especially when it comes to cancer patients who will undergo neurosurgery, since we know that patients with less understanding of the procedure are less satisfied with their results. However, surgeons struggle to explain the disease in laymen's terms or with the use of 2D examinations²³. In this sense, van de Belt et al.²³ demonstrated that the use of 3D models to explain the surgery and the disease's current condition for patients with tumors improved the understanding of the procedure and the risks involved, besides improving acceptance and communication with the surgeon. In addition to the aforementioned study, others have reported similar positive results, such as improvement in doctor-patient communication, decrease in anxiety, and encouragement of questioning by the patient^{15,18,31}.

Costs and limitations

The cost of 3D printing varies considerably because it involves several factors, including the printer, which must be suitable for use²², the software, the complexity of the model, the material used, the trained professional, and the maintenance of the equipment, in addition to the imaging examinations themselves²⁶. However, in other areas of neurosurgery, the additional cost of printing could be offset by savings in other fields, such as shorter surgical times and fewer complications³².

A limitation of this review is that only articles with text in English or Portuguese and with free access to the full text in PubMed and SciELO were searched.

CONCLUSION

Notably, 3D printing is very promising for surgical planning, education, and simulation in neurosurgical oncology, with positive results for patients, neurosurgeons, and surgeons in training. Given the trajectory of this technology and its demonstrated usefulness in multiple scenarios, the expansion

of its application in neurosurgery seems inevitable, since cost reduction and advancement of technology suggests that there is more potential for its application in the future. Although there are challenges in the application of 3D printing, these barriers should be overcome with further research on its use in the area in question, with a focus on patient outcomes; such research is lacking in the literature, and therefore, warranted.

REFERENCES

- Nishimura PLG, Rodrigues OV, Botura G Jr, Silva LA. Prototipagem rápida: um comparativo entre uma tecnologia aditiva e uma subtrativa. In: Anais do 12º Congresso Brasileiro de Pesquisa e Desenvolvimento em Design; 2016; Belo Horizonte. Belo Horizonte: Blucher Design Proceedings. v. 2, p. 4481-91. <http://dx.doi.org/10.5151/despro-ped2016-0386>.
- Leal AG. Manual de neurocirurgia: do diagnóstico ao tratamento. Curitiba: Editora CRV; 2019. 350 p. <http://dx.doi.org/10.24824/978854443779.7>.
- Randazzo M, Pisapia J, Singh N, Thawani J. 3D printing in neurosurgery: a systematic review. *Surg Neurol Int.* 2016;7(34, Suppl 33):S801-9. <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.194059>. PMID:27920940.
- Romero ADCB, de Aguiar PHP. Impressão em três dimensões - aplicações em neurocirurgia. *J Bras Neurocir.* 2015;26(3):195-202. <http://dx.doi.org/10.22290/jbnc.v26i3.1335>.
- Pugliese R, Beltrami B, Regondi S, Lunetta C. Annals of 3D printed medicine polymeric biomaterials for 3D printing in medicine: an overview. *Ann 3D Print Med.* 2021;2:100011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stlm.2021.100011>.
- Leal AG, Ramina R, de Aguiar PHP, Fernandes BL, et al. Clinical applications of additive manufacturing models in neurosurgery: a systematic review. *Arq Bras Neurocir Brazilian Neurosurg.* 2021 Dec 26;40(4):e349-60. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740646>.
- Dho YS, Lee D, Ha T, et al. Clinical application of patient-specific 3D printing brain tumor model production system for neurosurgery. *Sci Rep.* 2021;11(1):7005. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-86546-y>. PMID:33772092.
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n160>. PMID:33781993.
- Grosch AS, Schröder T, Schröder T, Onken J, Picht T. Development and initial evaluation of a novel simulation model for comprehensive brain tumor surgery training. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(8):1957-65. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-020-04359-w>. PMID:32385637.
- Baskaran V, Štrkalj G, Štrkalj M, Di Ieva A. Current applications and future perspectives of the use of 3D printing in anatomical training and neurosurgery. *Front Neuroanat.* 2016;10:69. <http://dx.doi.org/10.3389/fnana.2016.00069>. PMID:27445707.
- Grillo FW, Souza VH, Matsuda RH, et al. Patient-specific neurosurgical phantom: assessment of visual quality, accuracy, and scaling effects. *3D Print Med.* 2018;4:3. <http://dx.doi.org/10.1186/s41205-018-0025-8>.
- Thiong'o GM, Bernstein M, Drake JM. 3D printing in neurosurgery education: a review. *3D Print Med.* 2021;7(1):9. <http://dx.doi.org/10.1186/s41205-021-00099-4>.
- Huang X, Liu Z, Wang X, et al. A small 3D-printing model of macroadenomas for endoscopic endonasal surgery. *Pituitary.* 2019;22(1):46-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0927-x>. PMID:30506234.
- Shen Z, Xie Y, Shang X, et al. The manufacturing procedure of 3D printed models for endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery. *Technol Health Care.* 2020;28(S1):131-50. <http://dx.doi.org/10.3233/THC-209014>. PMID:32364146.
- Guo X-Y, He Z-Q, Duan H, et al. The utility of 3-dimensional-printed models for skull base meningioma surgery. *Ann Transl Med.* 2020;8(6):370-370. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.28>. PMID:32355814.
- Huang X, Fan N, Wang H, Zhou Y, Li X, Jiang X-B. Application of 3D printed model for planning the endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Sci Rep.* 2021;11:5333. PMID:33414495.
- Martín-Noguerol T, Paulano-Godino F, Riascos RF, Calabria-del-Campo J, Márquez-Rivas J, Luna A. Hybrid computed tomography and magnetic resonance imaging 3D printed models for neurosurgery planning. *Ann Transl Med.* 2019;7(22):684-684. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.10.109>. PMID:31930085.
- Konakondla S, Brimley CJ, Sublett JM, et al. Multimodality 3D superposition and automated whole brain tractography: comprehensive printing of the functional brain. *Cureus.* 2017;9(9):e1731. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.1731>. PMID:29201580.
- Ding CY, Yi XH, Jiang CZ, et al. Development and validation of a multi-color model using 3-dimensional printing technology for endoscopic endonasal surgical training. *Am J Transl Res.* 2019;11(2):1040-8. PMID:30899403.
- Dayan E, Thompson RM, Buch ER, Cohen LG. 3D-printed head models for navigated non-invasive brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(10):3341-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2016.08.011>. PMID:27614003.
- Thawani JP, Singh N, Pisapia JM, et al. Three-dimensional printed modeling of diffuse low-grade gliomas and associated white matter tract anatomy. *Clin Neurosurg.* 2017;80(4):635-45. <http://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx009>. PMID:28362934.

22. Muelleman TJ, Peterson J, Chowdhury NI, Gorup J, Camarata P, Lin J. Individualized surgical approach planning for petroclival tumors using a 3D printer. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016;77(3):243-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1566253>. PMID:27175320.
23. van de Belt TH, Nijmeijer H, Grim D, et al. Patient-specific actual-size three-dimensional printed models for patient education in glioma treatment: first experiences. *World Neurosurg*. 2018;117:e99-105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.190>. PMID:29870846.
24. Mackle EC, Shapey J, Maneas E, et al. Patient-specific polyvinyl alcohol phantom fabrication with ultrasound and x-ray contrast for brain tumor surgery planning. *J Vis Exp*. 2020;2020(161):1-18. PMID:32744524.
25. Gargiulo P, Árnadóttir Í, Gíslason M, Edmunds K, Ólafsson I. New directions in 3D medical modeling: 3D-printing anatomy and functions in neurosurgical planning. *J Healthc Eng*. 2017;2017:1439643. <https://doi.org/10.1155/2017/1439643>.
26. Mussi E, Mussa F, Santarelli C, et al. Current practice in preoperative virtual and physical simulation in neurosurgery. *Bioengineering (Basel)*. 2020;7(1):7. <http://dx.doi.org/10.3390/bioengineering7010007>. PMID:31947718.
27. Waran V, Narayanan V, Karuppiyah R, et al. Neurosurgical endoscopic training via a realistic 3-dimensional model with pathology. *Simul Healthc*. 2015;10(1):43-8. <http://dx.doi.org/10.1097/SIH.0000000000000060>. PMID:25514588.
28. Garvayo M, Cossu G, Broome M, et al. Pediatric cranial osteoblastoma: technical note of surgical treatment and review of the literature. *Neurochirurgie*. 2021;67(4):383-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuchi.2020.05.010>. PMID:33049284.
29. Chaudhary A, Chopra S, Sinha V. Role of three-dimensional printing in neurosurgery: an institutional experience. *Asian J Neurosurg*. 2021;16(3):531-8. http://dx.doi.org/10.4103/ajns.AJNS_475_20. PMID:34660365.
30. Watanabe N, Yamamoto Y, Fujimura S, et al. Utility of multi-material three-dimensional print model in preoperative simulation for glioma surgery. *J Clin Neurosci*. 2021;93:200-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2021.09.017>. PMID:34656248.
31. Chopra S, Boro AK, Sinha VD. 3D printing-assisted skull base tumor surgeries: an institutional experience. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(4):630-4. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1734001>. PMID:34737495.
32. Kinsman M, Aljuboori Z, Ball T, Nauta H, Boakye M. Rapid high-fidelity contour shaping of titanium mesh implants for cranioplasty defects using patient-specific molds created with low-cost 3D printing: a case series. *Surg Neurol Int*. 2020;11:288. http://dx.doi.org/10.25259/SNI_482_2020. PMID:33033650.

CORRESPONDING AUTHOR

Felipe Montesano Fazonato
Medical student
Pontifical Catholic University of Parana
Curitiba, Paraná, Brazil
E-mail: femontesano@gmail.com

Funding: *nothing to disclose*
Conflicts of interest: *nothing to disclose*

Atypical Meningioma Manifesting with Spontaneous Perilesional Hemorrhage: case report and review of the literature

Meningioma Atípico Manifestando Através de Hemorragia Perilesional Espontânea: relato de caso e revisão da literatura

Lucas Crociati Meguins¹

Ricardo Lourenço Caramanti¹

Matheus Rodrigo Laurenti¹

Dionei Freitas de Moraes¹

ABSTRACT

Introduction: Meningiomas are the most common benign intracranial tumor and usually are manifested with symptoms from a slow growing neoplastic mass. Acute presentation with intracranial hemorrhage is extremely rare. **Case Presentation:** A 54 years-old man was admitted at the emergency department presenting sudden onset of severe headache, evolving rapidly to deterioration of consciousness and left hemiplegia. Cranial computed tomography scan revealed a large right frontal mass associated with perilesional voluminous hemorrhage, and compression of basal cisterns and deviation of midline structures. Brain magnetic resonance confirmed the previous findings and also showed that the neoplastic lesion was a probable meningioma with a frontal convexity of dural tail and relevant adjacent brain edema. The patient was taken to the operating room and the meningioma and the adjacent hemorrhagic lesion were completely removed through a large right frontal craniotomy. After two months of surgical treatment, he remains with left side partial motor deficit. Anatomopathological analysis revealed that the neoplastic lesion was an atypical meningioma (WHO Grade II). **Conclusion:** Parenchymal hemorrhage from convexity meningioma is a complex condition that must be treated urgently. Early suspicion, correct diagnosis and urgent treatment of the condition all together seems to play a key role reducing mortality and morbidity.

Keywords: Intracranial hemorrhage; Convexity meningioma

RESUMO

Introdução: Meningiomas são os tumores intracranianos benignos mais comuns e geralmente se manifestam com sintomas de uma massa neoplásica de crescimento lento. A apresentação aguda com hemorragia intracraniana é extremamente rara. **Relato do Caso:** Paciente masculino de 54 anos foi admitido no pronto-socorro por quadro súbito de cefaleia intensa, evoluindo rapidamente para piora do estado de consciência e hemiplegia esquerda. A tomografia computadorizada de crânio revelou grande massa frontal direita associada a hemorragia volumosa perilesional, compressão das cisternas basais e desvio das estruturas da linha média. A ressonância magnética confirmou os achados e mostrou tratar-se de provável meningioma com hemorragia perilesional. O paciente foi levado à sala de cirurgia e submetido a uma grande craniotomia frontal direita, o meningioma e a lesão hemorrágica adjacente foram completamente removidos. Após dois meses de tratamento cirúrgico, permanece com déficit motor parcial esquerdo. A análise anatomopatológica revelou que a lesão neoplásica era um meningioma atípico (OMS Grau II). **Conclusão:** A hemorragia parenquimatosa do meningioma convexo é uma condição complexa que deve ser tratada com urgência. A suspeita precoce, o diagnóstico correto e o tratamento urgente da doença em conjunto parecem desempenhar um papel fundamental na redução da mortalidade e morbidade.

Palavras-chave: Hemorragia intracraniana; Meningioma de convexidade

¹MD, Service of Neurosurgery, Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP, Brazil.

Received Jun 10, 2021

Accepted Feb 6, 2023

INTRODUCTION

Meningiomas are the most common benign intracranial neoplasia, representing 36.6% of all primary central nervous system (CNS) tumor and 53.2% of nonmalignant primary CNS tumors in the USA^{1,2}. Typical (World Health Organization, WHO grade I) meningiomas are the most frequent type, accounting with 81.1% of all cases, followed by atypical meningiomas (WHO grade II), with 16.9%, and anaplastic meningiomas (WHO grade III), with 1.7%^{1,2}. These dural-based neoplasia are usually not fast growing or infiltrative lesions and have an insidious symptoms onset, depending upon their location^{2,3}. The most common presentation are headache, focal neurological deficits and seizure, although many are discovered incidentally on brain imaging^{2,3}. Acute manifestation from sudden increase of intracranial pressure is extremely uncommon⁴⁻¹⁰.

The aim of the present study is to describe the case of a previously asymptomatic patient with large right frontal meningioma that

suffered sudden intraparenchymal peritumoral hemorrhage as initial manifestation of the neoplasia.

CASE PRESENTATION

A 54 years-old man was admitted to the emergency department presenting sudden onset of severe headache, evolving rapidly to deterioration of consciousness and left hemiplegia. Cranial computed tomography (TC) scan revealed a large right frontal mass associated with perilesional volumous hemorrhage, compression of basal cisterns and deviation of midline structures (Figure 1). Brain angio-TC was normal, except for a left deviation of the anterior cerebral arteries (Figure 2). Brain magnetic resonance imaging (MRI) confirmed the previous findings and also showed that the neoplastic lesion was a probable meningioma with a frontal convexity of dural tail and relevant adjacent brain edema (Figure 3). The patient was promptly taken to the operating

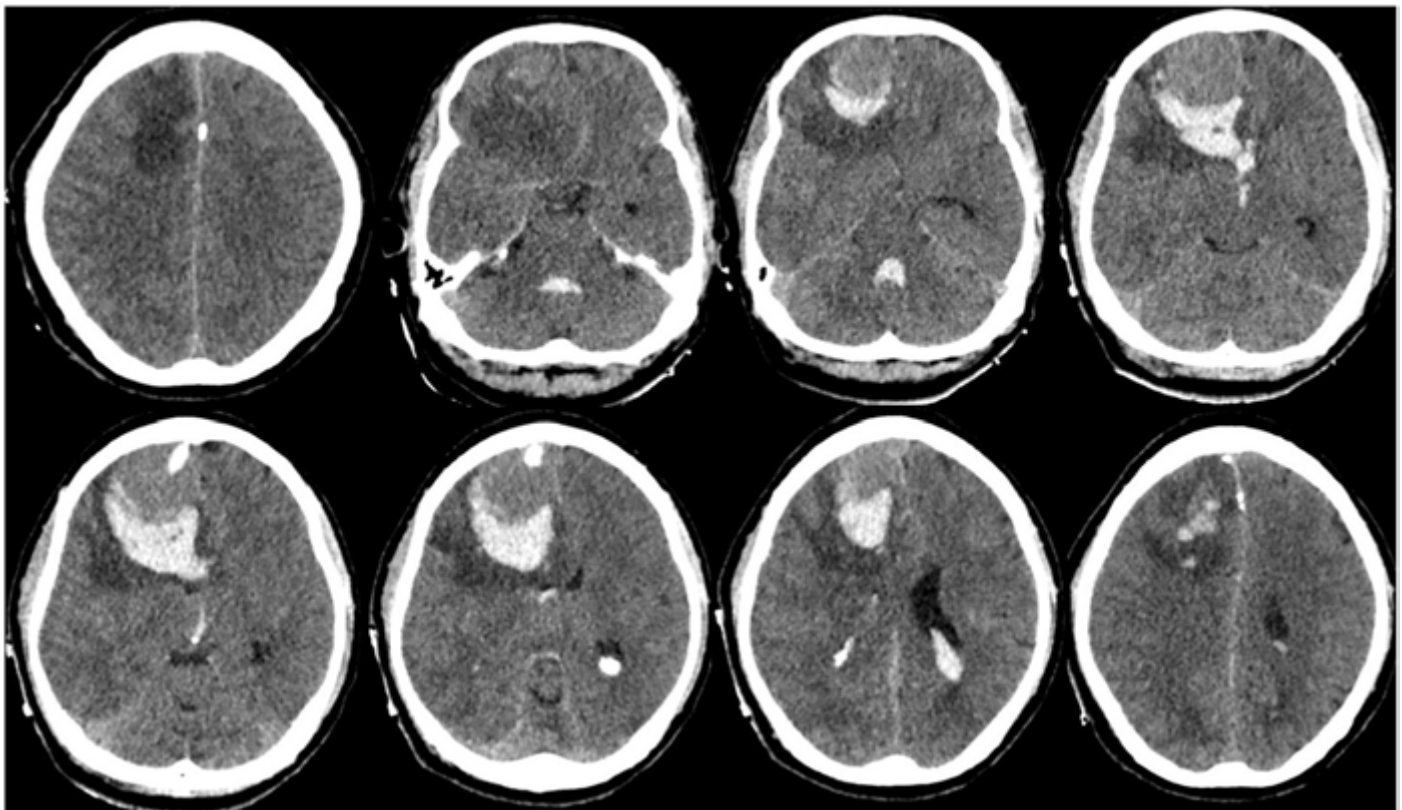


Figure 1. Preoperative cranial TC.



Figure 2. Preoperative cranial angio-TC.

room and a large right frontal craniotomy was performed and the meningioma and the adjacent hemorrhagic lesion were completely removed. Ventriculostomy and intracranial pressure monitoring were maintained after surgery for seven days and no complications occurred. Post-operative imaging revealed complete resolution of the mass effect from the neoplasia and perilesional hematoma (Figures 4 and 5). The patient presented an uneventful recovery and was discharged on fourteenth post-operative day. After two months of surgical treatment, he remains with left side partial motor deficit and presents satisfactory return of previous cognitive status. Anatomopathological analysis revealed that the neoplastic lesion was an atypical meningioma (WHO Grade II) (Figure 6).

DISCUSSION

Meningioma has an overall incidence of 8.3 per 100,000 people and its frequency of new cases is quite age dependent, increasing from 0.14 per 100,000 in children, 0-19 years, to 37.75 per 100,000 in the 75 – 84 years age group¹. Additionally, it is also shown an increased prevalence in African-Americans with female predominance². It is thought that this female predilection

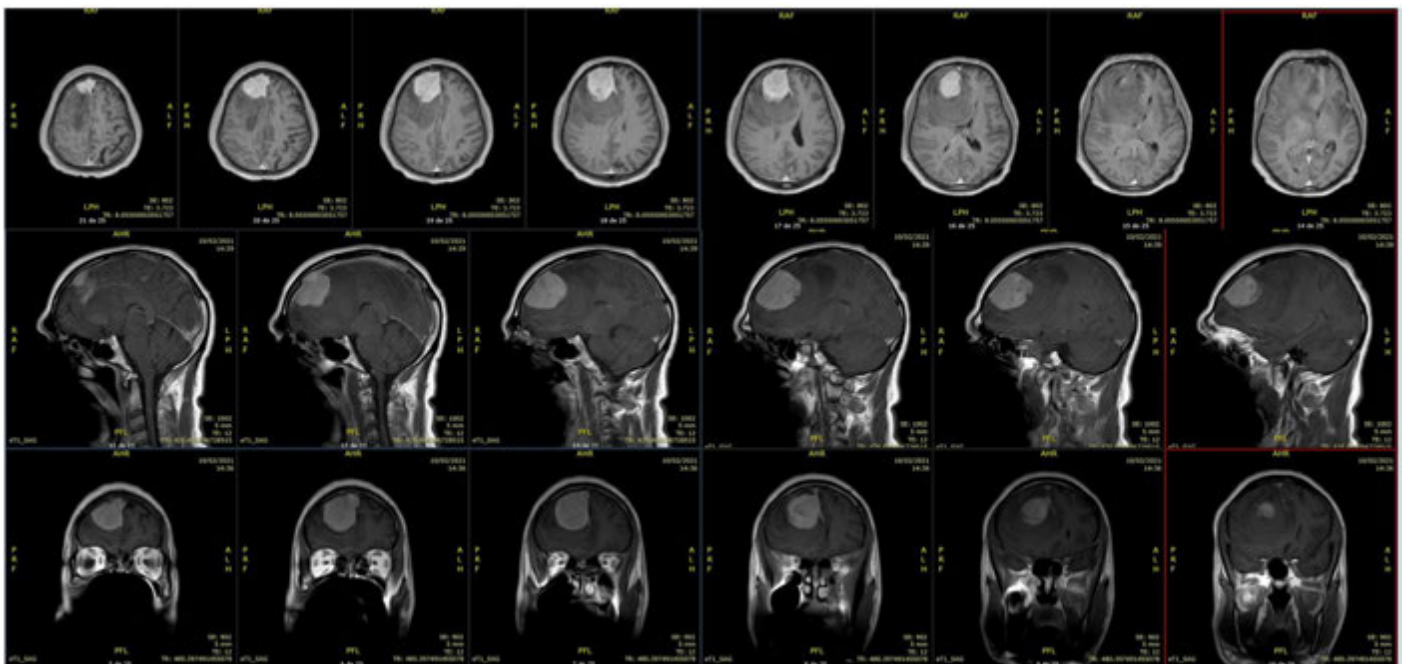


Figure 3. Preoperative brain MRI.

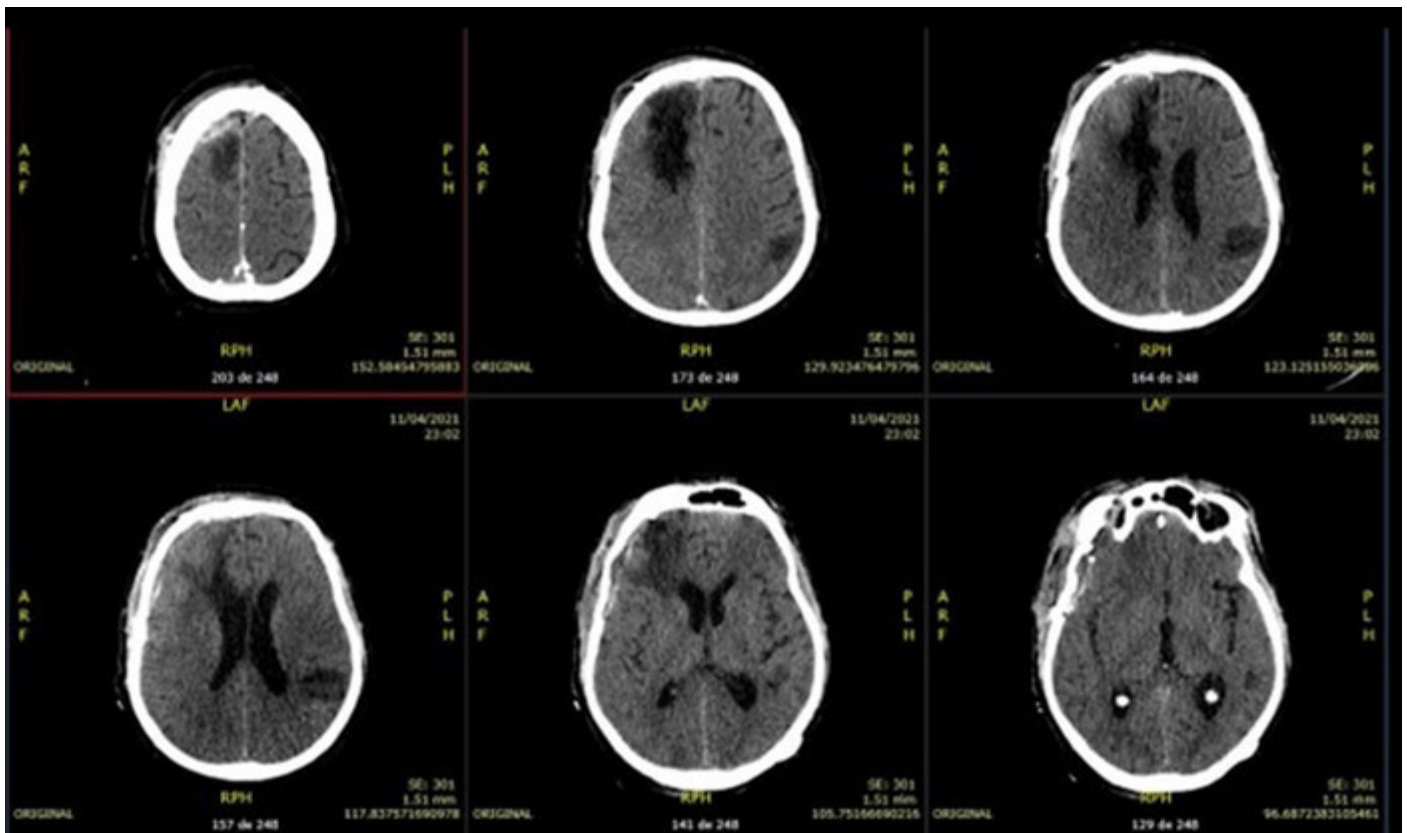


Figure 4. Post-operative cranial TC.

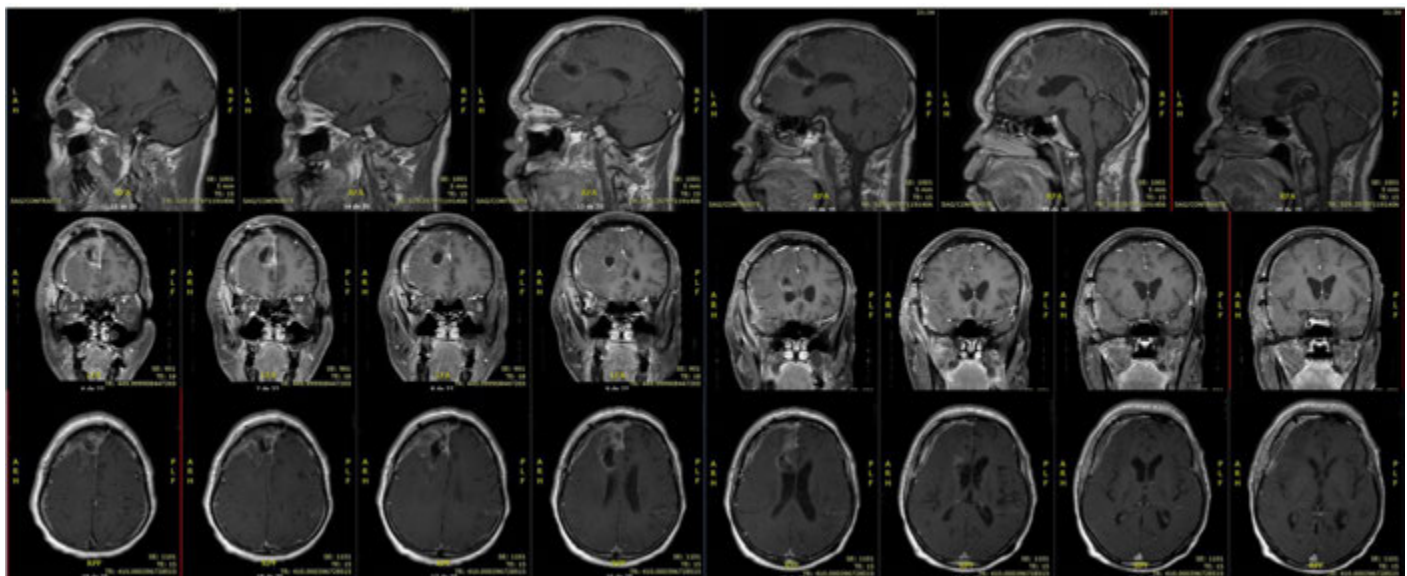


Figure 5. Post-operative brain MRI.

correlates mainly with endogenous sex hormone levels and is even higher during child-bearing years¹¹.

There are several epidemiological associations described for the development of meningioma, including history of head

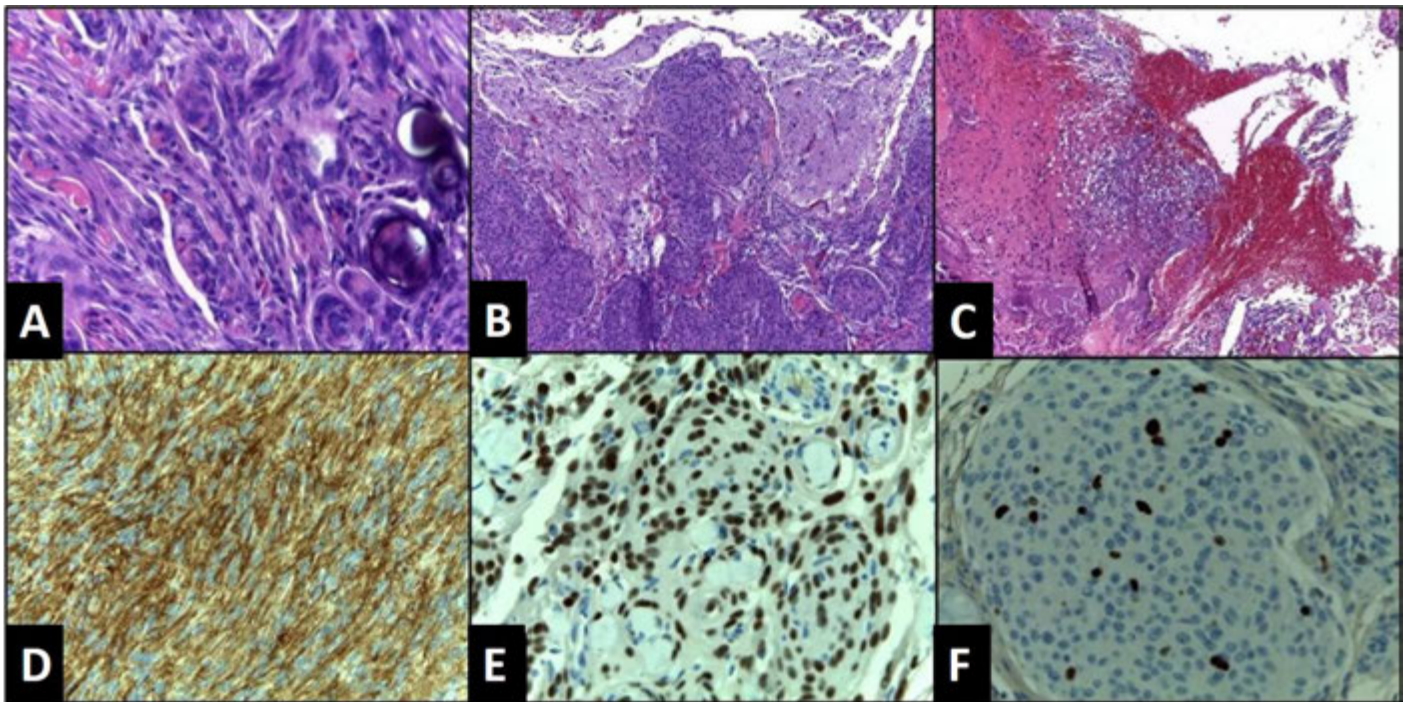


Figure 6. The neoplasia displays cells arranged in fascicular and lobular patterns, with frequent whorls and psammoma bodies (A, HE). There is invasion of brain parenchyma (B, HE) and focal perilesional hemorrhage (C, HE). The neoplasia is positive for EMA (D), progesterone receptor (E), with proliferative index of 5% at Ki67 (F).

trauma, cigarette smoking and cellular phone use, although few have been consistently proven with significantly increased risk of meningioma¹²⁻¹⁴. Ionizing radiation to the skull, however, is considered a risk factor for the development of intracranial meningioma, with from a six to tenfold relative risk following a variable latency period and without a clear dose-dependent relationship^{15,16}.

Several familial syndromes have also been shown as important factors for meningioma development, with the most common hereditary cause being neurofibromatosis type 2, an autosomal dominant condition associated with deletion in NF2 gene². Other notable meningioma-associated syndromes include Li-Fraumeni, Gorlin, von Hippel-Lindau, Cowden disease and multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1².

The clinical manifestations of meningiomas, as is true for all intracranial mass lesions, depends upon their location. Meningiomas are most often slow-growing tumors and symptoms at presentation are rarely acute/sudden, but more often insidious in nature¹⁻². Many are discovered incidentally on brain imaging².

Headache due to increased intracranial pressure, focal neurological (including cranial nerve) deficits or generalized and partial seizures caused by focal mass effect are the most common and typical neurological symptoms of meningiomas^{2,3}. Personality changes, confusion and altered level of consciousness or progressive/slow cognitive deterioration may also be verified, especially in frontal (convexity and skull base) or parasagittal meningiomas¹⁷⁻²⁰. Misdiagnosis of dementia and depression or other psychiatric disorders are frequent¹⁷⁻²⁰. None symptom nor syndromes have been described as etiologically specific or pathognomonic of meningiomas.

Symptom deterioration and tumor progression are typically associated with a myriad of factors, including tumor location and size, histopathological analysis, patient age and perilesional edema²¹⁻²³. Symptomatic patients with large lesions clearly have a different natural history and more aggressive growth pattern, thereby needing early recognition and appropriate treatment when neurological changes are detected²⁴. However, it becomes an essential life-threatening condition with challenging initial diagnosis when large or deep sited lesions manifest with acute symptoms of a sudden raise of intracranial pressure due to

bleeding or acute obstructive hydrocephalus^{25,26}. Intratumoral, perilesional or intraventricular hemorrhages are extremely rare presentations of meningiomas⁴⁻¹⁰.

Symptomatic bleeding from intracranial tumor is an uncommon event²⁵. Meningiomas present spontaneous intracerebral hematomas in around 12% of cases²⁵. Known risk factor for acute bleeding from meningiomas include age older than 70 or younger than 30; intraventricular or convexity location; malignant, fibrous or angioblastic histopathology; presence of hypertension, anticoagulation therapy, and traumatic brain injury; and serotonin-modulating therapy and high-dose estrogen-replacement⁴⁻¹⁰. In the present case, our patient presented intracranial hemorrhage associated to a frontal convexity atypical meningioma and was taken to the operating room immediately after brain MRI. The current mechanisms of hemorrhage from meningiomas are ruptured of blood vessels either due to compensatory enlargement of feeding blood vessels or rapid angiogenesis resulting in arterioles, venules, or undifferentiated vessels with thinned, friable vascular walls; direct vascular invasion by tumor cells; extensive tumor necrosis causing an apoplectic hemorrhage; stretching and rupture of subdural veins; and hemorrhage from extratumoral factors such as minor trauma, hypertension, diabetes, blood dyscrasias, and anticoagulation⁴⁻¹⁰. The authors of the present report believe that a combination of factors, including fast growing, vascular modifications, parenchymal edema and venous ingurgitation, predisposed to acute bleeding from the tumor. However, it is difficult to draw conclusions about recommendations for future patient care. Individualized investigation and approach should always be considered.

CONCLUSION

Parenchymal hemorrhage from atypical meningioma is a complex life-threatening condition that must be treated urgently when elevated intracranial pressure is suspected. Early suspicion, correct diagnosis and urgent treatment of the condition all together seems to play a key role reducing mortality and morbidity.

REFERENCES

- Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-oncol.* 2016;18(Suppl 5):v1-75. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/now207>. PMID:28475809.
- Chamberlain MC, Blumenthal DT. Intracranial meningiomas: diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2004;4(4):641-8. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.4.4.641>. PMID:15853583.
- Ogasawara C, Philbrick BD, Adamson DC. Meningioma: a review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions. *Biomedicine.* 2021;9(3):319. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicine9030319>. PMID:33801089.
- Pressman E, Penn D, Patel NJ. Intracranial hemorrhage from meningioma: 2 novel risk factors. *World Neurosurg.* 2020;135:217-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.173>. PMID:31698125.
- Cheng MH, Lin JW. Intracranial meningioma with intratumoral hemorrhage. *J Formos Med Assoc.* 1997;96(2):116-20. PMID:9071837.
- Sumi K, Suma T, Yoshida R, et al. Massive intracranial hemorrhage caused by intraventricular meningioma: case report. *BMC Neurol.* 2021;21(1):25. <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-021-02056-4>. PMID:33451289.
- Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningioma with hemorrhage. *Kaohsiung J Med Sci.* 1999;15(2):69-74. PMID:10089715.
- Lazaro RP, Messer HD, Brinker RA. Intracranial hemorrhage associated with meningioma. *Neurosurgery.* 1981;8(1):96-101. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-198101000-00018>. PMID:7010202.
- Entezami P, Riccio A, Kenning TJ. Intratumoral hemorrhage within petrous meningioma. *World Neurosurg.* 2018;117:246-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.100>. PMID:29936208.
- Bošnjak R, Derham C, Popović M, Ravnik J. Spontaneous intracranial meningioma bleeding: clinicopathological features and outcome. *J Neurosurg.* 2005;103(3):473-84. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0473>. PMID:16235680.
- Hatch EE, Linet MS, Zhang J, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer.* 2005;114(5):797-805. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.20776>. PMID:15609304.
- Kuan AS, Chen YT, Teng CJ, Wang SJ, Chen MT. Risk of meningioma in patients with head injury: a nationwide population-based study. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(9):457-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2014.06.005>. PMID:25088906.
- Fan Z, Ji T, Wan S, et al. Smoking and risk of meningioma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(1):39-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.09.004>. PMID:23102704.
- Chen F, Wang P, Lan J, et al. Wireless phone use and adult meningioma risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg.*

- 2021;35(4):444-50. <http://dx.doi.org/10.1080/02688697.2020.1856784>. PMID:33305648.
15. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-010-0386-3>. PMID:20821343.
16. Marosi C, Hassler M, Roessler K, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67(2):153-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.01.010>. PMID:18342535.
17. Gyawali S, Sharma P, Mahapatra A. Meningioma and psychiatric symptoms: an individual patient data analysis. *Asian J Psychiatr.* 2019;42:94-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2019.03.029>. PMID:30999261.
18. Moore E, Srivastava AA, Rajaram Manoharan SVR, Hussain N. Mania and psychosis associated with right parietal meningioma. *Int J Psychiatry Med.* 2020;55(2):74-81. <http://dx.doi.org/10.1177/0091217419885218>. PMID:31698993.
19. Williams T, Brechin D, Muncer S, Mukerji N, Evans S, Anderson N. Meningioma and mood: exploring the potential for meningioma to affect psychological distress before and after surgical removal. *Br J Neurosurg.* 2019;33(4):383-7. <http://dx.doi.org/10.1080/02688697.2019.1571163>. PMID:30829086.
20. Zivković N, Marković M, Spaić M. Convexity meningioma associated with depression: a case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(9-10):586-8. <http://dx.doi.org/10.2298/SARH1410586Z>. PMID:25518538.
21. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirolos R, Santarius T. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir.* 2017;159(3):435-45. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-016-3071-2>. PMID:28101641.
22. Ehresman JS, Mampre D, Rogers D, Olivi A, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL. Volumetric tumor growth rates of meningiomas involving the intracranial venous sinuses. *Acta Neurochir.* 2018;160(8):1531-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-018-3571-3>. PMID:29869111.
23. Yao X, Wei T, Zhang H, Li J, Tang A, Ren K. The natural growth rate of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1231-3. <http://dx.doi.org/10.1097/SCS.0000000000005468>. PMID:30908440.
24. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol.* 2018;14(21):2161-77. <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2018-0006>. PMID:30084265.
25. Licata B, Turazzi S. Bleeding cerebral neoplasms with symptomatic hematoma. *J Neurosurg Sci.* 2003;47(4):201-10, discussion 210. PMID:14978474.
26. Bhatoo HS, Singh P, Dutta V. Intraventricular meningiomas: a clinicopathological study and review. *Neurosurg Focus.* 2006;20(3):E9. <http://dx.doi.org/10.3171/foc.2006.20.3.10>. PMID:16599425.

CORRESPONDING AUTHOR

Lucas Crociati Meguins, MD

Service of Neurosurgery

Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME

Hospital de Base

São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil

E-mail: lucascmeguins@gmail.com

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose

30 anos
1989 - 2019



0800 052 6600

www.formatos.com.br

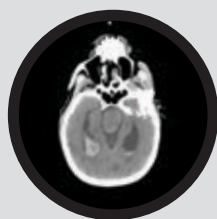
sac@formatos.com.br

TOMOGRAFIA MÓVEL

OmniTom® Elite



O poder da imagem onde estiver o seu paciente



High Resolution CT Imaging
Customizable Noise Reduction



Intuitive Workflow Interface
Designed for the User



Automatic Bed Alignment
SmartAlign with the push of a button


Não exige sala baritada

NeuroLogica
A Subsidiary of Samsung Electronics Co., Ltd

Tratamento Conservador de Hematoma Subdural Crônico Bilateral com Atorvastatina: um relato de caso

Conservative Treatment of Bilateral Chronic Subdural Hematoma with Atorvastatin: a case report

Cynthia Cardozo Lima¹ 

Davi de Aguiar Portela¹ 

Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra¹ 

Pedro Oliveira Carvalho Neto¹ 

Ana Maria Santos Cardoso¹ 

Isadora Maria Rodrigues Bezerra¹ 

Cláudia Lorena Ribeiro Lopes¹ 

Gisele Bezerra da Silva² 

José Alberto Pereira Pires³ 

Madson Roger Silva Lima Filho⁴ 

RESUMO

Introdução: O hematoma subdural crônico (HSDC) é uma coleção encapsulada, de fluido, sangue e seus produtos de degradação em camadas entre os revestimentos da aracnoide e da dura-máter na superfície do cérebro, frequentemente observada na prática neurológica e neurocirúrgica. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 90 anos, deu entrada no consultório com queixa de confusão mental e cefaleia crônica persistente refratária a analgesia. Sabidamente cardiopata e em uso de ASS 100mg/dia, apresentando escala de coma de Glasgow (ECG) 14. Trouxe tomografia computadorizada (TC) de crânio evidenciando hematoma subdural crônico bilateral, com diâmetro maior à esquerda. Optou-se por tratamento conservador com atorvastatina 20mg/dia. Após 30 dias em uso da medicação retornou ao consultório assintomático, com ECG 15 e nova TC de crânio evidenciando melhora significativa das coleções subdurais bilaterais. **Conclusão:** A administração de atorvastatina pode modular a neuroinflamação no HSDC de forma eficaz, através de um mecanismo que envolve a alteração da invasão de leucócitos periféricos, a polarização alternativa da micróglia/macrófagos e a diminuição da deposição de colágeno. Tendo, portanto, efeitos antiangiogênicos, antiinflamatórios e fibrogênicos.

Palavras-chave: Hematoma subdural crônico; Tratamento conservador; Atorvastatina

ABSTRACT

Introduction: Chronic subdural hematoma (CSDH) is an encapsulated collection of fluid, blood and its degradation products layered between the arachnoid and dura mater linings on the surface of the brain often seen in neurological and neurosurgical practice. **Case presentation:** A 90-year-old male patient was admitted to the medical office complaining of mental confusion and persistent chronic headache that would be refractory to analgesia. He was known to have heart disease and was taking ASS 100mg/day, presenting a Glasgow coma scale (GCS) 14. He brought a brain computed tomography (CT) scan showing bilateral chronic subdural hematoma, with a larger diameter on the left. We opted for conservative treatment with atorvastatin 20mg/day. After 30 days using the medication, he

¹Medical student, Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP), Instituto de Educação Superior do Vale Do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba (PI), Brazil.

²Master in Women Health, Academic coordinator, Dirceu Arcoverde State Hospital (HEDA), Parnaíba (PI), Brazil.

³MD, MSc, Neurosurgeon - Pain, Spine and Brain. Professor, Federal University of Maranhão; University Hospital of Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

⁴MD, Professor, Faculdade Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba (PI), Brazil.

Received Dec 12, 2022

Accepted Dec 28, 2022

returned to the office asymptomatic, with a GCS of 15 and a new brain CT showing a significant improvement in the bilateral subdural collections. **Conclusion:** Atorvastatin administration can effectively modulate neuroinflammation in CSDH through a mechanism involving alteration of peripheral leukocyte invasion, alternative microglia/macrophage polarization, and decreased collagen deposition. Therefore, it has antiangiogenic, anti-inflammatory and fibrogenic effects.

Keywords: Chronic subdural hematoma; Conservative treatment; Atorvastatin

INTRODUÇÃO

O hematoma subdural crônico (HSDC) é uma coleção encapsulada de fluido, sangue e seus produtos de degradação em camadas entre os revestimentos da aracnoide e da dura-máter na superfície do cérebro, frequentemente observada na prática neurológica e neurocirúrgica. O HSDC foi descrito pela primeira vez por Johannes Wepfer em 1657, que observou um “cisto sangrento” no espaço subdural de um homem idoso post mortem. Em 1857, Virchow a chamou de “paquimeningite hemorrágica interna crônica” e indicou que poderia ser iniciada por trauma. Assim, hodiernamente, sabe-se que a sua incidência e prevalência aumentam com a idade e atingem, principalmente, homens na oitava década de vida^{6,8}.

O HSDC tem como evento desencadeante uma lesão traumática causando ruptura das veias ponte que atravessam do cérebro para os seios durais venosos de drenagem. Isso, por sua vez, resultaria no acúmulo de sangue venoso dentro do espaço subdural ao longo do tempo. Subsequentemente, como uma forma de reparo, o sistema imunológico do corpo é ativado levando a uma resposta inflamatória crônica na dura-máter, resultando em exsudação de fibrina e crescimento de novos capilares. Contudo, a ativação persistente ou crônica da inflamação pode estimular o crescimento de novas membranas e o acúmulo de fluido ao longo do tempo. As células inflamatórias recrutadas para o espaço subdural têm papéis pró-angiogênicos que suportam o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos. Esses vasos são “vazantes”, permitindo micro-hemorragias e exsudação de fluido e estão associados aos mecanismos fisiopatológicos do HSDC^{5,7}.

Concomitantemente, as manifestações clínicas geralmente incluem cefaleia, disartria e déficit motor, distúrbios do sono, alterações comportamentais e irritabilidade, entre outros. Diante disso, a evacuação cirúrgica da coleção subdural continua sendo a principal abordagem para pacientes sintomáticos. Os

procedimentos cirúrgicos para o tratamento desses hematomas incluem técnicas tradicionais como craniectomias e craniotomias, métodos minimamente invasivos e outros procedimentos incomuns como punções subdurais. Além disso, o tratamento conservador utilizando inibidores da ECA, corticosteroides, atorvastatina ou ácido tranexâmico também é uma opção, podendo ser utilizado em monoterapia ou em complemento à abordagem neurocirúrgica⁴⁻⁸.

Em vista disso, embora classicamente usado como um fármaco redutor do colesterol, a atorvastatina tem uma série de outras propriedades que podem ser exploradas no tratamento do HSDC. Isso inclui efeitos antiangiogênicos, anti-inflamatórios e até mesmo efeitos fibrogênicos. Assim, por meio desse mecanismo, a atorvastatina reduz o hematoma, recuperando a função neurológica e diminuindo a necessidade de cirurgia. Nessa perspectiva, estudos preliminares sugeriram a eficácia da atorvastatina como uma opção de tratamento conservador no HSDC com resolução completa do hematoma em 6 meses ao uso dessa medicação^{5,7}.

RELATO DO CASO

Paciente sexo masculino, 90 anos, deu entrada no consultório com queixa de confusão mental e cefaleia crônica persistente refratária à analgesia. Sabidamente cardiopata e em uso de ASS 100mg/dia, apresentando ECG 14. Trouxe TC de crânio evidenciando hematoma subdural crônico bilateral, com diâmetro maior à esquerda. Diante do alto risco cardiológico cirúrgico optou-se por tratamento conservador com atorvastatina 20mg/dia. Após 30 dias em uso da medicação retornou ao consultório assintomático, com ECG 15 e nova TC de crânio evidenciando melhora significativa das coleções subdurais bilaterais. O tratamento com atorvastatina

20mg/dia foi mantido e o paciente foi orientado para retornar após 1 mês com novo exame de imagem (Figuras 1 e 2).

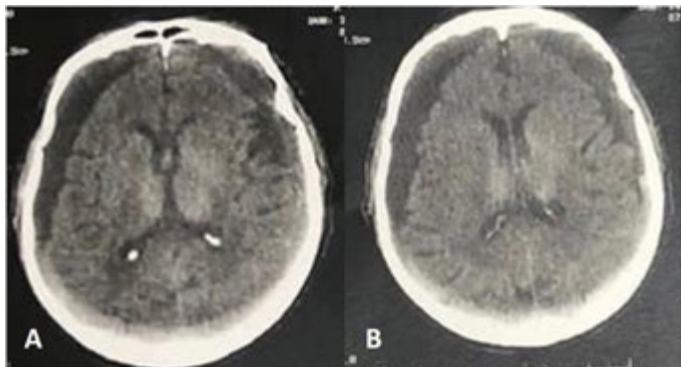


Figura 1. A-B. Tomografia computadorizada de crânio mostrando hematoma subdural crônico bilateral.

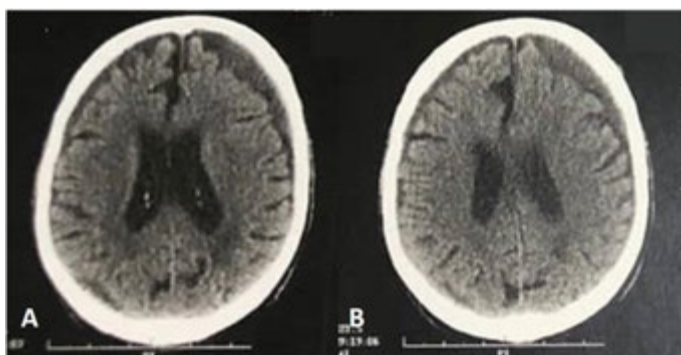


Figura 2. A-B. Tomografia de crânio realizada 1 mês após início do tratamento com atorvastatina evidenciando reabsorção das coleções subdurais.

DISCUSSÃO

O HSDC é uma forma de hemorragia intracraniana comum em adultos mais velhos. O evento desencadeador geralmente é um pequeno traumatismo craniano e a inflamação subsequente pode desempenhar um papel importante na sua patogênese. O espectro clínico se apresenta de forma heterogênea, e o início e a progressão dos sintomas podem variar de dias a semanas. Múltiplos procedimentos cirúrgicos, como broca helicoidal ou craniotomia, são comumente usados para drenar fluido do HSDC, reduzindo assim, seu tamanho e prevenindo morbidade e mortalidade neurológica secundária à compressão do tecido cerebral. Além disso, muitos pequenos HSDC podem ser tratados

de forma conservadora devido à sua baixa propensão a causar morbidade neurológica^{9,11}.

Contudo, em uma população envelhecida, determinar o manejo ideal da HSDC em pessoas idosas é de importância crescente. Embora a idade média dos pacientes internados em unidades neurocirúrgicas seja de 77 anos, atualmente não existe consenso no manejo de pacientes muito idosos com HSDC acima de 90 anos. Dessa forma, estudos anteriores relataram aumento da mortalidade após cirurgia nesses pacientes, além de resultado funcional ruim em comparação com indivíduos mais jovens. Múltiplas comorbidades, menor reserva fisiológica, pior estado funcional pré-mórbido e o natural aumento do risco de morte em pessoas muito idosas são fatores que provavelmente contribuem para esses resultados^{1-3,10,11}.

O desenvolvimento de HSDC envolve uma confluência de processos fisiopatológicos. Inicialmente, um pequeno trauma causa ruptura das veias ponte que atravessam do cérebro para os seios durais-venosos de drenagem e a clivagem das células da borda dural. O sangue é interposto entre a camada de células quebradas e o restante da dura-máter. As células durais lesadas liberam citocinas atraindo células inflamatórias, principalmente neutrófilos e eosinófilos. Alguns dos fibroblastos tornam-se miofibroblastos e sintetizam quimiocinas, recrutando mais células inflamatórias. As prostaglandinas e quimiocinas induzem a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que, por sua vez, recruta células endoteliais na membrana externa. Os capilares imaturos sem a membrana basal, submetidos à alta pressão por falta de drenagem de um lado e pressão negativa no espaço subdural recém-formado do outro lado, permitem o extravasamento de todo o conteúdo vascular para a cavidade do hematoma^{5,7}.

Progressivamente mais eosinófilos são recrutados, além de plasminogênio e trombina para dentro da cavidade. Acredita-se que os altos níveis de fibrina/fibrinogênio encontrados no líquido do HSDC representem fibrinólise excessiva provocando a quebra do coágulo e, portanto, hemorragia contínua. Este processo produz lesão celular, aumento adicional de células inflamatórias e produção de VEGF continuamente. O ciclo se perpetua e o hígroma se torna um HSDC. A membrana está totalmente constituída e sofre ainda mais danos pelo ritmo pulsante constante do conteúdo intracraniano e pelas mudanças de posição da cabeça. Assim, a fisiopatologia do HSDC envolve

uma via entrelaçada mais complexa de angiogênese, inflamação, microsangramentos recorrentes, exsudatos e coagulopatia local^{5,7}.

Com a melhor compreensão da fisiopatologia da HSDC (Figura 3), as terapias não cirúrgicas eficazes podem potencialmente evitar a necessidade de cirurgia nesses grupos de pacientes vulneráveis. Assim, além de seu papel na redução dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade, a atorvastatina também tem sido amplamente investigada no manejo do HSDC devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras^{5,7}.

Suspeita-se que a inflamação subsequente à hemorragia subdural rompa as células da barreira endotelial, resultando em vasos sanguíneos que “vazam”. Estudos demonstraram que a atorvastatina possui efeitos antiangiogênicos ao inibir VEGF e interleucina (IL-8), efeitos antiinflamatórios reduzindo fator de necrose tumoral (TNF- α) e proteína quimioatraente de monócitos (MCP1), e até mesmo efeitos fibrogênicos ao reduzir a deposição de colágeno¹².

Outrossim, as estatinas podem alterar a função das células T e das células apresentadoras de antígenos (APC) e inibir a invasão de células imunes por meio da modulação da expressão de moléculas de adesão celular. Diante disso, as estatinas atuam na modulação das funções supressivas e no recrutamento de Células T reguladoras (Tregs) para tecidos inflamatórios. Além disso, a

administração de atorvastatina atenua o fenótipo de microglia/macrófago M1, Frequentemente destrutivo, ao mesmo tempo em que aumenta o fenótipo M2 responsável por suprimir a neuroinflamação e promover o reparo do Sistema nervoso central. Estudos preliminares sugeriram a eficácia da atorvastatina como uma opção de tratamento conservador na HSDC com resolução completa do hematoma em 6 meses. Através deste mecanismo, a atorvastatina pode ser útil no manejo de pacientes com HSDC, reduzindo o hematoma, recuperando a função neurológica e diminuindo a necessidade de cirurgia^{5,7,8,12}.

CONCLUSÃO

Conhecer os mecanismos fisiopatológicos do hematoma subdural crônico é essencial para a escolha do tratamento. A administração de atorvastatina pode modular a neuroinflamação no hematoma de forma eficaz, através de um mecanismo que envolve a alteração da invasão de leucócitos periféricos e a polarização alternativa da micróglia/macrófagos. Dessa forma, o uso da atorvastatina tem efeitos anti-inflamatórios e de controle sobre a angiogênese e com o uso dessa droga, até 6 meses diariamente, a absorção do hematoma pode ser acelerada, como observado no caso apresentado.



Figura 3. Fisiopatologia do hematoma subdural crônico.

REFERÊNCIAS

1. Abe Y, Maruyama K, Yokoya S, et al. Outcomes of chronic subdural hematoma with preexisting comorbidities causing disturbed consciousness. *J Neurosurg.* 2017;126(4):1042-6. <http://dx.doi.org/10.3171/2016.3.JNS152957>. PMID:27231976.
2. Brennan PM, Koliass AG, Joannides AJ, et al. The management and outcome for patients with chronic subdural hematoma: a prospective, multicenter, observational cohort study in the United Kingdom. *J Neurosurg.* 2017;127(4):732-9. <http://dx.doi.org/10.3171/2016.8.JNS16134>. PMID:27834599.
3. Christopher E, Poon MTC, Glancz LJ, et al. Outcomes following surgery in subgroups of comatose and very elderly patients with chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev.* 2019;42(2):427-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-018-0979-4>. PMID:29679178.
4. Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE, et al. The surgical management of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev.* 2012;35(2):155-69, discussion 169. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-011-0349-y>. PMID:21909694.
5. Edlmann E, Giorgi-Coll S, Whitfield PC, Carpenter KLH, Hutchinson PJ. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):108. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-017-0881-y>. PMID:28558815.
6. Figueredo-Acosta H. Casos clínicos sobre tratamento conservador del hematoma subdural crónico. *Rev Cuba Med Mil.* [Internet]. 2021 [Accessed: 12/12/2022];50(2):e940. Available from: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/940>
7. Decaux O, Cador B, Dufour T, et al. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with steroids: two case reports. *Rev Med Interne.* 2002;23(9):788-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(02\)00676-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(02)00676-8). PMID:12378833.
8. Laldjising ERA, Cornelissen FMG, Gadraj PS. Practice variation in the conservative and surgical treatment of chronic subdural hematoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195:105899. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105899>. PMID:32516640.
9. Miah IP, Jellema K, Peul WC, Holl DC, Blaauw J, van der Gaag NA. Chronic subdural hematoma: a variable clinical picture that asks for tailored treatment. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2021;165:D5731. PMID:34854605.
10. Stippler M, Ramirez P, Berti A, MacIndoe C, Villalobos N, Murray-Krezan C. Chronic subdural hematoma patients aged 90 years and older. *Neurol Res.* 2013;35(3):243-6. <http://dx.doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000163>. PMID:23485051.
11. Shlobin NA, Kedda J, Wishart D, Garcia RM, Rosseau G. Surgical management of chronic subdural hematoma in older adults: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(8):1454-62. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glaa293>. PMID:33220683.
12. Xu X, Gao W, Cheng S, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of atorvastatin in a murine model of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):167. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-017-0934-2>. PMID:28835272.

CORRESPONDING AUTHOR

Cynthia Cardozo Lima

Medical student

Instituto de Educação Superior do Vale Do Parnaíba

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí

Parnaíba, Piauí, Brazil

E-mail: cyslimma@gmail.com

Funding: *nothing to disclose.*

Conflict of interests: *nothing to disclose.*

Encephaloceles in the Amazon: report of two cases and literature review

Encefalocele na Amazônia: relato de dois casos e revisão de literatura

Victor Rodrigo Félix dos Santos¹ 

Victor do Valle Guttemberg² 

Paloam Cardoso Nôvo³ 

Roberto Andrade Lima⁴ 

Sthephanie Ramos de Farias⁴ 

Robson Luís Oliveira de Amorim⁴ 

ABSTRACT

Encephaloceles are malformations that results in extravasation of intracranial contents due to absence of suture in the cranium. They can occur in the occipital, parietal temporal and frontal regions, and the most common region affected is the occipital. Among encephaloceles there is a rare form called Giant encephalocele, which can achieve the dimensions of the skull. Giant encephaloceles always are a challenge for Neurosurgeons and there are few cases reported in literature. Two cases are reported, one 25 day-old baby with a lobulated lesion with cystic of great dimensions in parietal region, without other alteration in the movements or central nervous system. The other one is a 9 month-old child with ruptured occipital encephalocele, and presenting neurological deficits.

Keywords: *Giant encephalocele; Amazon; Neurosurgery; Literature review*

RESUMO

Encefaloceles são malformações que resultam em extravasamento de conteúdo intracraniano devido à ausência de sutura no crânio. Podem ocorrer nas regiões occipital, parietal temporal e frontal, sendo a região mais comumente acometida a occipital. Entre as encefaloceles existe uma forma rara denominada encefalocele gigante, que pode atingir as dimensões do crânio. As encefaloceles gigantes sempre são um desafio para os neurocirurgiões e são poucos os casos relatados na literatura. São relatados dois casos, um bebê de 25 dias com lesão lobulada com cística de grandes dimensões em região parietal, sem outras alterações nos movimentos ou no sistema nervoso central. O outro é uma criança de 9 meses com rotura de encéfalo occipital, apresentando défices neurológicos.

Palavras-chave: *Encefalocele gigante; Amazonas; Neurocirurgia; Revisão da literatura*

¹Medical student, Faculty of Medicine, State University of Amazonas, Manaus (AM), Brazil.

²Medical student, Federal University of Amazonas of Medicine, Manaus (AM), Brazil.

³MD, Post-Graduation Program on Basic and Advanced Immunology, Federal University of Amazonas, Manaus (AM), Brazil.

⁴MD, Division of Neurosurgery, Getúlio Vargas University Hospital, Manaus (AM), Brazil.

Received Jan 1, 2023
Corrected Feb 15, 2023
Accepted Feb 18, 2023

INTRODUCTION

Encephaloceles represent a form of neural tube defect related to the partial absence of skull sutures, which result in extravasation of intracranial contents. These malformations can occur in the occipital, parietal, temporal and frontal regions, and are classified according to the region in which they arise¹. Among those cited, the most common is the occipital. Among its causes, we can mention nutritional, environmental and genetic factors, such as maternal endocrinopathies, vitamin A, zinc and folic acid deficiency. In addition, they may be related to chromosomal abnormalities such as trisomies 13, 18 and 21, as in Meckel Gruber, Knobloch and Walker Warburg syndromes. It may be related to other malformations, microcephaly, ventriculomegaly, cerebellar dysplasia, corpus callosum agenesis, holoprosencephaly and Arnold Chiari type II¹. This class of defects is of great importance in infant morbidity and mortality, and may cause intrauterine or neonatal fetal death or severe impairment of motor and intellectual capacity, as well as quality of life^{2,3}. Estimates of the prevalence of neural tube defects are 1.5 cases in a thousand births, with Encephaloceles accounting for 0.3, but there is still a discrepancy between prevalences².

Its incidence was measured at about 1-4 cases per 10,000 newborns, among these, the occipital encephalocele has been shown to be the most common (75% of the cases), followed by the frontoethmoidal, parietal and sphenoid respectively. It is worth mentioning the seasonal epidemiological characteristic of this malformation. Prevalence may vary depending on the location, for example, anterior encephalocele is particularly prevalent in Southeast Asia, while in the West, occipital encephalocele is the most common⁴.

Encephaloceles are highly associated with morbidity and mortality, especially the occiput, considering that it has the worst prognosis regarding pre- and postoperative interventions. Early incision and repair is recommended as a well-known way to reduce complications including cerebrospinal fluid leakage and cognitive impairment⁵.

Encephaloceles can vary in size, in some cases they are a few centimeters and in others they exceed the dimensions of the skull, being called Giant encephaloceles, which are always a challenge for the surgical team. Giant encephaloceles are entities that have few cases reported in the literature, so we present 2 cases that occurred in our pediatric neurosurgery service in Amazonas^{6,7}.

CASES PRESENTATION

Case 1

Male infant, 25 day-old, born by cesarean delivery, at 33 weeks, with a lobulated lesion with cystic characteristics in contiguity with the scalp and of great volume. He was referred from the country side of Amazonas to the reference service in pediatrics in the state of Amazonas, 3 months after his previous diagnosis to be evaluated by pediatrics and neurosurgery teams. On the day of the neurosurgical evaluation, the patient was 6 month-old, 5.2 kg, agitated, tearful and irritated, moving all the limbs and with a tumor in the parietal region measuring 30x25x26cm), translucent, with intact skin and no material of cerebrospinal fluid (CSF) leakage. Magnetic resonance imaging of the skull and computed tomography (CT) were requested and a giant encephalocele in the parietal region was diagnosed. Given the diagnosis, a surgical procedure in dorsal decubitus and head rotation was indicated for tissue excision and repair, without the need for ventriculoperitoneal shunt.

Three months after the operation, the patient was in good general condition, with good evolution, responsive to stimuli, all limbs moving and without signs of motor deficits and surgical wound with good healing (Figures 1, 2 and 3).



Figure 1. Pre-operative image.



Figure 2. Postoperative image.



Figure 3. Giant encephaloceles.

Case 2

Female infant, born by cesarean delivery at 39 weeks, 9 month-old, in Manaus, referred to the neurosurgery service, presenting with ruptured occipital giant encephalocele, with drainage of CSF, with open fontanelles. The patient was in pain, irritated, tearful and with neurological deficits. The diagnosis was given 5 months ago, associated with cerebellar hypoplasia.

The procedure was performed in a prone position for tissue removal, repair of structures and scalp. In addition, it was necessary to perform ventriculoperitoneal shunt.

One month after the operation, the patient was progressing well and without neurological deficits (Figures 4 and 5).



Figure 4. Preoperative image.

DISCUSSION

Giant encephaloceles are rare and challenging due to the difficulty in positioning and managing the airway, especially in occipital locations. Furthermore, rupture may occur during intubation by hyperextension. Other difficulties are significant intraoperative blood loss, hypothermia, infection, and CSF loss. Drainage of cerebrospinal fluid from the hernial sac to facilitate positioning is needed. There are cases, as reported by Naik et al.⁶, where due to the large volume it is impossible to perform intubation with the

patient in the supine position, requiring the patient to be carried out beyond the edge of the operating table with the help of an assistant to hold the head. The positioning is mainly reported in the occipital region and procedure is performed in lateral decubitus. In our cases one was performed in ventral decubitus and the other in dorsal decubitus with lateralization of the head. Encephaloceles may be associated with other congenital malformations of the central nervous system, Arnold-Chiari II, agenesis of the corpus callosum and hydrocephalus. Magnetic resonance imaging linked to venography and computed tomography are standard exams for



Figure 5. Postoperative image.

diagnosis and treatment, but in the Amazonian treatment center there are difficulties regarding access to this exam⁸.

It is evident as a challenging anomaly due to its dependence on a specialized multidisciplinary approach, which in many medical centers does not have the desired support. Therefore, the prognosis is dependent on the amount of herniated brain tissues, precursor anomalies and techniques addressed in the surgical procedure, thus, the smaller the area of herniated tissues, the better the prognosis. Regardless of the surgical technique performed, difficulties such as hypothermia, bradycardia, intraoperative blood loss and cardiac arrest are frequently presented to the surgeon in the intraoperative period⁹. The ideal period for surgical intervention is from birth to 4 months¹⁰.

The main postoperative complications are hydrocephalus, infection and convulsions, in our cases none of these alterations were noticed in the postoperative period¹.

This study has several limitations. First, there is a small subset of patients, scarce data from original, and had no data of costs collected. Furthermore, there is lack of data about the prevalence of Giant Encephalocele in the Amazon.

CONCLUSION

Giant encephaloceles are always an intraoperative management challenge, not only for the neurosurgery but also for the anesthesiologist, due to the difficulty in positioning and managing the airway and possible complications. The adequate preparation of the surgical team for the management of these patients, together with the multidisciplinary team, is always vital for a good prognosis and provides a better quality of life for these patients, but in many centers the desired support for these patients is still lacking.

REFERENCES

1. SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE, Monteagudo A. Posterior Encephalocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):B9-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.177>. PMID:33168216.
2. Fujimori E, Baldino CF, Sato APS, Borges ALV, Gomes MN. Prevalence and spatial distribution of neural tube defects in São Paulo State, Brazil, before and after folic acid flour fortification. *Cad Saude Publica.* 2013;29(1):145-54. PMID:23370034.
3. Markovic I, Bosnjakovic P, Milenkovic Z. Occipital Encephalocele: cause, incidence, neuroimaging and surgical management. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(3):200-5. <http://dx.doi.org/10.2174/1573396315666191018161535>. PMID:31656152.
4. Tan E, Makaranka S, Mohamed N, Cavale N. Occipital encephalocele in a neonate: a case successfully managed by excision and formation of a reverse visor scalp flap. *BMJ Case Rep.* 2020;13(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-232127>. PMID:31969420.
5. Ribeiro GP, Amaral WN. Occipital meningoencephalocele, ultrasound diagnosis - case report. *RBUS Rev Bras ultrasonography.* 2014;16:64-70.
6. Naik V, Marulasiddappa V, Gowda Naveen MA, Pai SB, Bysani P, Amreesh SB. Giant encephalocele: a rare case report and review of literature. *Asian J Neurosurg.* 2019;14(1):289-91. http://dx.doi.org/10.4103/ajns.AJNS_87_18. PMID:30937057.
7. Zahid S, Khizar A. Giant occipital encephalocele: a case report, surgical and anesthetic challenge and review of literature. *Egypt J Neurosurg.* 2021;36(1):38. <http://dx.doi.org/10.1186/s41984-021-00136-8>.
8. Hakimi T, Mangal MN, Ghiasi K, Massror AQ, Jawed MA. Giant Encephalocele. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2021;67:101817. <http://dx.doi.org/10.1016/j.epsc.2021.101817>.
9. Mahapatra AK. Giant encephalocele: a study of 14 patients. *Pediatr Neurosurg.* 2011;47(6):406-11. <http://dx.doi.org/10.1159/000338895>. PMID:22776867.

10. Pereira ALA, Bião de Souza MA, Santos JC. Temporal trend of congenital malformations of the nervous system in the last four years in Brazil. *Rev Pesqui in Fisioter.* 2018;8(1):16-23. <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v8i1.1586>.

CORRESPONDING AUTHOR

Victor Rodrigo Félix dos Santos
Medical student
State University of Amazonas
Faculty of Medicine
Manaus, Amazonas, Brazil
E-mail: vrfds.med18@uea.edu.br

Funding: *nothing to disclose*

Conflicts of interest: *nothing to disclose*

Ethics committee: *The present study was approved by the Research Ethics Committee*

Spontaneous Epidural Haematoma in Sickle Cell Anaemia: case report and literature review

Hematoma Epidural Espontâneo em Anemia Falciforme: relato de caso e revisão de literature

Milankumar Senjaliya¹ 

Ankur Pachani¹ 

Bhargav Trivedi¹

ABSTRACT

Trauma to the skull causing injury to the middle meningeal artery, middle meningeal vein, or dural venous sinuses is responsible for most cases of epidural Haematoma (EDH). Spontaneous EDH is a rare entity in clinical practice. Common causes include sinusitis, coagulation abnormalities, dural metastasis, and Langerhans cell histiocytosis. Non traumatic spontaneous epidural Haematoma is a rare and often unmentioned complication of sickle cell disease (SCD). It is often associated with skull bone infarction. We report a case of spontaneous EDH in a patient with SCD and review the world literature regarding this rare entity. An 18-year-old male with sickle cell disease presented with vaso-occlusive crisis. About 24 hours after hospital admission, the patient had sudden deterioration of his mental status. An emergency CT scan of the head revealed a large right-sided parietal epidural hematoma with mass effect and midline shift. The patient underwent emergent hematoma evacuation, and he made good recovery. The possible pathogenesis of this rare condition are discussed.

Keywords: Computed tomography; Craniotomy; Sickle cell anaemia; Spontaneous epidural Haematoma

RESUMO

O trauma craniano, provocando lesão na artéria meníngea média, veia meníngea média ou seios venosos durais, é responsável pela maioria dos casos de hematoma epidural (HED). O HED espontâneo é uma entidade rara na prática clínica. Causas comuns incluem sinusite, anormalidades de coagulação, metástase dural e histiocitose de células de Langerhans. O hematoma epidural espontâneo não traumático é uma complicação rara e, muitas vezes, não mencionada da doença falciforme (DF). É frequentemente associado ao infarto ósseo do crânio. Relatamos um caso de HED espontâneo em paciente com DF e revisamos a literatura mundial sobre essa entidade rara. Um homem de 18 anos com anemia falciforme apresentou crise vaso-oclusiva. Cerca de 24 horas após sua internação, o paciente apresentou súbita deterioração do estado mental. Uma tomografia computadorizada (TC) da cabeça de emergência revelou um grande hematoma peridural parietal do lado direito com efeito de massa e desvio da linha média. O paciente foi submetido à evacuação de hematoma emergente e teve boa recuperação. As possíveis patogêneses desta condição rara são discutidas.

Palavras-chave: Tomografia computadorizada; Craniotomia; Anemia falciforme; Hematoma peridural espontâneo

¹MD, Department of Neurosurgery, PDU Medical College and Civil Hospital, Rajkot, Gujarat, India.

Received Feb 1, 2023

Accepted Feb 20, 2023

INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) is caused by a single amino acid substitution on the beta globin chain resulting in the propensity of the haemoglobin molecule to polymerize in deoxygenated state. The abnormal polymerization is responsible for subsequent RBC injury, haemolysis, microvascular injury, and classical acute and chronic manifestations of the disease. Neurologic manifestations secondary to SCD are common and affect about 35% of patients¹. Although reports vary², existing data suggest that 54% of these patients suffer from ischemic strokes and 34% from intracranial bleeding¹. Intracerebral, subarachnoid, intraventricular, subdural, and epidural bleeds have been reported, with subarachnoid haemorrhage being the most common, especially in young adults¹⁻³. Isolated nontraumatic spontaneous epidural haematoma (EDH) is an exceedingly rare complication of SCD. Other reported etiologies of spontaneous EDH are infectious⁴⁻⁶, coagulation abnormalities associated with end stage renal disease and haemodialysis⁷⁻⁹, dural metastasis¹⁰⁻¹³, and Langerhans cell histiocytosis¹⁴⁻¹⁶. This is a case of a young man with SCA (Haemoglobin SS, HbSS) with non-traumatic spontaneous intracranial EDH following a vaso-occlusive crisis that was successfully managed with craniotomy and evacuation of Haematoma without any undesirable sequel.

CASE PRESENTATION

An 18-year-old male with a history of sickle cell disease (HbSS) and multiple previous admissions for vaso-occlusive crisis (VOC) admitted to the peripheral hospital with increasing severity headache. As per history from relatives, there was no local evidence of head trauma and no neurologic signs. About 24 hours after peripheral hospital admission, the patient suddenly became unresponsive. An intubation done at peripheral centre and an emergency CT scan of the head revealed a large right-sided parietal epidural hematoma with midline shift and mass effect. No subgaleal or subperiosteal collection was noted. There was no noticeable bone infarction overlying the hematoma (Figure 1). After CT finding, patient was referred to civil hospital. On arrival, patient was unconscious, and Glasgow Coma Scale (GCS) was E1 VetM5 and right side pupil was dilated and not reacting to light. The patient underwent a right parietal craniotomy and evacuation of EDH under general endotracheal anaesthesia. Intraoperatively, the skull appeared grossly normal, and the patient had a good postoperative recovery (Figure 2).

After 11 days of hospital admission he was discharged with GCS 15 and no neurodeficits. Postoperative CT scan showed complete evacuation of haematoma (Figure 3).

DISCUSSION

Epidural Haematoma is a collection of blood between the calvaria and the dura. It is almost always caused by head trauma associated with skull fracture. Haematoma occurs because of bleeding from ruptured middle meningeal vessels or diploic veins. Spontaneous EDH is rarely reported in literature and its incidence is not known. Spontaneous EDH in a patient with sickle cell disease (SCD) represents a rare and frequently unmentioned complication of this haemoglobinopathy. In this category of patients, typically there is no evidence of head trauma, cephalohaematoma or skull fracture. The clinical presentation of EDH in SCD patients is different from the classic description of post traumatic EDH which usually is characterized by a lucid interval. A high index of suspicion is needed for prompt diagnosis and treatment of this rare complication of SCD. Spontaneous EDH in patients with HbSS often occurred along with skull infarction^{1,4-8}. However, the pathogenesis has not been fully elucidated. At least three pathophysiologic mechanisms have been proposed. The frequent concurrence of skull infarctions along with spontaneous intracranial epidural Haematoma has been noted to suggest a mechanism whereby infarction of the skull leads to periosteal elevation, disruption of the cortical bone margin, and bleeding into the epidural space⁵. Another theory proposes that insufficient venous drainage is the inciting event that leads to oedema and haemorrhage¹. In spontaneous EDH not associated with skull infarction, the patients' skull is said to have abnormal anatomy because of a pathological process of chronic medullary haematopoiesis. The proliferation of this hematopoietic skull tissue with resultant expansion in response to acute anaemia results in the expanding hematopoietic tissue disrupting the inner and outer skull margins and precipitating extravasations of blood and hematopoietic tissue into the subgaleal and epidural spaces². Our patient presented with persistent headache, there was no evidence of skull infarction on CT scan and the skull looked normal during craniotomy. The exact cause of the EDH in our patient remains unclear. However, as noted in literature, the violation of the cortical bone margin resulting in extravasations of blood into epidural space in our patient might have occurred at microscopic level². Further research into the pathogenesis of spontaneous EDH in sickle cell disease is required.

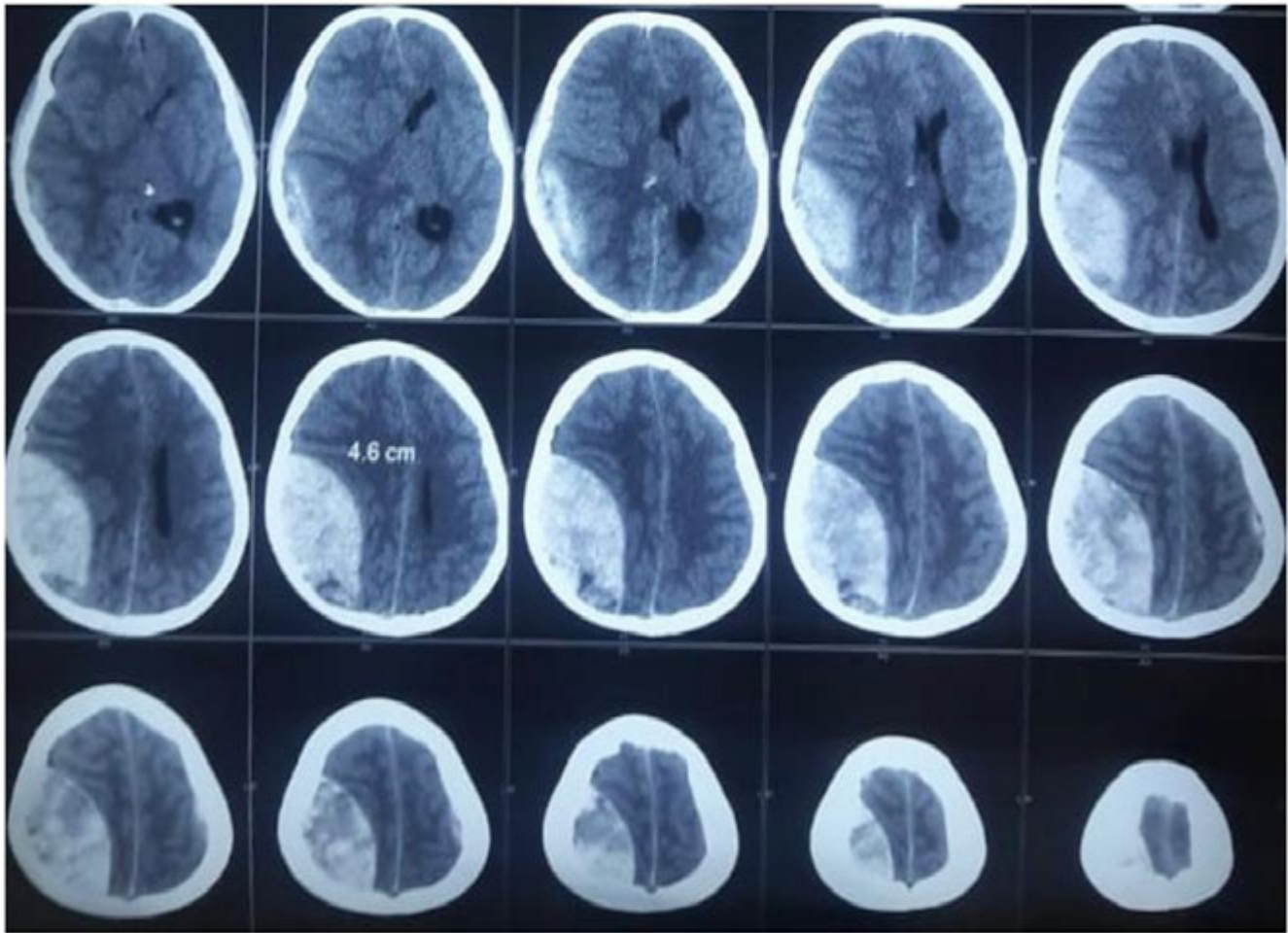


Figure 1. Brain computed tomography scan showing right parietal acute epidural haematoma.

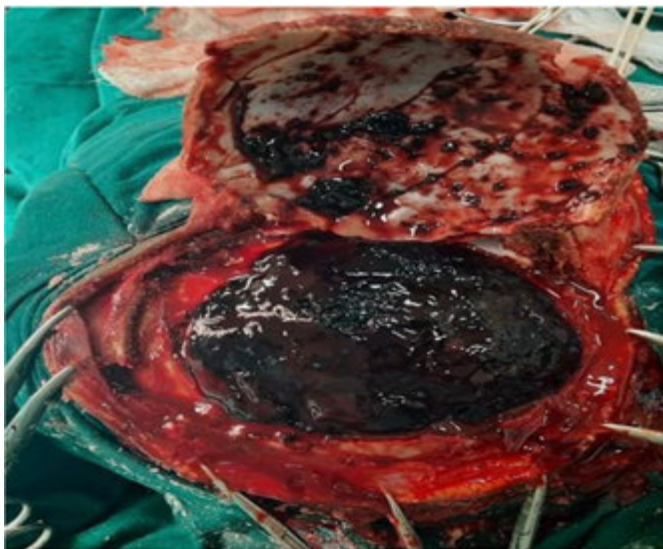


Figure 2. Intraoperative haematoma.

Unlike spontaneous EDH associated with sinus infection, an infective process is a remote possibility in the pathogenesis of spontaneous intracranial EDH in patients with SCD.

Despite the background haemoglobinopathy, this patient successfully underwent standard craniotomy and evacuation of EDH under general endotracheal anaesthesia with complete recovery and no undesirable complication. Surgical evacuation remains the standard of treatment for this condition and the presence of sickle cell haemoglobinopathy should not serve as a contraindication.

Patients admitted with VOC developed EDH, did so with a median of 24 hours, suggesting that early deterioration is expected in this patient population. Patients who suffered from concurrent bony infarction or subgaleal haemorrhage had a survival rate of 100%. This may indicate that vaso-occlusive etiology of the EDH carries

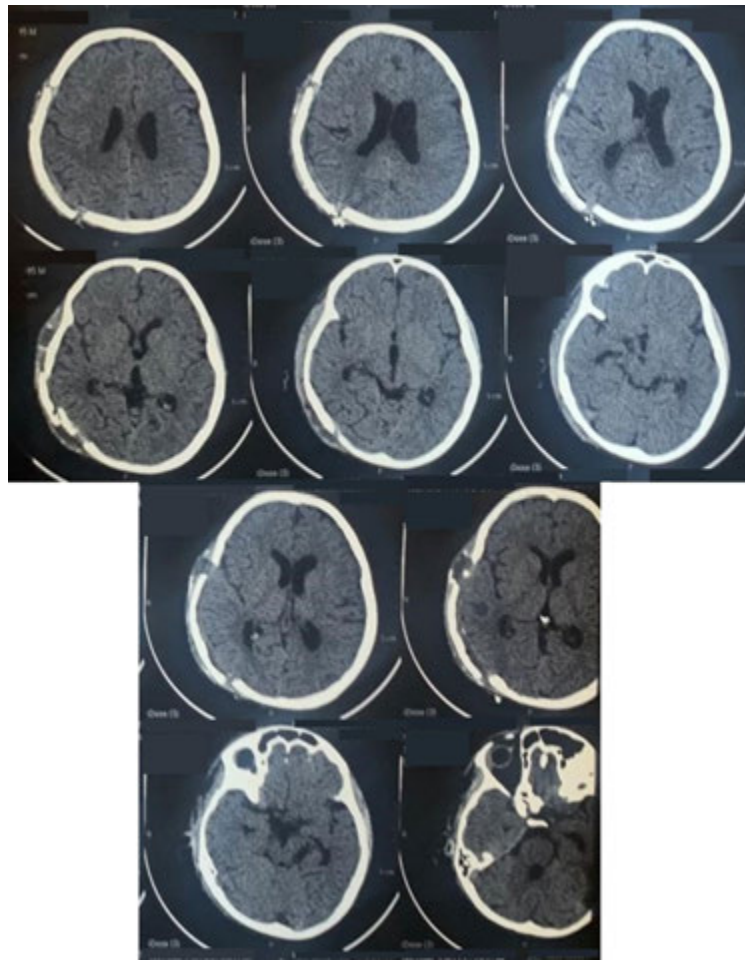


Figure 3. Post operative computed tomography scan showing complete evacuation of Haematoma.

better prognosis. This would also explain presence of EDH with contralateral subgaleal haemorrhage as skull bone infarction could be diffused¹⁷. The identification of bone infarction can be challenging. MRI appears to be the most sensitive tool. CT scan has low yield especially in the acute phase of the disease¹⁸. Infarcted bone can appear normal intraoperatively although thinning of the inner cortex is frequently seen. In 3 out of 7 patients who succumbed to their disease, an MRI ruled out any bony infarction. In the other 4 cases, no bone damage was noted by CT scan or on intraoperative inspection. We propose that patients without any obvious bony disruption and infarction, most likely suffer from microfracture of the inner table and extrusion of blood and hematopoietic cells in the epidural space due to rapid expansion of haematopoiesis. Presence of coagulopathy as in disseminated intravascular coagulopathy (DIC) makes the bleeding significantly worse. Patients who suffered from spontaneous EDH and suffered from DIC had a 100% mortality.

CONCLUSION

Spontaneous EDH is a rare occurrence; its occurrence in SCD patients is rarer still. A high index of suspicion is required in the diagnosis and treatment of EDH in patient with sickle cell anaemia. Operative management is associated with excellent outcomes as demonstrated in our index patient.

REFERENCES

1. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94. PMID:9414296.

2. Gueguen A, Mahevas M, Nzouakou R, et al. Sickle-cell disease stroke throughout life: a retrospective study in an adult referral center. *Am J Hematol.* 2014;89(3):267-72. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23625>. PMID:24779035.
3. Strouse JJ, Hulbert ML, DeBaun MR, Jordan LC, Casella JF. Primary hemorrhagic stroke in children with sickle cell disease is associated with recent transfusion and use of corticosteroids. *Pediatrics.* 2006;118(5):1916-24. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-1241>. PMID:17079562.
4. Papadopoulos MC, Dyer A, Hardwidge C. Spontaneous extradural haematoma with sinusitis. *J R Soc Med.* 2001;94(11):588-9. <http://dx.doi.org/10.1177/014107680109401112>. PMID:11691901.
5. Moonis G, Granados A, Simon SL. Epidural hematoma as a complication of sphenoid sinusitis and epidural abscess. *Clin Imaging.* 2002;26(6):382-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-7071\(02\)00454-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-7071(02)00454-0). PMID:12427432.
6. Chaiyasate S, Halewyck S, van Rompaey K, Clement P. Spontaneous extradural hematoma as a presentation of sinusitis: case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(5):827-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.01.011>. PMID:17335911.
7. Shahlaie K, Fox A, Butani L, Boggan JE. Spontaneous epidural hemorrhage in chronic renal failure. a case report and review. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(10):1168-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-004-1551-8>. PMID:15300475.
8. Shimokawa S, Hayashi T, Anegawa S, et al. Spontaneous epidural hematoma in a patient undergoing hemodialysis: a case report. *Brain Nerve.* 2003;55(2):163-6. PMID:12684998.
9. Zheng F, Chao Y. Spontaneous intracranial extradural hematoma: case report and literature review. *Neurol India.* 2009;57(3):324-6. <http://dx.doi.org/10.4103/0028-3886.53288>. PMID:19587476.
10. Anegawa S, Hirohata S, Tokutomi T, Kuramoto S. Spontaneous epidural hematoma secondary to dural metastasis from an ovarian carcinoma. *Neurol Med Chir.* 1989;29(9):854-6. <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.29.854>. PMID:2480548.
11. McIver JI, Scheithauer BW, Rydberg CH, Atkinson JLD. Metastatic hepatocellular carcinoma presenting as epidural hematoma: case report. *Neurosurgery.* 2001;49(2):447-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200108000-00034>. PMID:11504122.
12. Hayashi K, Matsuo T, Kurihara M, Daikoku M, Kitange G, Shibata S. Skull metastasis of hepatocellular carcinoma associated with acute epidural hematoma: a case report. *Surg Neurol.* 2000;53(4):379-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(00\)00208-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(00)00208-1). PMID:10825524.
13. Shamim MS, Bari ME, Enam SA. Dural metastases presenting as an extradural hematoma: a rare presentation. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(11):509-10. PMID:16304875.
14. Cho D-Y, Liao W-R, Chiang I-P. Eosinophilic granuloma with acute epidural hematoma. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35(5):266-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000050434>. PMID:11741122.
15. Chen HC, Shen WC, Chou DY, Chiang IP. Langerhans cell histiocytosis of the skull complicated with an epidural hematoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(3):493-5. PMID:11901027.
16. Martinez-Lage JF, Bermudez M, Martinez-Barba E, Fuster JL, Poza M. Epidural hematoma from a cranial eosinophilic granuloma. *Childs Nerv Syst.* 2002;18(1-2):74-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s003810100491>. PMID:11935249.
17. Resar LMS, Oliva MM, Casella JF. Skull infarction and epidural hematomas in a patient with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18(4):413-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-199611000-00017>. PMID:8888755.
18. Banerjee C, Yowtak J, Fridlyand D, Alleyne C Jr. Acute spontaneous intracranial epidural haematoma and disseminated intravascular coagulation in a paediatric sickle cell patient. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr-2018-224504. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-224504>. PMID:30158257.

CORRESPONDING AUTHOR

Milankumar Senjaliya, MBBS, MS, M.Ch.
Neurosurgeon
Assistant Professor of Neurosurgery
PDU Medical College and Civil Hospital
Department of Neurosurgery
Rajkot, Gujarat, India
E-mail: drmilansenjaliya85@gmail.com

Funding: nothing to disclose

Conflicts of interest: nothing to disclose



HOSPITAL
INC
INSTITUTO DE
NEUROLOGIA
DE CURITIBA



Responsável Técnico
Dr. André Giacomelli Leal
CRM-PR 21874

CENTRO DE FORMAÇÃO

RESIDÊNCIA MÉDICA

RECONHECIDAS PELO MEC

NEUROCIRURGIA*
NEUROLOGIA
ANESTESIOLOGIA
CARDIOLOGIA
CIRURGIA CARDÍACA

**International Fellowship Program - World Federation of Neurosurgical Societies*

**Parcerias Internacionais - Federación Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía & Universitätsklinikum Tübingen*



hospitalinc.com.br





XXXIV CONGRESSO
BRASILEIRO DE
NEUROCIURURGIA
SCIENTIA ET SAPIENTIA



O melhor conteúdo da Neurocirurgia Mundial no **CBN2023**

+ de 480
palestrantes nacionais

+ de 50
palestrantes internacionais

26 DE SETEMBRO A 1º DE OUTUBRO DE 2023

CENTRO DE CONVENÇÕES FREI CANECA - SÃO PAULO

Fique por dentro de todas as novidades do CBN2023!

Siga o perfil oficial:

  **@congressocbn2023**

A submissão de trabalho científico vai até o dia **22 de maio**.

Participe!

Inscreva-se e participe:
www.cbn2023.com.br



REALIZAÇÃO:

