

# revista *Neurociências*

volume 13 — nº 4 — 2005

ISSN - 0104-3579

[www.unifesp.br/dneuro](http://www.unifesp.br/dneuro)

## Artigos

- *Diagnóstico de síndromes parkinsonianas em uma clínica brasileira de distúrbios do movimento*
- *Qualidade do sono em indivíduos com traumatismo raquimedular*
- *Insônia: doença crônica e sofrimento*
- *Radiocirurgia*
- *The role of the Major Histocompatibility Complex in the Immunobiology of self-antigens*
- *Etiopatogenia da Doença de Parkinson*
- *Estudo dos efeitos sensório-motores da fisioterapia aquática com pacientes em estado de coma vigil*
- *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ischemic Stroke: Case report*



Universidade Federal de São Paulo  
Departamento de Neurologia e Neurocirurgia  
Escola Paulista de Medicina

## Editorial

Com este último número de 2005, aproveitamos para sinalizar o lugar que a Revista Neurociências vem propiciando para a discussão das representações de doença e saúde fora do âmbito estrito da biomedicina. Vários dos artigos publicados ao longo do ano de 2005 referem uma preocupação com uma abordagem interdisciplinar dos indivíduos e de suas doenças.

De um lado, isto pode ser percebido na presença recorrente de trabalhos que tratam de um mesmo fenômeno – doença ou tratamento – a partir de diferentes profissionais, como Fisioterapeutas, Fonoaudiólogos ou Psicólogos, e mesmo diferentes áreas médicas. Por outro lado, trabalhos que trazem a contribuição das Ciências Humanas têm surgido para colaborar no entendimento daqueles mesmos fenômenos, proporcionando novas perspectivas para a compreensão do paciente, da doença e das relações com os profissionais de saúde.

Fica aqui o agradecimento para todos que vem participando deste esforço para a construção de uma revista que tem vocação interdisciplinar e o convite para que outros tragam sua colaboração, fazendo desta um meio para a expressão deste compromisso com a pesquisa em neurociências.

Dr. João Eduardo Coin de Carvalho

Psicólogo, pesquisador e membro do Núcleo de Estudos do Conhecimento – NECON, UNIFESP.

## Índice

### ARTIGOS ORIGINAIS

- Diagnóstico de síndromes parkinsonianas em uma clínica brasileira de distúrbios do movimento**  
Elton Gomes Silva, Maura Aparecida Viana, Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato ..... 173
- Qualidade do sono em indivíduos com traumatismo raquimedular**  
Rafael Gustavo Alves, Sissy Veloso Fontes, Luciane Bizari Coin de Carvalho, Gilmar Fernandes do Prado..... 178
- Insônia: doença crônica e sofrimento**  
Maria José V Varela, João Eduardo C Carvalho, Maite Varela, Clarisse Potasz, Lucila BF Prado, Luciane B C Carvalho, Gilmar Fernandes do Prado ..... 183

### ARTIGOS DE REVISÃO

- Radiocirurgia**  
Miguel Montes Canteras..... 190
- The role of the Major Histocompatibility Complex in hte Immunobiology of self-aromas**  
Mariana Cavalheiro Magri, Adele Caterino-de-Araujo..... 196
- Etiopatogenia da Doença de Parkinson**  
Hélio AG Teive..... 201

### RELATOS DE CASOS

- Estudo dos efeitos sensório-motores da fisioterapia aquática com pacientes em estado de coma vigil**  
Fabio Jakaitis , Ada Bianca Abdulmacih Guazzelli ..... 215
- Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ischemic Stroke: Case report**  
Sayonara Beatriz Ranciaro Fagundes..... 219

## REVISTA NEUROCIÊNCIAS

**Editor Chefe / Editor in chief**

Gilmar Fernandes do Prado, MD, PhD, São Paulo, SP

**Editora Executiva / Executive Editor**

Luciane Bizari Coin de Carvalho, PhD, São Paulo, SP

**Co-editor / Co-editor**

José Osmar Cardeal, MD, PhD, São Paulo, SP.

**Editores Associados / Associate Editors**

Alberto Alain Gabbai, MD, PhD, São Paulo, SP  
Esper Abrão Cavaleiro, MD, PhD, São Paulo, SP  
Fernando Menezes Braga, MD, PhD, São Paulo, SP

**Corpo Editorial / Editorial Board****Desordens do Movimento / Movement Disorders****Chefe / Head**

Henrique Ballalai Ferraz, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Francisco Cardoso, MD, PhD, Belo Horizonte, MG  
Sônia Maria Cêzar de Azevedo Silva, MD, PhD, São Paulo, SP  
Egberto Reis Barbosa, MD, PhD, São Paulo, SP  
Maria Sheila Guimarães Rocha, MD, PhD, São Paulo, SP  
Vanderli Borges, MD, PhD, São Paulo, SP  
Roberto César Pereira do Prado, MD, PhD, Aracajú, SE

**Epilepsia / Epilepsy****Chefe / Head**

Elza Márcia Targas Yacubian, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Américo Ceike Sakamoto, MD, PhD, São Paulo, SP  
Carlos José Reis de Campos, MD, PhD, São Paulo, SP  
Luiz Otávio Caboclo, MD, PhD, São Paulo, SP  
Alexandre Valotta da Silva, MD, PhD, São Paulo, SP  
Margareth Rose Priel, MD, PhD, São Paulo, SP  
Henrique Carrete Jr, MD, PhD, São Paulo, SP

**Neurophysiology****Chefe / Head**

João Antonio Maciel Nóbrega, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Nádia Iandoli Oliveira Braga, MD, PhD, São Paulo, SP  
José Fábio Leopoldino, MD, Aracajú, SE  
José Maurício Golfetto Yacozzili, MD, Ribeirão Preto, SP  
Francisco José Carochedi Luccas, MD, São Paulo, SP  
Gilberto Mastrocola Manzano, MD, PhD, São Paulo, SP  
Carmelinda Correia de Campos, MD, PhD, São Paulo, SP

**Reabilitação / Rehabilitation****Chefe / Head**

Sissy Veloso Fontes, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Jefferson Rosa Cardoso, PhD, Londrina, PR.  
Márcia Cristina Bauer Cunha, PhD, São Paulo, SP  
Ana Lúcia Chiappetta, PhD, São Paulo, São Paulo, SP  
Carla Gentile Matas, PhD, São Paulo, SP  
Fátima Abrantes Shelton, MD, PhD, Edmond, OK, USA  
Sandro Luiz de Andrade Matas, MD, PhD, São Paulo, SP  
Luci Fuscaldi Teixeira-Salmela, PhD, Belo Horizonte, MG  
Fátima Valéria Rodrigues de Paula Goulart, PhD, Belo Horizonte, MG  
Patrícia Driusso, PhD, São Paulo, SP

**Distúrbios do Sono / Sleep Disorders****Chefe / Head**

Lucila Bizari Fernandes do Prado, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Flávio Aloe, MD, São Paulo, SP  
Stela Tavares, MD, São Paulo, SP  
Dalva Poyares MD, PhD, São Paulo, SP  
Ademir Baptista Silva, MD, PhD, São Paulo, SP  
Alice Hatsue Masuko, MD, São Paulo, SP  
Luciane B. Coin de Carvalho, PhD, São Paulo, SP  
Maria Carmen Viana, MD, PhD, Vitória, ES  
Virna Teixeira, MD, PhD, São Paulo, SP  
Geraldo Rizzo, MD, Porto Alegre, RS  
Rosana Cardoso Alves, MD, PhD, São Paulo, SP  
Robert Skomro, MD, FRPC, Saskatoon, SK, Canadá  
Sílvia Francisco, MD, São Paulo, SP

**Doenças Cerebrovasculares / Cerebrovascular Disease****Chefe / Head**

Ayrton Massaro, MD, PhD, São Paulo, SP.

**Membros / Members**

Aroldo Bacelar, MD, PhD, Salvador, BA  
Alexandre Longo, MD, PhD, Joinville, SC  
Carla Moro, MD, PhD, Joinville, SC  
Cesar Raffin, MD, PhD, São Paulo, SP  
Charles Andre, MD, PhD, Rio de Janeiro, RJ  
Gabriel de Freitas, MD, PhD, Rio de Janeiro, RJ  
Jamary de Oliveira Filho, MD, PhD, Salvador, BA  
Jefferson G. Fernandes, MD, PhD, Porto Alegre, RS  
Jorge Al Kadum Noujain, MD, PhD, Rio de Janeiro, RJ  
Márcia Maiumi Fukujima, MD, PhD, São Paulo, SP  
Maurício Friedirish, MD, PhD, Porto Alegre, RS  
Rubens J. Gagliardi, MD, PhD, São Paulo, SP  
Soraia Ramos Cabette Fabio, MD, PhD, São Paulo, SP  
Viviane de Hiroki Flumignan Zétola, MD, PhD, Curitiba, PR

**Oncologia / Oncology****Chefe / Head**

Suzana Maria Fleury Mallheiros, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Carlos Carlotti Jr, MD, PhD, São Paulo, SP  
Fernando A. P. Ferraz, MD, PhD, São Paulo, SP  
Guilherme C. Ribas, MD, PhD, São Paulo, SP  
João N. Stavale, MD, PhD, São Paulo, SP

**Doenças Neuromusculares / Neuromuscular disease****Chefe / Head**

Acary de Souza Bulle de Oliveira, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Edimar Zanoteli, MD, PhD, São Paulo, SP  
Helga Cristina Almeida e Silva, MD, PhD, São Paulo, SP  
Leandro Cortoni Calia, MD, PhD, São Paulo, SP  
Luciana de Souza Moura, MD, PhD, São Paulo, SP

**Laboratório e Neurociência Básica / Laboratory and Basic Neuroscience****Chefe / Head**

Maria da Graça Naffah Mazzacoratti, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Beatriz Hitomi Kyomoto, MD, PhD, São Paulo, SP  
Célia Harumi Tengan, MD, PhD, São Paulo, SP  
Maria José S. Fernandes, PhD, São Paulo, SP  
Mariz Vainzof, PhD, São Paulo, SP  
Iscia Lopes Cendes, PhD, Campinas, SP  
Débora Amado Scerni, PhD, São Paulo, SP  
João Pereira Leite, MD, PhD, Ribeirão Preto, SP  
Luiz Eugênio A. M. Mello, MD, PhD, São Paulo, SP

**Líquidos Cerebroespinhal / Cerebrospinal Fluid****Chefe / Head**

João Baptista dos Reis Filho, MD, PhD, São Paulo, SP.

**Membros / Members**

Leopoldo Antonio Pires, MD, PhD, Juiz de Fora, MG  
Sandro Luiz de Andrade Matas, MD, PhD, São Paulo, SP  
José Edson Paz da Silva, PhD, Santa Maria, RS  
Ana Maria de Souza, PhD, Ribeirão Preto, SP

**Neurologia do Comportamento / Behavioral Neurology****Chefe / Head**

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci, MD, PhD, São Paulo, SP.

**Membros / Members**

Ivan Okamoto, MD, PhD, São Paulo, SP  
Thais Minetti, MD, PhD, São Paulo, SP  
Rodrigo Schultz, MD, PhD, São Paulo, SP  
Sônia Dozzi Brucki, MD, PhD, São Paulo, SP

**Neurocirurgia / Neurosurgery****Chefe / Head**

Mirto Nelso Prandini, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Fernando Antonio P. Ferraz, MD, PhD, São Paulo, SP  
Antonio de Pádua F. Bonatelli, MD, PhD, São Paulo, SP  
Sérgio Cavalheiro, MD, PhD, São Paulo, SP  
Oswaldo Inácio de Tella Júnior, MD, PhD, São Paulo, SP  
Orestes Paulo Lanzoni, MD, São Paulo, SP  
Ítalo Capraro Suriano, MD, São Paulo, SP  
Samuel Tau Zymberg, MD, São Paulo, SP

**Neuroimunologia / Neuroimmunology****Chefe / Head**

Enedina Maria Lobato, MD, PhD, São Paulo, SP.

**Membros / Members**

Nilton Amorin de Souza, MD, São Paulo, SP

**Dor, Cefaléia e Funções Autonômicas / Pain, Headache and Autonomic Function****Chefe / Head**

Deusvenir de Souza Carvalho, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Angelo de Paola, MD, PhD, São Paulo, SP  
Fátima Dumas Cintra, MD, São Paulo, SP  
Paulo Hélio Monzillo, MD, São Paulo, SP  
José Cláudio Marino, MD, São Paulo, SP  
Marcelo Ken-It Hisatugo, MD, São Paulo, SP

**Interdisciplinaridade e história da Neurociência / Interdisciplinarity and History of Neuroscience****Chefe / Head**

Afonso Carlos Neves, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

João Eduardo Coin de Carvalho, PhD, São Paulo, SP  
Flávio Rocha Brito Marques, MD, São Paulo, SP  
Vinícius Fontanesi Blum, MD, São Paulo, SP  
Rubens Baptista Júnior, MD, São Paulo, SP  
Márcia Regina Barros da Silva, PhD, São Paulo, SP  
Eleida Pereira de Camargo, São Paulo, SP  
Dante Marcello Claramonte Gallian, PhD, São Paulo, SP

**Neuropediatria / Neuropediatrics****Chefe / Head**

Luiz Celso Pereira Vilanova, MD, PhD, São Paulo, SP

**Membros / Members**

Marcelo Gomes, São Paulo, SP



Coordenação editorial, criação, diagramação e produção gráfica: Atha Comunicação & Editora Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - conj. 410  
CEP: 04044-000 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 5087-9502 - Fax: (11) 5579-5308 - email: latha@uol.com.br

Os pontos de vista, as visões e as opiniões políticas aqui emitidas, tanto pelos autores, quanto pelos anunciantes, são de responsabilidade única e exclusiva de seus proponentes. Tiragem: 3.000 exemplares

Artigo Original

# Diagnóstico de síndromes parkinsonianas em uma clínica brasileira de distúrbios do movimento

## *Diagnostic of parkinsonian syndrome in a Brazilian movement disorders clinic*

Elton Gomes Silva<sup>1</sup>, Maura Aparecida Viana<sup>2</sup>, Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicus Quagliato<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Nosso trabalho visou observar a frequência das etiologias na população de pacientes com síndrome parkinsoniana (SP). **Casuística e método:** Foram analisados retrospectivamente prontuários de pacientes com SP atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2001, avaliando-se quadro clínico e exames neuroimagem. **Resultados:** Dos 177 prontuários analisados, 151 (85,3%) apresentavam diagnóstico de doença de Parkinson (DP), 6 (3,4%) parkinsonismo vascular (PV), 7 (4,0%) parkinsonismo induzido por drogas (PID), 6 (3,4%) Parkinson-plus (PP), 1 (0,6%) deficiência de pantetonato-quinase, 1 (0,6%) ataxia espinocerebelar forma 3, e 5 (2,8%) SP indeterminada (PI). A idade de início da doença foi de  $54 \pm 12$  anos na DP,  $75 \pm 9$  no PID,  $60 \pm 14$  no PV e  $53 \pm 9$  no PP. **Conclusão:** A DP foi a forma de SP mais comum em nosso ambulatório, seguido por PID, PV e PP. Os pacientes com PID tiveram idade de início significativamente maior em relação à DP.

**Unitermos:** Doença de Parkinson, Doença de Parkinson Secundária, Epidemiologia, Diagnóstico.

Citação: Silva EG, Viana MA, Quagliato EMAB. Diagnóstico de síndromes parkinsonianas em uma clínica brasileira de distúrbios do movimento. Ver Neurociencias 2005; 13(4): 173-177.

### SUMMARY

**Introduction.** Our study aimed to see the frequency of etiologies in the patients with parkinsonism (PK). **Methods.** We analyzed retrospectively 177 profiles of patients with parkinsonism attended in the Clinics Hospital of the State University of Campinas from January 1999 through December 2001, observing the anamnesis and the neuroimaging exams. **Results.** Of 177 profiles, 151 (85.3%) had diagnostic criteria to Parkinson's disease (PK), 6 (3.4%) to vascular PK (VP), 7 (4.0%) to drug-induced PK (DIP), 6 (3.4%) to Parkinson-plus (PP), 1(0.6%), to pantetonatokinase deficiency, 1 (0.6%) to spinocerebelar ataxia form 3, and 5 (2.8%) unspecified PK (UP). Age onset of disease was  $54 \pm 12$  years old to PK,  $75 \pm 9$  to DIP,  $60 \pm 14$  to VP and  $53 \pm 9$  to PP. **Conclusion.** PK was the commonest form of parkinsonism in our clinic, followed by DIP, VP and PP. The patients with DIP are significantly older than patients with PK.

**Keywords:** Parkinson Disease, Parkinson Disease Secondary, Epidemiology, Diagnosis.

Citation: Silva EG, Viana MA, Quagliato EMAB. Diagnostic of parkinsonian syndrome in a Brazilian movement disorders clinic. Rev Neurociencias 2005; 13(4): 173-177.

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP)

1 - Graduando em medicina

2 - Médica do Departamento de Neurologia

3 - Professora adjunta do Departamento de Neurologia, responsável pelo Setor de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da UNICAMP

Endereço para correspondência: Elton Gomes da Silva  
Avenida Santa Izabel, n.º 1125, casa G7 Vila Santa Izabel – Barão Geraldo – Campinas – SP, CEP 13084-971. E-mail: elgosi@yahoo.com.br

Trabalho recebido em 11/10/05. Aprovado em 06/12/05

## INTRODUÇÃO

As síndromes parkinsonianas (SP) dividem-se em três categorias principais: doença de Parkinson idiopática (DP); SP secundária a acidente vascular cerebral (AVC), infecções do sistema nervoso central, trauma crânioencefálico, uso de neurolépticos ou outras drogas bloqueadoras de receptores dopaminérgicos ou que reduzem a dopamina, hidrocefalia, tumor cerebral; e SP ocorrendo em doenças neurodegenerativas – Parkinson-plus (PP)<sup>1,2</sup>. A DP é a forma mais comum de SP em diversos estudos<sup>3</sup>, incluindo um estudo de população brasileira<sup>4</sup>, mas as causas secundárias variam de acordo com o local do estudo, portanto realizamos um levantamento das etiologias de SP em uma população brasileira de uma clínica de distúrbios do movimento, além de caracterizar clinicamente estes pacientes e pesquisar diferenças epidemiológicas entre os pacientes nos estudos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um trabalho retrospectivo com os prontuários dos pacientes com os critérios diagnósticos das diferentes etiologias de SP. Solicitamos ao setor de informática do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/UNICAMP) a listagem de todos os pacientes com SP atendidos no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do departamento de Neurologia do HC/UNICAMP de Janeiro de 1999 a dezembro de 2001. Foi-nos fornecido uma lista com 177 pacientes que apresentavam estas características. Os prontuários tinham toda a evolução clínica e resultado de exames dos pacientes.

Os pacientes moravam na região de Campinas (cidade localizada no estado de São Paulo a 95 Km da capital do estado) com uma população de cerca de cinco milhões de habitantes, com predominância de brancos e nível socioeconômico baixo ou médio-baixo, e possui nosso hospital como referência terciária em saúde. Como é um hospital de referência terciária, todos os pacientes foram encaminhados para nosso Ambulatório para seguimento e investigação. Nosso estudo é retrospectivo, portanto os pacientes tinham diagnóstico, que foi feito a partir da evolução clínica da anamnese e exame neurológico, baseando-se nos critérios diagnósticos.

Para o diagnóstico de DP foram considerados critérios de inclusão: pelo menos dois dos seguintes sinais, tremor em atitude de repouso, acinesia/bradicinesia, rigidez e instabilidade dos reflexos posturais; início unilateral dos sintomas, desenvolvimento assimétrico da doença; resposta a agonista dopaminérgico boa ou excelente. Os critérios de exclusão para DP foram: demência, sinais piramidais ou cerebelares e disautonomia no início da doença (isto pode indicar PP) ou história de uso de substâncias tóxicas, ou encefalite e/ou relação entre um evento cerebrovascular e o início da SP<sup>1,2,5</sup>.

Os critérios diagnósticos para SP de causa vascular (PV) foram: evolução aguda ou subaguda; presença de rigidez ou acinesia; marcha com alargamento de base; fatores de risco vasculares presentes – hipertensão arterial sistêmica, AVC prévio, doença aterosclerótica sistêmica; neuroimagem mostrando pelo menos dois infartos nos gânglios da base ou doença difusa de substância branca; melhora espontânea do quadro clínico, sem usar levodopa<sup>6-8</sup>.

Os critérios para diagnóstico de SP induzida por drogas (PID) foram: presença de pelo menos dois dos sinais clínicos citados nos critérios de inclusão para DP; uma história de uso de agentes bloqueadores de receptor de dopamina por pelo menos 6 meses; ausência de sintomas precedendo o uso da droga<sup>9</sup>.

Os critérios diagnósticos para PP foram: presença de bradicinesia ou rigidez, associada a outras anormalidades neurológicas, tais como alterações nas funções cognitivas, piramidais, cerebelares, autonômicas periféricas ou óculo-motoras e resposta deficiente ou nula à levodopa<sup>10</sup>.

Os pacientes que não apresentavam diagnóstico definitivo por falta de seguimento no ambulatório ou informação clínica insuficiente, foram classificados como SP de etiologia indeterminada (PI).

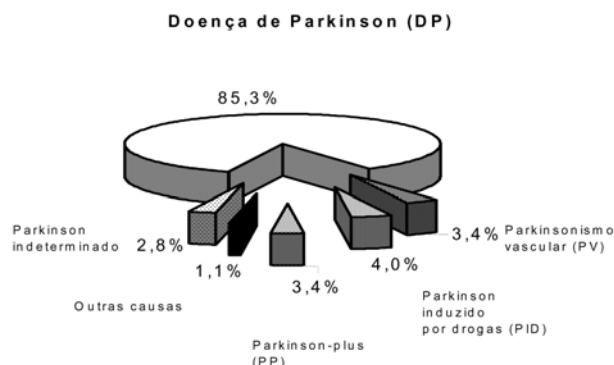
Os exames complementares de neuroimagem, tomografia computadorizada (TC – realizado em aparelho de tomografia computadorizada convencional SIEMENS Somatom ART) e ressonância magnética (RM – aparelho de ressonância nuclear magnética ELSCINT, com potência de dois Tesla), colaboraram para o diagnóstico diferencial, quando haviam dúvidas.

Os prontuários dos pacientes foram utilizados para coleta de dados de história clínica e exame neurológico, bem como o quadro evolutivo e os exames de imagem revisados, seguindo ficha no banco de dados do Programa EPI-INFO 6.04. Diferenças significativas foram consideradas quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

No Gráfico 1 é mostrada a frequência das etiologias observadas nos prontuários analisados no período da pesquisa.

Os casos de PID estavam relacionados ao uso de cinarizina (três casos), flunarizina (dois casos) e neuroléptico (dois casos). Os pacientes com PP tinham como etiologia as seguintes afecções: atrofia de múltiplos sistemas (três casos), paralisia supranuclear progressiva (dois casos) e degeneração córtico-basal (um caso). As demais causas de parkinsonismo foram deficiência de pantetonato-quinase (síndrome de Hallervorden-Spatz) e ataxia espinocerebelar tipo 3 (AEC3 - doença de Machado-Joseph).



**Gráfico 1.** Frequência de etiologias para os casos analisados (n=177).

Havia um predomínio de pacientes do sexo masculino, totalizando 111 prontuários (62,7%), sendo 96 com DP, 5 com PID, 4 com PV, 4 com PP e 2 com SP por outras causas; 93,8% (166) eram brancos e 26,6% (47) apresentavam antecedente de tabagismo. Com relação à condição de moradia, 89,8% (159) residiam em ambiente urbano, sendo que 47,1% (75) destes, apresentavam antecedente de vida rural; 93 pacientes (52,5%) tiveram antecedente de utilização de água de poço. Apenas 1,1% (2) dos pacientes apresentava antecedente familiar de tremor essencial e, 10,7% (19) possuíam algum familiar com relação de primeiro grau com DP, sendo 16 com diagnóstico de DP.

Na Tabela 1, podem ser encontrados a média de idade de início de aparecimento dos sintomas iniciais e tempo de doença com seus respectivos desvios padrões, para cada classificação das principais etiologias de SP (média  $\pm$  desvio-padrão), sendo que a idade de início variou de 20 a 87 anos, com maior frequência entre 40 e 69 anos (74,5%).

Na Tabela 2, é observado o número de pacientes com idade de início da doença divididos em grupos etários com intervalo de 10 anos para cada uma das principais etiologias, separadas por sexo.

**Tabela 1.** Idade de início e tempo de doença.

Diagnóstico	Idade de início (anos)	Tempo de doença (anos)
DP	54,33 $\pm$ 12,36	9,73 $\pm$ 5,71
PV	60,50 $\pm$ 14,06	9,66 $\pm$ 3,93
PID	75,85 $\pm$ 9,38*	6,57 $\pm$ 2,57
PP	53,00 $\pm$ 9,87	5,66 $\pm$ 2,42

\* p < 0,05 em relação à DP

DP: Doença de Parkinson; PV: Parkinsonismo vascular; PID: Parkinson induzido por drogas; PP: Parkinson-plus.

Foi analisada a presença de afecções associadas ao quadro parkinsoniano, ocorrendo em 74,0% (131) dos pacientes, sendo as mais frequentes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) (36,7% do total de prontuários) e depressão (10,7%). Dos casos de HAS, 53 correspondiam a pacientes com DP, 4 a PID, 4 a PV, 1 a PP e 3 a PI; dos casos de depressão, 13 tinham DP, 3 com PV, 1 com PP e 2 com PI. Demência foi encontrada em 5,6% dos pacientes, sendo 1 com DP, 2 com PID, 3 com PV e 4 com PP.

Dos casos de DP, 98 (64,9%) apresentavam tremor de repouso no quadro clínico inicial, 45 (29,8%) apresentavam bradicinesia, 32 (21,2%) rigidez e 2 (1,3%) instabilidade postural. Na Tabela 3, mostramos a frequência de sinais clínicos no momento da análise dos prontuários na DP, PP e PV.

Com relação à lateralidade do aparecimento dos sinais, em 54,3% dos casos (82) o quadro iniciou-se à direita e em 45,7% (69), à esquerda.

A TC e a RNM permitiram dar o diagnóstico etiológico em todos os casos de PV, além de servir como diagnóstico diferencial para casos de DP e outras SP. Dos pacientes com DP, 20 apresentavam doença vascular de substância branca observada ao exame de neuroimagem, de caráter inespecífico, não relacionado ao quadro clínico da doença.

**Tabela 2.** Idade e frequência sexo-específica por etiologia de Síndrome Parkinsoniana.

Idade de início (anos)	DP			PID			PV			PP		
	F	M	total	F	M	total	F	M	total	F	M	total
< 40	5	15	20	0	0	0	0	1	1	0	1	1
40 – 49	10	20	30	0	0	0	0	0	0	0	1	1
50 – 59	14	28	42	0	1	1	1	0	1	2	1	3
60 – 69	20	25	45	0	0	0	1	2	3	0	1	1
70 – 79	5	7	12	1	3	4	0	1	1	0	0	0
$\geq$ 80	1	1	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0

DP: Doença de Parkinson; PV: Parkinsonismo vascular; PID: Parkinson induzido por drogas; PP: Parkinson-plus.

**Tabela 3.** Frequência dos sinais clínicos no quadro atual nas Síndromes Parkinsonianas.

Sinais clínicos	DP	PP	PV
Tremor	135 (89,4%)	3 (42,9%)	6 (100%)
Bradicinesia	129 (85,4%)	6 (85,7%)	6 (100%)
Rigidez	135 (89,4%)	4 (57,1%)	5 (83,3%)
Instabilidade postural	37 (24,5%)	3 (42,9%)	2 (33,3%)

DP: Doença de Parkinson; PV: Parkinsonismo vascular;  
PID: Parkinson induzido por drogas; PP: Parkinson-plus.

## DISCUSSÃO

De forma similar a outros estudos<sup>4,5,11-15</sup>, a DP foi à forma de SP mais encontrada em nossa análise, compreendendo 85,3% de todos os casos cujos prontuários foram consultados neste hospital, porém os coeficientes apresentados devem ser vistos com cautela, já que o estudo foi realizado a partir do levantamento de prontuários de pacientes atendidos em um hospital de nível terciário, portanto os casos atendidos na unidade básica de saúde (centro de saúde) ou unidades de emergência (pronto-socorro) podem não ser encaminhados ao nosso serviço para acompanhamento, como nos casos de PID, já que muitos pacientes fazem uso dos medicamentos sem um controle muito rígido<sup>4</sup>, fazendo suspeitar que sua frequência seja maior do que a encontrada.

PID, PV e PP foram as causas mais comuns de SP secundária, semelhante a outro estudo brasileiro<sup>4</sup>. Mas diferente deste, PID não foi uma etiologia muito frequente, talvez porque estes casos não são encaminhados para nosso ambulatório, como comentado anteriormente.

DP foi encontrado com maior frequência em homens, como observado na literatura<sup>6,16</sup>, em todas as faixas etárias, com exceção dos pacientes com mais de 80 anos.

Nossos resultados sugerem que viver em ambiente urbano ou rural, além de antecedente do uso de água de poço, não constitui fator suficiente para modificar o quadro de SP, como visto no estudo de Ferraz *et al*<sup>17</sup>. Antecedente de tabagismo foi observado em número semelhante ao encontrado na população brasileira (aproximadamente 30%), não representando qualquer relação de proteção contra a doença<sup>18</sup>.

Hipertensão e depressão foram as afecções mais frequentemente associadas à SP, sendo que hipertensão foi mais frequente em nosso estudo do que no de Sutcliffe & Meara<sup>16</sup>, em que não ultrapassou 23%, porém não constituindo fator de risco para o

aparecimento das etiologias. Os casos de depressão e demência foram estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) ao se comparar as etiologias de DP e PV, havendo um maior risco para os pacientes do último grupo de apresentar estas doenças associada ao quadro extrapiramidal.

A idade de início dos sintomas concentrou-se entre 40 e 69 anos, porém havia número significativo de indivíduos com idade inferior a 40 anos (13,8%) e, comparação com levantamento prévio em ambiente hospitalar<sup>19</sup> indica que estão sendo observados pacientes mais jovens com DP, podendo representar um diagnóstico mais precoce da doença a partir do quadro clínico. Pode ser observado, ainda que os casos que apresentaram PID, tiveram o início da doença concentrada na faixa etária maior de 70 anos, apresentando idade mais elevada em relação aos pacientes com DP; os pacientes com PV apresentavam idade de início da doença concentrada a partir de 50 anos, porém sem relação estatisticamente significativa comparada às outras formas de SP.

Como esperado e observado em outros estudos<sup>4,11,12,14,20</sup>, tremor, rigidez e bradicinesia foram as formas clínicas mais observadas na DP, porém instabilidade postural foi encontrada em número relativamente pequeno de indivíduos com DP, comparando-se com outros estudos<sup>4,11,14</sup>, talvez por ser o sinal clínico mais subjetivo para diagnóstico. Não houve relação significativa entre a lateralidade ao início da DP com a idade, fatores epidemiológicos, sinais clínicos ou afecções associadas, havendo apenas uma discreta predominância do lado direito comparado ao esquerdo (54% vs 46%), apresentando diferença em relação à pesquisa de Poewe & Wenning<sup>20</sup>, que apresentou predomínio significativo do lado direito (61% vs 39%).

Os estudos de imagem dos pacientes mostram alterações de substância branca e pequenos infartos que nem sempre se correlacionam com a SP, podendo ser simples achados, portanto apesar de exames de neuroimagem normais serem sugestivos de DP, deve-se utilizar os critérios clínicos associados aos exames e evolução da doença para fazer o diagnóstico diferencial entre DP e PV.

## CONCLUSÃO

Concluindo, DP é a forma de SP mais encontrada, sendo que as outras etiologias são pouco observadas em uma clínica de distúrbios do movimento de atendimento terciário.

## SUPORTE FINANCEIRO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larsen JP, Dupont E, Tandberg E. Clinical diagnosis of Parkinson's disease. Proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. *Acta Neurol Scand* 1994;89:242-251.
2. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Risk tables for Parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002;55:25-31.
3. Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:672-681.
4. Cardoso F, Camargos ST, Júnior GAS. Etiology of Parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(2):171-175.
5. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, *et al.* Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: Two-fold higher incidence in men. *Neurology* 2000;55:1358-1363.
6. Hurtig HI. Vascular parkinsonism, in Stern MB, Koller WC (eds). *Parkinsonian Syndromes*. New York: Marcel Dekker, 1993, 81-83.
7. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52:23-83.
8. Bennet DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:961-965.
9. Trenkwalder C, Schwars J, Gebhard J, *et al.* Stanberg trial on epidemiology of parkinsonism and hypertension in the elderly: Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. *Arch Neurol* 1995;52:1017-1022.
10. Fahn S. Secondary parkinsonism. In Goldensohn and Appel (eds): *Scientific Approaches to Clinical Neurology*. Philadelphia: Lee & Febiger, 1977, 1159.
11. Melcon MO, Anderson DW, Vergara RH, Rocca WA. Prevalence of Parkinson's disease in Junín, Buenos Aires Province, Argentina. *Movement Disorders* 1997;12(2):197-205.
12. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):S11-S26.
13. Gomes MM. Epidemiologia da doença de Parkinson. *Arq Bras Med* 1995;69(1):19-22.
14. Chen RC, Chang SF, Su CL, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of PD: A door-to-door survey in Ilan County, Taiwan. *Neurology* 2001;57:1679-1686.
15. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, *et al.* Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EU-RO-PARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997;62:10-15.
16. Sutcliffe RLG, Meara JR. Parkinson's disease epidemiology in the Northampton District, England, 1992. *Acta Neurol Scand* 1995;92:443-450.
17. Ferraz, HB, Andrade LAF, Tumas V, Calia LC, Borges V. Rural or urban living and Parkinson's Disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54(1):37-41.
18. Sugita M, Izuno T, Tatemichi M, Otahara Y. Meta-analysis for epidemiologic studies on the relationship between smoking and Parkinson's disease. *J Epidemiol* 2001;11:87-94.
19. Teräsväininen H, Forgasch L, Hietanen M, Schulzer M, Schoenberg B, Calne DB. The age of onset of Parkinson's disease: etiological implications. *J Canad Scienc Neurol* 1986;13(4):317-319.
20. Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44(Suppl 1):S1-S9.



## Artigo Original

# Qualidade do sono em indivíduos com traumatismo raquimedular

## *Sleep quality in subjects with spinal cord injury*

Rafael Gustavo Alves<sup>1</sup>, Sissy Veloso Fontes<sup>2</sup>, Luciane Bizari Coin de Carvalho<sup>3</sup>, Gilmar Fernandes do Prado<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Indivíduos com traumatismo raquimedular apresentam diversas alterações em suas vidas. No entanto, a característica do sono desses indivíduos é pouco estudada. **Objetivo:** Observar a prevalência de distúrbios do sono e a característica do sono em indivíduos com traumatismo raquimedular completo. **Método:** Os participantes do estudo (n= 28), 14 com traumatismo raquimedular (Grupo Estudo, GE) e 14 sem (Grupo Controle, GC), responderam a um questionário sobre distúrbios do sono e preencheram diário do sono durante 56 dias. As variáveis referentes ao questionário foram analisadas utilizando-se o qui-quadrado e as do diário do sono com o teste-t de Student. **Resultados:** Dois indivíduos do GE (14%) apresentaram sono insuficiente, um (8%) Atraso de Fase, um (8%) Síndrome das Pernas Inquietas, dois (14%) Movimentos Periódicos de Membros (PLMS). Esses resultados não foram diferentes dos apresentados pelo GC. O GE mostrou tempo total de sono com 62min a mais (p= 0,03), um repouso de 172min a mais (p= 0,01) e maior permanência na cama de 85min a mais (p= 0,02) do que o GC. **Conclusão:** Os indivíduos com traumatismo raquimedular apresentaram mais tempo total de sono, repouso e cochilos em relação ao GC.

**Unitermos:** Lesões da Medula Espinhal, Sono, Distúrbios do Sono.

Citação: Alves RG, Fontes SV, Carvalho LBC, Prado GF. Qualidade do sono em indivíduos com traumatismo raquimedular. Rev Neurociências 2005; 13(4):178-182.

### SUMMARY

**Introduction:** Individuals with spinal cord injury present many alterations in their lives. The sleep of these people has few studies. **Objective:** It was to observe the prevalence of sleep disorders and the sleep features of individuals with complete spinal cord injury. **Method:** 28 participants answered a sleep disorder questionnaire, 14 with spinal cord injury (Study Group, SG) and 14 without (Control Group, CG). A sleep log was completed for 56 days. The variables were analyzed using the Chi Square and t-Student tests. **Results:** Two individuals of SG (14%) presented insufficient sleep, one individual (8%) delayed sleep phase, one individual (8%) presented restless leg movement syndrome and two individuals (14%) presented periodic limb movement. These results were not different when compared to the CG. The SG presented total sleep time+nap 62 minutes more, rest 171,59 minutes more,

Trabalho realizado: Universidade Metodista de São Paulo – UMESP, São Paulo, SP

1 - Fisioterapeuta, Universidade Metodista de São Paulo

2 - Fisioterapeuta, Professora de Educação Física, Mestre em Neurociências e Doutora em Ciências pela UNIFESP, Docente da UMESP e UNISANTA

3 - Psicóloga do Setor de Neuro-Sono dos Departamentos de Neurologia e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

4 - Neurologista, Chefe do Laboratório de Sono dos Departamentos de Neurologia e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Endereço para correspondência: Rafael Alves  
E-mail: fisio\_alves@yahoo.com.br

Trabalho recebido em 01/12/05. Aprovado em 19/12/05

and time in bed 85,36 minutes more than CG. **Conclusion:** Individuals with spinal cord injury present more total sleep time, rest and naps. However there is no difference in both groups about sleep disorders.

**Keywords:** *Spinal Cord Injuries, Sleep, Sleep Disorders.*

Citation: Alves RG, Fontes SV, Carvalho LBC, Prado GF. Sleep quality in subjects with spinal cord injury. Rev Neurociencias 2005; 13(4):178-182.

## INTRODUÇÃO

O sono desempenha diversas funções que repercutem no bem estar físico e mental dos indivíduos, e na vigília<sup>1</sup>, sendo de extrema importância para as diversas fases do desenvolvimento<sup>2</sup> e necessário para a manutenção da saúde<sup>3</sup>.

Indivíduos com lesão medular apresentam diversos tipos de alterações e as complicações e seqüelas consistem principalmente em comprometimentos de motricidade, integridade do tônus muscular, sensibilidade, reflexos<sup>4</sup>, provocando alterações autonômicas e interferindo na sexualidade<sup>5</sup>.

A lesão medular provoca bruscas mudanças na vida de um indivíduo, afetando diversos aspectos como físicos, econômicos e sociais, sendo considerado então, um evento devastador<sup>6</sup>.

Dentre os comprometimentos, podemos citar a depressão e a ansiedade<sup>7,8</sup> e as complicações respiratórias, como a síndrome da apnéia do sono<sup>9-13</sup>.

As complicações e seqüelas provenientes à lesão medular influenciam significativamente a qualidade de vida e os aspectos relativos ao sono e suas funções.

No entanto, o sono de indivíduos com lesão medular é um assunto pouco encontrado na literatura, portanto estudos quanto a sua qualidade neste estado de morbidade são importantes, pois podem existir aspectos no sono desses pacientes que possam prejudicar a reabilitação.

O objetivo desse estudo foi comparar o padrão de sono e os distúrbios de sono de indivíduos com e sem lesão medular.

## MÉTODO

Foram estudados 14 pacientes com lesão medular traumática (grupo de estudo, GE) e 14 indivíduos sem lesão medular (grupo controle, GC), pareados de acordo com idade e sexo.

Os participantes responderam um questionário sobre Distúrbios do Sono e preencheram um Diário do Sono durante 56 dias.

As variáveis referentes ao questionário de Sono (presença de Distúrbios Respiratórios, Insônia, Avanço de Fase do Sono, Atraso de Fase do Sono, Síndrome das Pernas Inquietas, Movimentos Periódicos das Pernas durante o sono, Sono Insuficiente, Parassonias, Sono-lência Excessiva Diurna) foram analisadas utilizando-se o qui-quadrado e as variáveis do diário do sono (Tempo Total de Sono, cochilos, Latência do Sono, tempo acordado após início do sono, repouso, tempo total de cama, eficiência do sono), o teste-t de Student, para comparação dos grupos.

## RESULTADOS

### Sono

Os dados referentes ao diário do sono, nos grupos estudo e controle, são apresentados na Tabela 1: a latência do sono para GE foi de 43,07min  $\pm$  53,1 e para o GC, 40,59min  $\pm$  60,15 ( $p = 0,90$ ). O tempo acordado após o início do sono no GE foi em média 19,85min  $\pm$  23,64 e a do GC foi 11,02min  $\pm$  21,08 ( $p = 0,3$ ). Os cochilos no GE foram de 16,18min  $\pm$  27,97, enquanto que no GC foi de 13,73min  $\pm$  22,79 ( $p = 0,8$ ). E eficiência do sono no GE foi de 85,71%  $\pm$  15,75% e do GC foi de 88,92%  $\pm$  9,96% ( $p = 0,52$ ).

**Tabela 1 .** Características do sono para os grupos com lesão medular (GE) e sem lesão medular (GC) avaliados através do diário do sono.

	Grupo Estudo	Grupo Controle	<i>p</i>
Latência do Sono (min)	43,07 $\pm$ 53,1	40,59 $\pm$ 60,15	0,9
Tempo acordado após início do sono (min)	19,85 $\pm$ 23,64	11,02 $\pm$ 21,08	0,3
Cochilos (min)	16,18 $\pm$ 27,97	13,73 $\pm$ 22,79	0,8
Tempo total de sono (min)	482,64 $\pm$ 100,07	422,75 $\pm$ 57,01	0,06
Tempo total de sono e cochilos (min)	498,78 $\pm$ 86,38	436,72 $\pm$ 56,68	0,03
Repouso (min)	248,03 $\pm$ 237,31	76,43 $\pm$ 67,81	0,01
Tempo total de cama (min)	566,21 $\pm$ 93,67	480,85 $\pm$ 98,85	0,02
Eficiência do Sono (%)	85,71 $\pm$ 15,75	88,92 $\pm$ 9,96	0,52

A média do Tempo Total de Sono foi 482,64min  $\pm$  100,07 para o GE e 422,75min  $\pm$  57,01 para o GC ( $p=0,06$ ). A média do Tempo Total de Sono mais cochilos foi de 498,78min  $\pm$  86,38 e para o GC foi de 436,72min  $\pm$  56,68 ( $p=0,03$ ). Repouso para o GE foi de 248,03min  $\pm$  237,31 e para o GC foi de 76,43min  $\pm$  67,81 ( $p=0,01$ ). O tempo total de cama no GE foi de 566,21min  $\pm$  93,67 e no GC foi de 480,85min  $\pm$  98,85 ( $p=0,02$ ).

### Distúrbios de Sono

Os resultados referentes aos distúrbios do sono são representados na Tabela 2, e nos mostram que nenhum paciente do GE apresentou Distúrbio Respiratório enquanto que 8% do GC apresentou ( $p=0,50$ ). No GE, 14% dos pacientes apresentaram Sono Insuficiente, e nenhum do GC ( $p=0,48$ ). O Atraso de Fase do Sono esteve presente em 28% ( $p=0,32$ ) do GC e em 8% do GE. Síndrome das Pernas Inquietas esteve presente em 8% ( $p=0,5$ ) do GE e nenhuma ocorrência no GC. No GE, Movimentos Periódicos dos Membros durante o Sono foi de 14% ( $p=0,48$ ) e nenhum do GC. As variáveis como Sonolência Excessiva Diurna, Narcolepsia, Avanço de Fase do Sono, Insônia e Parassonias não obtiveram nenhuma ocorrência em ambos os grupos.

### DISCUSSÃO

Ao observarmos que o GE apresentou uma tendência a ter um período de sono maior que o GC, notamos que este grupo também apresentou uma predisposição a ficar mais tempo na cama, 85min a mais que o GC. Da mesma forma o GE apresentou

Tempo Total de Sono somado aos cochilos 62min a mais do que o GC. Dessa forma, mesmo não havendo uma diferença significativa quanto ao tempo de cochilo entre os grupos, houve maior quantidade de cochilos relacionados ao GE. Aparentemente existe uma necessidade ou situação que leva o GE a apresentar mais tempo de repouso (171,59min a mais do que o GC). Pelo diário do sono nota-se que a grande maioria desses indivíduos não possui uma exigência com relação a horários, como no caso de uma atividade laboral ou qualquer outra atividade durante o período da manhã e da tarde. Estudos indicam que a atividade física pode contribuir para minimizar os distúrbios do sono, por influenciarem diretamente o ritmo circadiano, estimulando maior liberação de melatonina, a qual possui relação íntima com o ciclo sono/vigília<sup>14</sup>.

Entretanto, mesmo o GE apresentando o tempo de sono e cochilos superior ao GC, a eficiência do sono foi menor, embora não estatisticamente significativa em relação ao GC. Da mesma forma, o tempo de latência do sono e despertares após início do sono não apresentaram diferenças significantes entre os dois grupos. No entanto, observou-se que o GE apresentou maior quantidade de despertares após o início do sono, com uma diferença de 93 despertares a mais em relação ao GC. Não houve questionamentos posteriores que revelassem o verdadeiro motivo desses despertares, o que poderiam estar relacionados com alguma situação referentes à lesão medular como espasticidade, dor neuropática ou depressão. Alguns pacientes podem ter acordado durante o sono para se virarem ou até mesmo para realizar cateterismo.

Quanto aos distúrbios do sono, apenas um indivíduo do GC apresentou distúrbios respiratórios,

**Tabela 2.** Prevalência (%) de Distúrbios do Sono para os grupos com lesão medular (GE) e sem lesão medular (GC).

	Grupo Estudo	Grupo Controle	<i>p</i>
Distúrbio respiratório	0	8	0,5
Sonolência excessiva diurna	0	0	
Narcolepsia	0	0	
Sono insuficiente	14	0	0,48
Atraso de fase	8	28	0,32
Avanço de fase	0	0	
Insônia	0	0	
RLS	8	0	0,5
PLMS	14	0	0,48
Parassonia	0	0	

este indivíduo era tabagista por mais de 30 anos e relatou apresentar dificuldades respiratórias. Nenhum paciente do GE apresentou distúrbios nesta categoria, não condizendo com a literatura que refere que, indivíduos com lesão medular, em sua grande maioria, apresentam altos índices de apnéia ou outras complicações respiratórias, inclusive relacionadas ao sono<sup>11-13,15</sup>. No entanto, 9 indivíduos do GE (64%) manifestaram presença de um sintoma ou situação descrita no questionário sobre distúrbio respiratório, mas que não caracterizou como doença. No GE, 4 indivíduos (28%) relacionaram problemas como falta de ar e apenas um indivíduo relatou parar de respirar durante o sono. As alterações de problemas respiratórios nesses indivíduos podem variar de acordo com alguns fatores, dentre eles o uso de medicamentos como o Baclofeno e o Benzo-diazepínicos (temazepam, diazepam ou nitrazepam) que são utilizados em pacientes com lesão medular, geralmente contra a espasticidade, devido ao efeito de relaxamento muscular<sup>12,13,16</sup>.

Quanto ao Sono Insuficiente, esta variável foi caracterizada no indivíduo que apresentou tempo de sono de 4 a 6 horas por noite. Foi constatado no GE em apenas 2 (14%) pacientes, com médias de 6 e 3 horas respectivamente. Os outros participantes do mesmo grupo tiveram uma média maior que 6

horas de sono por noite. No GC nenhum indivíduo apresentou sono insuficiente. A média diária de sono dos indivíduos do GC foi de 422,48min (7h por noite) enquanto que a do GE foi de 482,31min (8h). O Atraso de fase foi maior no GC do que no GE. Nota-se o tempo e a quantidade maior de repouso no período da tarde, resultando inclusive em cochilos, que por sua vez poderiam promover maiores dificuldades para esses indivíduos em dormir no horário habitual, além de não apresentarem nenhum tipo de atividade. Deve-se lembrar que a grande maioria dos participantes do GE fazia o uso de medicamentos e somando com a falta de atividade, ambos exerciam influências sobre o ritmo circadiano e conseqüentemente no sono, provocando o atraso de fase nestes indivíduos.

## CONCLUSÃO

Não houve diferença entre a quantidade de indivíduos que apresentaram qualquer distúrbio do sono nos GE e GC, porém constatamos que indivíduos com traumatismo raquimedular apresentaram períodos maiores de sono, permaneceram mais tempo na cama, cochilam mais vezes e por mais tempo e tiveram mais períodos de repouso do que os indivíduos do GC.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ceresér CC, Weidlich J, Martinez D, Zorzi L, Manoela JC. Sono: qual é a sua função? Sleep functions. Rev med PUCRS 1999; 9: 257-61.
2. Roth T. Characteristics and Determinants of Normal Sleep. J Clin Psychiatr 2004; 65: 8-11.
3. Dogan O, Ertekin S, Dogan S. Sleep quality in hospitalized patients. J Clin Nurs 2005; 14: 107-113.
4. Machado ABM; Neuroanatomia Funcional. Rio de Janeiro: Atheneu; 1993.
5. Ahn SH, Park HW, Lee BS, et al. Gabapentin effect on neurophatic pain compared among patients with spinal cord injury and different durations of symptoms. Spine 2003; 28: 341-46.
6. Freed MM. Lesões Traumáticas e Congênitas da Medula Espinal. In: Kotte FJ et al. (eds). Tratado de Medicina Física e Reabilitação de Krusen. V2, 4º ed. São Paulo: Manolo, 1994; 709-38.
7. Carvalho SAD, Andrade MJ, Tavares MA, Freitas JLS. Spinal cord injury and psychological response. GenHosp Psychiatr 1998; 20: 353-59.
8. Bombardier CH, Richards JS, Krause JS, Tulsy D, Tate DG. Symptoms of major depression in people with spinal cord injury: Implications for screening. Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 1749-1756.
9. Pereira VC, Fontes VF, Perez AJ, Fukujima MM. Protocolo de Tratamento Fisioterápico da Dinâmica Respiratória em Pacientes com Lesão Medular completa em Diferentes Níveis Cervicais e Torácico Baixo. Rev Neurociências 1998; 6: 81-85.
10. Biering-Sorensen F, Biering-Sorensen M. Sleep distur-

- bances in the spinal cord injured: an epidemiological questionnaire investigation, including a normal population. *Spinal Cord* 2001; 39:505-513.
11. Burns SP, Little JW, Hussey JD, Lyaman P, Lakshminarayanan S. Sleep Apnea Syndrome in Chronic Spinal Cord Injury: Associated Factors and Treatment. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1334-1339.
  12. Berlowitz DJ, Brown DJ, Campbell DA, Pierce RJ. A longitudinal evaluation of sleep and breathing in the first year after cervical spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:1193-1199.
  13. Stockhammer E, Tobon A, Michel F, et al. Characteristics of sleep apnea syndrome in tetraplegic patients. *Spinal Cord Injury* 2002; 40:286-294.
  14. Mello MT, Boscolo RA, Esteves AM, Tufik S. O exercício físico e os aspectos psicobiológicos. *Rev Bras Med Esporte* 2005; 11:203-207.
  15. Wang TG, Wang YH, Tang FT, Lin KH, Lien IN. Resistive Inspiratory Muscle Training in Sleep-Disordered Breathing of Traumatic Tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 491-496.
  16. Broderick CP, Radnitz CL, Bauman WA. Diazepam usage in veterans with spinal cord injury *J Spinal Cord Med* 1997; 20: 406-409.

## Artigo Original

# Insônia: doença crônica e sofrimento

## *Insomnia: chronic illness and suffering*

Maria José V Varela<sup>1</sup>, João Eduardo C Carvalho<sup>2</sup>, Maite Varela<sup>1</sup>, Clarisse Potasz<sup>3</sup>, Lucila BF Prado<sup>4</sup>, Luciane B C Carvalho<sup>5</sup>, Gilmar Fernandes do Prado<sup>6</sup>.

### RESUMO

Insônia é a dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou mesmo a percepção de um sono não-reparador, combinada com conseqüências adversas durante o dia como fadiga excessiva, queda da "performance" ou mudança de humor. O objetivo deste trabalho é procurar obter um entendimento desta condição, tentando aliar as questões de saúde física, psíquica e social, tendo um olhar mais apurado para a interligação entre os mesmos, discutindo o sofrimento desencadeado pela insônia como doença crônica. Atentando para o paciente, conceitos das ciências sociais e da psicanálise são considerados, assim como modelos de ciência para compreender o mundo social. Detém-se na visão do ser humano como integral, conectado à sua ontogênese e filogênese. Aprofunda-se esta busca de entendimento passando pelos conceitos de subjetividade, intersubjetividade e de cultura, focando os aspectos relativos ao impacto do sofrimento social na pessoa que vai lidar com o processo do adoecer, ou seja, como vai conviver com a cronicidade e o sofrimento de sua enfermidade. Concluímos que fatores psicossociais contribuem de maneira importante para compreender o sofrimento associado à condições crônicas como pode se dar na insônia, e que sua consideração pelos profissionais de saúde é necessária para seu tratamento.

**Unitermos:** *Insônia, Doença Crônica, Sofrimento Psíquico.*

Citação: Varela MJV, Varela M, Potasz C, Carvalho JEC, Carvalho LBC, Prado LBF, Prado GF. Insônia: doença crônica e sofrimento. Rev Neurociencias 2005; 13(4):183-189.

### SUMMARY

Insomnia is the difficult to initiating on maintaining sleep, or the perception of a non-repairing sleep, combined with adverse day-time consequences, such as excessive fatigue, performance decrease or mood change. The aim of this study is to propose an understanding of this condition, connecting physical, psychological and social health conditions, having a more accurate look on the association between them to reflect on the suffering unleashed by a chronic insomnia or even by a condition which may cause it. Focusing on the patient, Social Sciences and Psychoanalytic principles are considered, as well as scientific model concepts for an understanding of the social world. The vision of the human being as integrated is connected to the ontogenesis and philogenesis. We pass through the concepts of subjectivity, inter-subjectivity and culture, focusing the aspects concerning the impact of social suffering on the human being and how a person will deal with the process of sickness, meaning how it would coexist with the chronic illness and suffering of its condition. We believe that important psychosocial factors contribute to suffering associate with chronic illness as insomnia, and health professionals must consider them to patient's treatment.

**Keywords:** *Insomnia, Chronic Disease, Suffering.*

Citation: Varela MJV, Varela M, Potasz C, Carvalho JEC, Carvalho LBC, Prado LBF, Prado GF. Insomnia: chronic illness and suffering. Rev Neurociencias 2005; 13(4):183-189.

Trabalho realizado: Clínica e Ciências do Sono, Departamentos de Neurologia e Medicina Baseada em Evidências da UNIFESP

1 - Psicóloga, Pós-graduanda da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

2 - Psicólogo, NECON – UNIFESP, Universidade Paulista (UNIP)

3 - Terapeuta Ocupacional, Pós-graduanda da UNIFESP

4 - Coordenadora do Laboratório de Sono da Clínica e Ciências do Sono da UNIFESP

5 - Psicóloga, Coordenadora do Ambulatório da Clínica e Ciências do Sono da UNIFESP

6 - Neurologista, Coordenador da Clínica e Ciências do Sono da UNIFESP

Endereço para correspondência: Maria José V. Varela  
E-mail: mazevarela2@gmail.com

Trabalho recebido em 10/12/05. Aprovado em 22/12/05

## INTRODUÇÃO

Este trabalho tem como objetivo discutir a condição de sofrimento de pessoas que se encontram com insônia ou com uma co-morbidade que a desencadeie, buscando por um entendimento que perceba o sujeito como ser integral. Sintomas como a insônia remetem à idéia de que as *relações* do sujeito com o outro (que pode ser, inclusive, o profissional da área da saúde) e com a sociedade podem estar permeadas por uma condição de sofrimento de difícil compreensão, demandando para o seu tratamento de um preparo além do técnico ou teórico.

A ciência positivista lida, de forma inigualável, com aspectos da natureza, organizando, criando sistemas e impetrando toda uma lógica para facilitar o entendimento a respeito da complexidade desta natureza como um todo. O sentido dos fenômenos naturais refletidos na fisiologia humana, nas alterações neuronais, pode ser alvo de uma nova interpretação, tendo em vista o contexto social no qual ele se apresenta, o que tem ficado a cargo das ciências sociais: “O interesse central desta ciência é o fato de que os seres humanos não são apenas objeto de investigação, mas pessoas com as quais agimos em comum: são sujeitos em relação”<sup>1</sup>.

Assim, perceber o homem como um ser total demanda também sensibilidade, uma percepção mais sutil, mais profunda, do que ocorre com a pessoa e que diz respeito às suas singularidades, às suas misérias (sofrimento) e às suas realizações.

## Saúde

A Organização Mundial de Saúde (OMS) conceitua saúde como sendo o estado de completo bem estar físico, mental e social e não somente a ausência de doença ou enfermidade<sup>2</sup>.

Em relação à saúde mental vista a partir do referencial psicanalítico<sup>3</sup>, o comportamento de pessoas em seu ambiente social deve ser considerado, investigando o desenvolvimento deste indivíduo da infância à maturidade. A compreensão destas questões pode levar ao entendimento da vida social, uma vez que uma personalidade bem integrada pode ser a base de saúde mental. Alguns elementos de uma personalidade bem integrada apontados por Klein seriam a maturidade emocional, a força de caráter, a capacidade de lidar com emoções conflitantes, o equilíbrio entre a vida interna e a adaptação à realidade, em síntese, uma integração dos elementos bem sucedidos de aspectos da personalidade de uma pessoa, os quais serviriam de base para este equilíbrio, que, no entanto, não é estanque.

## Insônia: definição

Olhando para o sintoma de insônia, não há como desvinculá-lo da pessoa em seu aspecto singular. Em

relação à etimologia<sup>4</sup> insônia vem do latim *in-somnia, ae* que é falta de sono (*son-i, somnus*). A ICSD<sup>5</sup> (Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, 1997) define a insônia como dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou mesmo a percepção de um sono não-reparador, combinada com conseqüências adversas durante o dia, como fadiga excessiva, queda da “performance” ou mudança de humor. Insônia é um sintoma sempre que a quantidade ou qualidade de sono é insatisfatória. Mesmo que o número de horas de sono possa não estar reduzido, a maioria dos insones sente fadiga, cansaço, ardência nos olhos, irritabilidade, ansiedade, fobias, incapacidade de concentrar-se, dificuldades de atenção e memória, mal-estar e sonolência.

## Insônia: critérios diagnósticos

Segundo o CID-10<sup>6</sup>, os seguintes aspectos clínicos são essenciais para um diagnóstico definitivo: a) a queixa é tanto de dificuldade de adormecer quanto de se manter dormindo ou de pobre qualidade de sono; b) a perturbação de sono ocorreu pelo menos três vezes por semana durante pelo menos um mês; c) há preocupação com a falta de sono e consideração excessiva sobre suas conseqüências à noite e durante o dia; d) a quantidade e/ou qualidade insatisfatória de sono causa angústia marcante ou interfere com o funcionamento social e ocupacional.

## Insônia: significado

A insônia está entre as queixas mais comuns na prática médica e é a mais prevalente dos distúrbios do sono na população em geral<sup>7</sup>. A estimativa epidemiológica indica que 6% da população adulta tem insônia; 12% referem sintomas de insônia com conseqüência diurna e 15% estão insatisfeitos com o sono. Na primeira consulta, cerca de 20% dos pacientes indicam distúrbios significantes do sono. A insônia persistente pode tornar-se um “fardo” para a pessoa e para a sociedade como se evidencia pela qualidade de vida reduzida, pelas faltas e baixa de produtividade no trabalho, além do alto custo para o sistema de saúde. A insônia persistente está também associada com o risco de depressão e com o uso crônico de hipnóticos. Entre os idosos, os prejuízos cognitivos podem antecipar internações.

## Insônia: classificação

Classifica-se a insônia quanto à severidade, frequência e duração<sup>8</sup>. Quanto à duração, a insônia pode ser transitória ou aguda (presente em algumas noites e associada a circunstâncias adversas da vida e a estresse), de curta duração (pode persistir por tempo inferior a três semanas), crônica (também chamada de longo prazo, sua duração pode ultrapassar três semanas) ou

intermitente (associada a distúrbios psiquiátricos como distúrbios de ansiedade). Quanto ao tipo, a insônia pode ser inicial, sono entrecortado - insônia de manutenção e insônia de final de noite. A insônia psicofisiológica pode ocorrer por fatores predisponentes, precipitantes e perpetuantes.

A insônia persistente pode estar associada a risco de depressão e ao uso crônico de hipnóticos. Quanto à origem, pode ser psicológica, fisiológica ou ambiental; além disso, pode estar associada a outras patologias.

O fator primário da insônia pode advir de uma causa emocional. Pode ocorrer de uma perturbação do sono ser um dos sintomas de outro transtorno mental ou físico. Muitos fatores psiquiátricos e/ou físicos podem contribuir para a ocorrência do transtorno, mesmo que ele pareça clinicamente independente.

Naturalmente, uma avaliação clínica cuidadosa é necessária, antes de excluir uma base psicológica para a queixa. Para um diagnóstico, pode-se recorrer à Polissonografia e à anamnese.

A Polissonografia consiste do registro simultâneo de atividades do indivíduo durante a noite<sup>5</sup>. Vários eletrodos e sensores são posicionados no corpo do paciente. Trata-se de monitorização de vários parâmetros biofisiológicos de um paciente enquanto ele dorme: através do eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, eletrocardiograma, fluxo aéreo, movimento torácico abdominal, oximetria, ronco e posição corpórea. Estes exames são feitos com aparelhos digitalizados que permitem uma aquisição precisa de dados e análise do paciente durante a noite.

A anamnese investiga diferentes componentes referentes à natureza da queixa<sup>5</sup>. São levantadas informações sobre os fatores predisponentes, os fatores que exacerbam a insônia ou melhoram o padrão do sono, os fatores etiológicos, o padrão de despertar, os sintomas diurnos, o impacto no dia a dia, a má adaptação ao ambiente do sono, comportamentos e rotinas na hora de dormir, crenças sobre o dormir ou causas da insônia, os sintomas de outros dias do sono, a expectativa quanto ao tratamento; as medicações e substâncias usadas para dormir, ou seja, as medicações prescritas, outras medicações, álcool, tabaco, café e substâncias ilícitas. São investigados ainda o histórico clínico, as doenças com relação ao distúrbio do sono e outras doenças como a história psiquiátrica do paciente (depressão, ansiedade, outras desordens psiquiátricas ou nível de estresse).

### **Impacto: sofrimento**

Apesar da alta prevalência e de seu impacto social e pessoal negativo, a insônia continua sem o devido reconhecimento ou tratamento adequado, pois menos

que 15% dos pacientes com insônia severa passam pelos cuidados de um profissional da saúde<sup>5</sup>. Muitos pacientes que iniciam tratamento o fazem sem uma consulta médica e freqüentemente recorrem a alternativas de risco e benefícios muitas vezes desconhecidos. Por outro lado, buscando ajuda médica, o tratamento freqüentemente fica limitado ao uso de medicamentos. Embora os medicamentos hipnóticos sejam clinicamente indicados e úteis em muitas situações, os fatores psicológicos e comportamentais estão quase sempre envolvidos na perpetuação dos distúrbios do sono. O manejo clínico destes fatores na insônia pode ser dirigido num trabalho multidisciplinar, uma vez que avanços significantes têm sido alcançados com condutas psicológicas e comportamentais<sup>7</sup>.

Vista de forma isolada, a insônia é um sintoma, nunca um diagnóstico, excetuando a insônia primária e má percepção do sono. Embora a insônia apareça na fala do paciente em forma de queixa, o não tratamento de sua causa, pode torná-la crônica, constituindo-a como doença.

### **OBJETIVO**

A proposta desta investigação é tomar alguns conceitos típicos das ciências sociais e da psicanálise e relacioná-los à observação dos fenômenos psicossociais presentes nas relações do indivíduo com queixa de insônia.

### **MÉTODO**

São apresentados conceitos das Ciências Sociais (cultura) e da Psicanálise (subjetividade e intersubjetividade); recorreremos também a uma concepção mais ampla das representações de saúde/doença e de sofrimento para avaliar o paciente com insônia.

### **Cultura: ontogênese e filogênese.**

Herbert Marcuse, numa releitura de Freud à luz da filosofia, expressa como a história de vida do sujeito e sua herança arcaica estão conectadas<sup>8</sup>, ou seja, como os planos ontogenético e o filogenético estão interligados. A dimensão ontogenética conta da evolução do indivíduo desde a mais remota infância até a sua existência social consciente. Do ponto de vista etimológico<sup>4</sup>, vemos que ontogênese vem de ont(o), do grego ón, óntos (ser, indivíduo), e de genes(e), do grego gênesis (geração, criação). Isto leva a Onto, como desenvolvimento do indivíduo desde a fecundação até a maturidade para a reprodução e Gênese como formação, constituição desde uma origem.

A dimensão filogenética revela a evolução da civilização desde a horda primordial até o estado civilizado



plenamente constituído. Filogênese = filo + gênese. Filo, do grego *Philon*, significa a grande divisão taxionômica dos organismos baseada apenas no plano geral de organização dos organismos e subdividida em classes<sup>4</sup>. Isto é, a história evolucionária das espécies, a herança arcaica.

A experiência humana pode, portanto, ser observada em dimensões como a sua constituição (ontogênese) como também de sua herança mais arcaica, mais universal (filogênese) juntando ao funcionamento biológico que vai indicar a sua natureza, além de as suas experiências interpessoais, sua história e o contexto social onde se encontra inserido que é a cultura<sup>8</sup>.

Do ponto de vista antropológico, a cultura pode ser compreendida como um padrão de significados transmitidos historicamente, incorporado em símbolos, ou seja, sistemas de concepção herdadas que se expressam em formas simbólicas por meio das quais os homens comunicam, perpetuam e desenvolvem seu conhecimento e suas atividades em relação à vida<sup>9</sup>. Este universo cultural, onde o indivíduo se desenvolve e se socializa, se faz acompanhar de um conjunto de valores, símbolos, atitudes, modos de sentir e de sofrer, ou seja, maneiras de organizar a sua subjetividade, cuja importância se observa na constituição do sujeito, de suas relações interpessoais e de seu adoecer.

### Subjetividade e Intersubjetividade

Abordando a questão social, Minayo<sup>1</sup> reflete sobre o que Schutz descreve como alguns princípios para a compreensão do mundo social onde a pessoa se encontra inserida, ou seja: a) intersubjetividade – estamos sempre em relação uns com os outros; b) compreensão para atingir o mundo vivido, a ciência tem que apreender as coisas sociais como significativas; c) a racionalidade e a internacionalidade: o mundo social é constituído sempre por ações e interações que obedecem a usos, costumes e regras ou que conhecem meios, fins e resultados.

É fundamental, para um melhor entendimento do que se propõe, em termos de contato com o outro, recorrer a dois conceitos que dão a dimensão do sujeito, cujo foco é nosso objetivo. Destacam-se duas definições de subjetividade que parecem pertinentes à esta proposta, além de serem complementares entre si. Para Alfredo Naffah Neto, subjetividade é uma espécie de envergadura interior, de vazio capaz de acolher, dar abrigo e morada às experiências da vida: percepções, pensamentos, fantasias, sentimentos<sup>10</sup>. Por outro lado, Luís Cláudio Figueiredo afirma: “modos de subjetivação como propiciadores de determinadas formas de vir-a-ser sujeito, de se constituir enquanto um campo determinado de experiência, campo histórico e culturalmente determinado em que

se configuram as modalidades da experiência de si e do mundo que alguém pode realizar, pode efetivar, pode elaborar”<sup>11</sup>.

É interessante notar que a subjetividade nos remete a sujeito, e ambos têm a mesma origem etimológica<sup>4</sup>, do latim *subjectu* (o que subjaz, o que jaz no fundo). A subjetividade existe a cada época, marcada pelos acontecimentos. Subjetividade é a relação com os recursos internos, como a pessoa lida com o sofrimento, com as circunstâncias, com as perdas e as ameaças constantes. É um perceber-se não auto-suficiente. Estar com o outro, considerando as outras pessoas esta também é uma questão.

Percebe-se como algo que toca a intersubjetividade o que Freud diz sem nomeá-la assim, ao afirmar que “na vida psíquica individual, está sempre integrado o outro, efetivamente, como modelo, objeto, auxiliar ou adversário e, sempre a Psicologia Individual é, ao mesmo tempo e desde o princípio, Psicologia Social”<sup>12</sup>.

Comentando esta citação de Freud, Fernandes, num artigo sobre a intersubjetividade, comenta que a idéia de um entrelaçamento psíquico intersubjetivo pode estar ligada a uma outra, à estrutura do psiquismo na intersubjetividade: “assim, o aparelho psíquico constituído como é de lugares e processos que contêm ou introjetam as formações psíquicas de mais de um outro num feixe de traços, marcas, vestígios, emblemas, signos e significantes, que o sujeito herda, recebe e deposita, transforma e transmite”<sup>13</sup>.

A relação entre o presente e o curso da doença é inseparável da história de vida. Vem daí a necessidade de uma investigação cuidadosa para servir de suporte para a pessoa, para a família e para os profissionais da saúde e isto vai fazer a diferença: a empatia em relação aos acolhimentos dos sintomas facilita a adesão ao tratamento. O sofrimento pode tornar-se a forma de viver da pessoa e falar dele para o outro disponível na escuta é terapêutico. Ouvir o outro não é uma tarefa fácil: é a busca do latente, apoiando-se no que é dito de forma manifesta. A queixa manifesta aparece na fala dos pais, da escola, do chefe, dos familiares. A latente mostra-se na dinâmica do funcionamento da pessoa. Desta forma, pode-se perceber como uma angústia que pode autenticar (desvelar) ou mesmo mascarar a queixa.

### Doença crônica e sofrimento

O homem sofre permanentemente ameaças de sofrimento. O indivíduo desfruta a felicidade como um “fenômeno episódico” pela limitação na capacidade de senti-la ou pelo fato da infelicidade ser mais experienciada<sup>14</sup>. O homem está sujeito a três ameaças de sofrimento, de maneira permanente: do próprio corpo, através de sinais de dor e angústia enviados a ele; do mundo externo que pode lançar ataques intensos; e da

relação humana através de vínculos com outros seres. O que fazer? Evitar o sofrimento, isolar-se, proteger-se do corpo, da natureza e de conflitos? O paradoxo é que o homem acaba criando situações que se reverterem em seu próprio mal estar.

Para Freud, acontecimentos históricos contribuem para a produção de atitude de hostilidade para com a civilização. Ele aponta que a humanidade foi atravessada por três grandes golpes em sua natureza autocentrada que deveria por fim à presunção de superioridade: ser colocados fora do centro cósmico (Copérnico (1543) e golpe no dogma geocêntrico - cosmológico); postados na mesma linha dos animais (Darwin (1859) e golpe no dogma antropocêntrico - biológico) e determinados pelo desconhecido que há em nós mesmos. Isto é viver um estado de frustração que também é uma fonte de sofrimento<sup>15</sup>.

A cronicidade de uma doença pode gerar grandes mudanças<sup>16</sup>. E as mudanças podem transmitir insegurança e acentuar o desamparo. O impacto que uma doença crônica ocasiona pode ser da ordem do econômico ao interferir na capacidade de produzir. O custo disto fica evidenciado no sofrimento social e o problema pode ser abordado como incapacidade de produzir em fracassos escolares, profissionais ou familiares.

A Organização Mundial da Saúde e a Associação Americana de Saúde desenvolveram pesquisas epidemiológicas e concluíram que nossa civilização atua de maneira a favorecer a depressão<sup>5</sup>, o que parece convergir com as idéias defendidas por Freud. A propósito disto, Kehl afirma que a depressão emerge como sintoma do mal-estar produzido e oculto pelos laços sociais, com o vazio do ser agravado em função do empobrecimento da subjetividade, característico de nossa sociedade consumista e competitiva<sup>17</sup>.

O médico e antropólogo Arthur Kleinman afirma que: "doença crônica é uma ponte que liga o corpo, o eu e a sociedade: esta rede vai conectando o processo psicológico, o significado, e as relações, de maneira que o mundo social faça o "link" com as experiências internas, singulares da pessoa"<sup>16</sup>.

Acreditamos que a enfermidade crônica pode paralisar, deixar a pessoa num ostracismo por sentir-se diferente, condenada a viver à margem da vida. Na cronicidade, a doença pode controlar e limitar a pessoa, pois a necessidade de um tratamento contínuo pode ser desanimador: o curso da doença crônica é inexorável. Além disso, surge também o sentimento de vulnerabilidade que conduz à negação da doença e a disposição para não se tratar. Surge o questionamento: Por que eu?

O significado do sintoma pode comprometer a vida do paciente. E a confiança tem um efeito de dupla mão, afetando tanto o profissional quanto o paciente. Este significado pode transcender a doença física por capturar

aspectos sociais e culturais que remetem ao sentido. A doença requer um cuidado para que o entendimento tire a pessoa do mundo da incerteza: o que acontece comigo? Que sofrimento é este que não é concreto? O homem é submetido a frustrações ao procurar atingir um ideal culturalmente estabelecido, neste caso, a busca do tratamento ideal e também do profissional ideal.

O mundo moderno pode adoecer exatamente por estas idealizações, quando a visão médica da doença nem sempre coincide com a experiência vivida e narrada pelo paciente<sup>18</sup>. A pessoa enferma é a que vive a experiência dos sintomas aos quais acrescenta seu grau de sofrimento: perceber-se doente, conviver com a doença e responder aos sintomas, muitas vezes com sentimento de vergonha, de raiva, de desespero. Aqui pode aparecer o estigma, isto é o sintoma carregado de significado cultural<sup>19</sup>.

Olhando por outro prisma, o mal-estar e a frustração podem abrir portas para outras possibilidades, pois o sofrimento pode advir da esfera deste ideal. Ficar esperando um acontecimento é não viver ou não trabalhar e mesmo desiludida, a pessoa pode considerar outros aspectos de sua vida, a partir de sua vivência no cotidiano.

Conforme afirma Carvalho, a resistência à submissão pode indicar, além de um movimento não intencional, um sentir-se sujeito (pessoa) dentro do jogo social. Isto significa não penas tornar-se visível, mas também dotado de capacidade para transformar, deixando de ser objeto determinado para tornar-se sujeito de seu destino, inserido na sociedade e na cultura a que pertence<sup>20</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por que sofrer de insônia? O que está por trás deste sintoma? Este questionamento nos leva, novamente, à reflexão sobre o ser humano. A tentativa é de buscar este entendimento, entrelaçando o conceito de saúde até a compreensão de um sofrimento que transcende o *soma* indo para as relações, na confluência das dimensões ontogenéticas, filogenéticas e culturais.

A vida é estabelecida a partir de relações e a maneira como os indivíduos atuam está presente o tempo todo na forma dos seus relacionamentos, através do amar, do odiar, do falar, do silenciar, do gesticular... ou do estar insone. O que muitas vezes acreditamos não fazer sentido, ou o que é perturbador, expressa o que somos para nós mesmos e para os outros que participam das nossas relações. Daí, muitas vezes o não conseguir dormir ser a senha para uma existência que não se reduz ao corpo. Não é possível ignorar a presença do psiquismo, acontecimento que acompanha toda a vida humana, sem se localizar em nenhum lugar do corpo vivo<sup>17</sup>.

Por outro lado, o contexto no qual o indivíduo vive, marcado por determinantes estruturais, as condições concretas sociais nas quais se dá sua vida, também irão modular o entendimento que ele próprio e outros – como o profissional de saúde – pode oferecer a um sintoma que se apresenta primeiramente no corpo, como a insônia. Compartilhado por outros tantos indivíduos, este contexto pode dizer respeito a ocupação de um lugar destinado ao sofrimento, definido pela incapacidade de produzir o suficiente para a satisfação dos próprios desejos, pela frustração por estar aquém daquilo que a sociedade, a família ou o(a) parceiro(a) solicita do indivíduo, ou por sua falta de controle sobre a humanidade que teima em se mostrar aos outros.

Fica evidenciado um paradoxo, pois o homem cria situações que se reverterem em seu próprio mal-estar. Muitas vezes, o que se observa é a luta do profissional da saúde para encontrar o tratamento perfeito e a adesão correta do paciente ideal. Sua insuficiência (impotência) para tratar do *soma*, do psiquismo e do social num todo, mostra a dificuldade de ver o paciente de forma integral, seus relacionamentos submetidos a uma transversalidade. Passando de uma situação individual para a relação de troca, de intersubjetividade,

condição essencial para a existência humana no mundo, a presença do humano na compreensão de sintomas como a insônia mostra o lugar inexorável do sofrimento para o homem.

## CONCLUSÃO

As situações sociais e as reações psicológicas determinam e são determinadas por significados que são variáveis e dependem da singularidade de cada um. Por isso, a condição humana com sua reação única pode emocionar ou surpreender o outro. Estar atento e apreender tipos de personalidade, situação de vida e aspectos culturais, portanto, pode ratificar uma maneira de adoecer, pois a doença só vem confirmar a vida: a pessoa adocece da mesma forma que vive. O sofrimento de uma pessoa não pode ser medido por um profissional de saúde, mas seus efeitos no comportamento do indivíduo podem e devem ser mensurados, pois daí virão os benefícios de um entendimento de si e do outro. Tratar da insônia como “doença crônica” solicita, desta forma, que se localize sujeito e sintoma além do seu corpo, buscando sentido nos relacionamentos e no lugar social ocupado por eles.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minayo MCS. O Desafio do Conhecimento: Pesquisa Qualitativa em Saúde. 8ª edição. São Paulo: Editora HUCITEC, 2004, 270p.
2. Garcia J. Medicina e Sociedade: as correntes de pensamento no campo da saúde. Nunes ED (org). Medicina Social: aspectos históricos e teóricos. São Paulo: Global Ed., 1983.
3. Klein M. Inveja e Gratidão e outros trabalhos 1946-1963. Rio de Janeiro: Imago Editora, 1991, 400p.
4. Houaiss A. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Editora Objetiva, 2001.
5. Edinger JD, Means MK. Overview of Insomnia: Definitions, Epidemiology, Differential Diagnosis, and Assessment. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Elsevier Saunders, 4th edition, 2005, 702-710.
6. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas – OMS. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993, p18.
7. Morin CM. Psychological and behavioral treatments for primary insomnia. In: Kryger, MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Elsevier Saunders, 4th edition, 2005, p726.
8. Marcuse H. Eros e Civilização. Uma interpretação Filosófica do Pensamento de Freud. 8ª edição, Rio de Janeiro: LTC, 1999, 232p.
9. BOUDON R, BOURRICAUD F. Cultura e Culturalismo. In: Dicionário Crítico de Sociologia. 2ª ed., São Paulo: Ática, 2001, 121-128.
10. Naffah Neto A. A subjetividade enquanto ethos. Cadernos da Subjetividade da PUC/São Paulo 1995; 3:197-199.
11. Figueiredo LCM. Atos e acasos em psicanálise. Um comentário heideggeriano. Cadernos de Subjetividade da PUC/São Paulo 1995; 3(1):157-63.
12. Freud S. Psicologia de Grupo e Análise do Ego (1921), Vol. XVIII. Rio de Janeiro: Imago Editora, 1996, p79.
13. Fernandes MIA. O Trabalho Psíquico da Intersubjetividade. Psicol USP 2003; 14(3):47-55.

14. Freud S. O Mal-Estar na Civilização (1930) Vol XXI. Rio de Janeiro: Imago Editora. 1996, p67.
15. Ritvo LB. A Influência de Darwin sobre Freud. Um conto de duas ciências. Rio de Janeiro: Imago Editora, 1992, 340p.
16. Kleinman A. Illness Narratives Suffering, Healing, and the Human Condition. Basic Books: USA, 1989, 284p.
17. Kehl MR. Uma existência sem sujeito. Caderno Mais da Folha de São Paulo de 26/01/2003.
18. Luz M. Natural, racional, social: razão médica e racionalidade científica moderna. 2ª ed., São Paulo: Hucitec, 2004, 209p.
19. Goffman E. Estigma: notas sobre a manipulação da identidade deteriorada. 4ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 1988, 160 p.
20. Carvalho JEC. Sofrimento e subjetividade. São Paulo: UNIFESP, Programa de Pós-Graduação em Medicina de Urgência, 2005 (memo), 12p.

---

Artigo de Revisão

# Radiocirurgia

## *Radiosurgery*

Miguel Montes Canteras<sup>1</sup>

---

### RESUMO

O termo radiocirurgia é definido pelo tratamento com dose única de radiação ionizante de uma lesão. Essa lesão deve ser atingida de maneira precisa para que se consiga o resultado desejado pelo efeito da radiação nessa estrutura e minimizando a quantidade de radiação e seus efeitos nos tecidos circunjacentes. O grande avanço da radiocirurgia está ligado à informática que possibilitou melhores exames de imagem (tomografia e ressonância, angiografia digital) além de programas de planejamento que permitem com rapidez e segurança tratar casos mais complexos com o uso de múltiplos isocentros de radiação.

**Unitermos:** *Radiocirurgia, Radiocirurgia com Gamma Knife, Neurocirurgia.*

Citação: Canteras MM. Radiocirurgia. Rev Neurociencias 2005; 13(4):190-195.

### SUMMARY

The radiosurgery term is defined by the treatment with only one dose of ionizing radiation of an injury. This injury must be reached in a precisely way to obtain the result desired for the effect of the radiation in this structure and minimizing the amount of radiation and its effect in circumjacent tissues. The great advance of the radiosurgery is on to the computer science that made possible better examinations of image (CT, MRI, and digital angiography) besides to plan programs that rapidity and security allow to deal with more complex cases with the use of multiple isocenters.

**Keywords:** *Radiosurgery, Gamma Knife Radiosurgery, Neurosurgery.*

Citation: Canteras MM. Radiosurgery. Rev Neurociencias 2205; 13(4):190-195.

---

### INTRODUÇÃO

O termo radiocirurgia é definido pelo tratamento com dose única de radiação ionizante de uma lesão (alvo). Essa lesão deve ser atingida de maneira precisa para que se consiga o resultado desejado pelo efeito da radiação nessa estrutura e minimizando a quantidade de radiação e seus efeitos nos tecidos circunjacentes.

Esse conceito foi introduzido em 1951 pelo neurocirurgião sueco Professor Lars Leksell que em 1949 criou o Sistema Leksell de Micro-Estereotaxia o qual permitia que através de uma agulha de estereotaxia se introduzisse cânulas ou eletrodos com precisão dentro do cérebro sem visão direta. Assim, junto com o biofísico sueco Professor Börje Larsson o médico pesquisou durante anos a maneira de acoplar a esse sistema de estereotaxia uma fonte de radiação para

atingir a estrutura desejada e provocar lesões destrutivas com o objetivo de tratamento para doenças neurológicas funcional.

Ele tentou inicialmente com um aparelho de ortovoltagem de raios X tratar um paciente com neuralgia de trigêmeo sem sucesso. E, durante os anos 50 e 60, intensas pesquisas para encontrar o equipamento ideal foram conduzidas como a tentativa no uso de aceleradores lineares (photons) e ciclotrons (prótons), porém não lhe permitiram naquele tempo suficiente precisão e segurança para o tratamento do paciente. Assim surgiu o primeiro protótipo de Gamma Knife como resultado dessas pesquisas que utilizava 179 fontes de Cobalto 60, instalado em Estocolmo em 1968 no Hospital Sophiahemmet. O segundo protótipo, com 201 fontes, do aparelho foi instalado no Instituto Karolinska em 1974 com algumas modificações que permitiam tratar outras

---

Trabalho realizado: Instituto de Radiocirurgia Neurológica

**1 - Neurocirurgião e diretor clínico do Instituto de Radiocirurgia Neurológica**

Endereço para correspondência:  
Miguel M Canteras  
E-mail: canteras.ops@zaz.com.br

Trabalho recebido em 11/08/05. Aprovado em 20/12/05

lesões além dos procedimentos para neurocirurgia funcional como inicialmente previsto.

O primeiro caso de schwannoma e adenoma de hipófise foram realizados em 1969 e a primeira MAV em 1970 juntamente com o Dr. Ladislau Steiner.

O grande avanço da radiocirurgia está ligado à informática ("softs") que possibilitou melhores exames de imagem (tomografia e ressonância, angiografia digital) além de programas de planejamento que permitem com rapidez e segurança tratar casos mais complexos com o uso de múltiplos isocentros de radiação. O primeiro programa de planejamento auxiliado por computador foi utilizado em 1974 e os primeiros protótipos fora da Suécia foram utilizados no Reino Unido em Sheffield e na Argentina pelos Drs. Roberto Chescotta e Hernan Bunge. O primeiro aparelho produzido em série foi instalado nos Estados Unidos em Pittsburgh em 1987 sob os cuidados do Dr. Dade L. Lunsford.

Atualmente há mais de 215 aparelhos de Gamma Knife pelo mundo, sendo aproximadamente 90 nos Estados Unidos a maioria deles estão ligados a serviços de neurocirurgia e o seu fabricante é a empresa sueca Elekta.

Paralelamente ao desenvolvimento tecnológico, os aceleradores lineares normalmente comandados por serviços de radioterapia também se desenvolveram com sistemas próprios de estereotaxia e entraram no mercado da radiocirurgia proporcionando opções de tratamento principalmente para lesões maiores em que se possa fracionar o tratamento e assim, temos uma nova modalidade que é a radioterapia estereotática fracionada.

Os aceleradores de partículas (ciclotrons) têm grande eficácia na radiocirurgia devido a sua rápida queda de energia fora da lesão, porém são pouco acessíveis atualmente pelo alto custo (dezenas de milhões de dólares).

Os sistemas de radiocirurgia baseados nos aceleradores lineares aparecem no mercado com diferentes referências como por exemplo, X-Knife®, Trilogy®, Novalis®, CyberKnife® e outros, devido aos diversos fabricantes dos mesmos. Ainda assim há na literatura as referências de aceleradores "dedicados" que não permitem o seu uso para a radioterapia convencional e os aceleradores "não dedicados" que muitos serviços o utilizam acoplando peças que permitam a realização de radiocirurgia após o seu uso diário para a radioterapia convencional. Essa disputa dos fabricantes torna o mercado mais competitivo com ganho para pacientes e médicos. Lembrando que, independente da ferramenta utilizada, a efetividade do tratamento se deve a um grupo bem treinado, experiente e dedicado a esta tecnologia (Figura 1).



**Figura 1.** Unidade Leksell Gamma Knife modelo B – Instituto de Radiocirurgia Neurológica – Hospital Santa Paula.

As indicações para a radiocirurgia são em tumores benignos como meningiomas, schwannomas, tumores de hipófise, craniofaringeomas, tumor glômico que podem ser utilizados como opção inicial ou complementares a uma cirurgia em que haja resíduo tumoral ou mesmo em recidivas. Assim, o principal uso seria naqueles tumores de localização em que se julgar o acesso cirúrgico de alto risco ou em casos de acesso cirúrgico tidos como de rotina em que a condição do paciente seja crítica para tal procedimento. Lembrar que o tamanho do tumor deve ser pequeno ou médio, não devendo exceder na maior medida linear a 3,0 cm como regra geral, as estruturas vizinhas também interferem no julgamento da indicação como vias ópticas por exemplo, devido a sensibilidade dessa região à radiação.

Tumores malignos como as metástases têm a sua indicação nas únicas ou múltiplas dependendo do Karnofski do paciente, podendo ser utilizada apesar de radioterapia prévia de cérebro total ou mesmo na tentativa de postergá-la. Algumas vezes, usa-se como tratamento paliativo suplementar em gliomas de alto grau como "boost" ou em casos de recidivas com pequeno volume e de localização de alto risco para nova cirurgia. Há na literatura aplicações para gliomas benignos (grau I) nos casos de remoção cirúrgica total impossível pela localização e que tenha progressão no seu acompanhamento clínico e radiológico, sabendo-se que a cirurgia sempre é a primeira e melhor escolha.

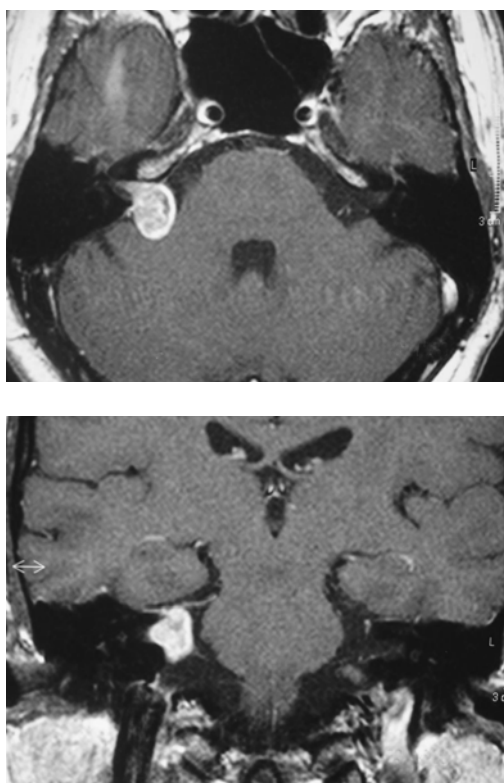
Nas doenças vasculares, a principal indicação é nas malformações artério-venosas com nidus de até 3,0 cm em que se deve pesar a melhor abordagem para cada paciente tendo em vista também a cirurgia e a embolização. Muitas vezes pode-se optar por associar mais de um método para o tratamento. Fístulas durais também podem ser tratadas quando cirurgia e embolização não são possíveis ou representam risco aumentado. Alguns cavernomas profundos (tálamo, tronco) com episódios recorrentes de hemorragia e

sem possibilidade cirúrgica parecem se beneficiar de proteção contra novas hemorragias apesar de ser tema controverso na literatura.

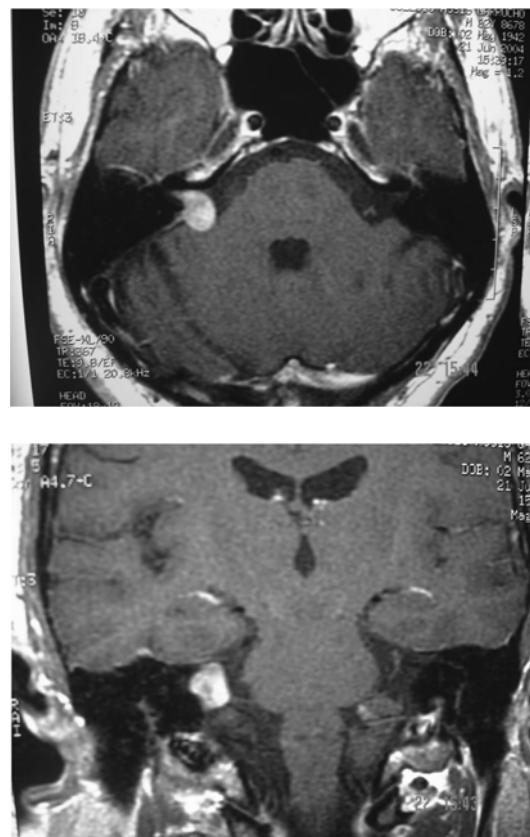
### Schwanomas

O principal critério de indicação da radiocirurgia nos schwannomas é o seu tamanho. Assim as lesões menores que 2,5cm no seu maior eixo são as que apresentam os melhores resultados, porém pode-se realizar atualmente como limite até 3cm dependendo do paciente e seus sintomas.

No início, outros requisitos eram utilizados como idade acima de 60 anos, condição clínica instável para cirurgia, recrescimento de tumores já abordados, porém com os novos sistemas de planejamento, com o uso de múltiplos isocentros e diminuição das doses de tratamento, o risco diminuiu sem comprometer o resultado do procedimento, e assim pode-se indicar como tratamento primário para a maioria dos pacientes obedecendo ao critério de tamanho e quadro neurológico estável. A taxa de controle de crescimento dos tumores tratados com radiocirurgia está acima de 90% nas grandes séries publicadas com pelo menos cinco anos de seguimento, variando entre 92 e 98%. As taxas de morbidade com as doses utilizadas atualmente são de 1% para déficit do nervo facial e 3 % do nervo trigêmeo (Figuras 2 e 3).



**Figura 2.** Paciente com schwanoma vestibular direito tratado com GK em 2001.



**Figura 3.** Ressonância após três anos de GK, nota-se pequena diminuição do tumor.

### Tumores de Hipófise

A microcirurgia é a o tratamento de escolha para os tumores hipofisários com compressão das vias ópticas ou mesmo para os microadenomas que não se consiga controle hormonal. Porém, para casos em que há invasão de seio cavernoso ou resíduo tumoral, ou mesmo naqueles em que permanece a produção aumentada de hormônio após a cirurgia, a radiocirurgia pode ser tratamento alternativo à radioterapia proporcionando uma queda mais rápida nas taxas de hormônios e com igual eficiência no controle do crescimento tumoral causando menos pan-hipopituitarismo ou mesmo adiando-o em relação à radioterapia. Os candidatos são os pacientes com tumores pequenos bem visíveis ao exame radiológico, preferencialmente intra-selares ou com invasão lateral no seio cavernoso e que mantenham pelo menos 3mm de distância das vias ópticas.

### Meningeomas

A radiocirurgia nos meningeomas tem sua indicação para lesões residuais, recidivadas, ou mesmo aquelas ainda não operadas em que a ressecção completa é difícil ou mesmo impossível devido à localização e com invasão de estruturas vasculares como artérias,

seio cavernoso, ou pacientes com condições clínicas desfavoráveis para abordagem cirúrgica. Aproximadamente 90% dos tumores tratados mostram controle do crescimento tumoral com estabilização do quadro neurológico e muitas vezes melhora dos sintomas. Segundo Pollock, a sobrevida em meningiomas benignos após cinco anos de tratamento com radiocirurgia é de 100%, 83% nos atípicos e 0% nos malignos. As complicações variam entre três a 10% sendo muitas vezes com parestesia temporária de nervos cranianos que melhoram após algum tempo. É uma opção para aqueles tumores localizados na base do crânio com proximidade de estruturas nobres e sem efeito de massa, porém estudos futuros são necessários para determinar o controle tumoral e complicações com mais de 10 anos de radiocirurgia.

### Metástases

A indicação de radiocirurgia nas metástases é uma boa alternativa em lesões menores que 30mm sem efeito compressivo importante, podendo ser únicas ou múltiplas. Porém deve-se levar em conta o quadro geral (Karnofsky) e o controle do tumor primário para que a indicação possa oferecer o melhor ganho em qualidade de vida para o paciente. O controle das lesões cerebrais tratadas com radiocirurgia é de 80 a 85%, variando em relação ao tamanho e ao tipo histológico (maior que 90% nas lesões menores que 1cm). Uma das vantagens é o seu uso em tumores sabidamente resistentes a radioterapia fracionada como melanoma, hipernefoma com taxa de controle semelhante aos outros tipos histológicos. A radiocirurgia pode ser usada em associação com a radioterapia fracionada de cérebro total ou em alguns casos selecionados pode-se postergar o uso dessa última de acordo com critério oncológico. Pode-se repetir o procedimento da radiocirurgia para lesões novas respeitando-se os critérios de indicação citados anteriormente (Figura 4).

### MAV

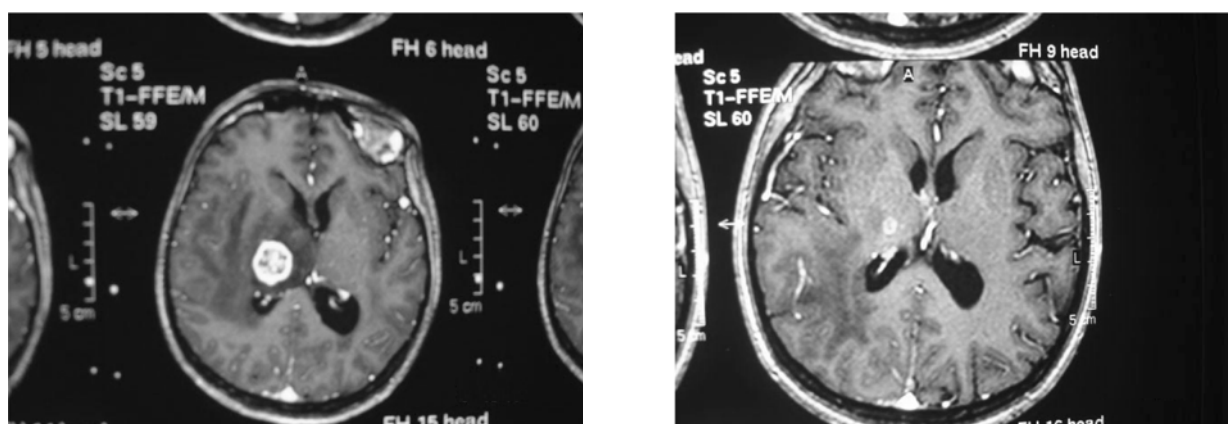
Desde seu início no uso terapêutico pelo Dr. Steiner nos anos 70, mais de 20.000 casos já foram tratados no mundo com o Gamma Knife.

Há dois tipos de alterações histo-patológicas descritas nas MAVs após a radiocirurgia com gamma knife: a) alterações vasculares devido a dano endotelial nos vasos do nidus irradiado com irregularidades nas suas paredes, proliferação de células sub-endoteliais e desenvolvimento de trombos, b) é sugerida a transformação de fibroblastos em miofibroblastos com capacidade contrátil que poderia explicar mais um dos mecanismos que resultam na diminuição e obliteração das MAVs após dose única de alta radiação.

Em geral as MAVs indicadas para radiocirurgia não devem ultrapassar mais que três cm no maior diâmetro do nidus. O índice médio de obliteração das MAVs selecionadas para radiocirurgia é de 80% em um período de dois anos, variando com o volume da lesão (90% nas pequenas e 40% para grandes MAVs).

O sucesso do tratamento depende da perfeita identificação do nidus a ser incluído como alvo e da dose prescrita. Portanto os melhores candidatos seriam pacientes com MAVs. pequenas e localizadas profundamente e/ou as sem história de hemorragia. A melhor escolha deve ser feita por grupo multidisciplinar, levando-se em conta a história natural da doença e os riscos para cada tipo de abordagem. Assim MAVs complexas exigem muitas vezes tratamento combinado de microcirurgia, embolização e radiocirurgia.

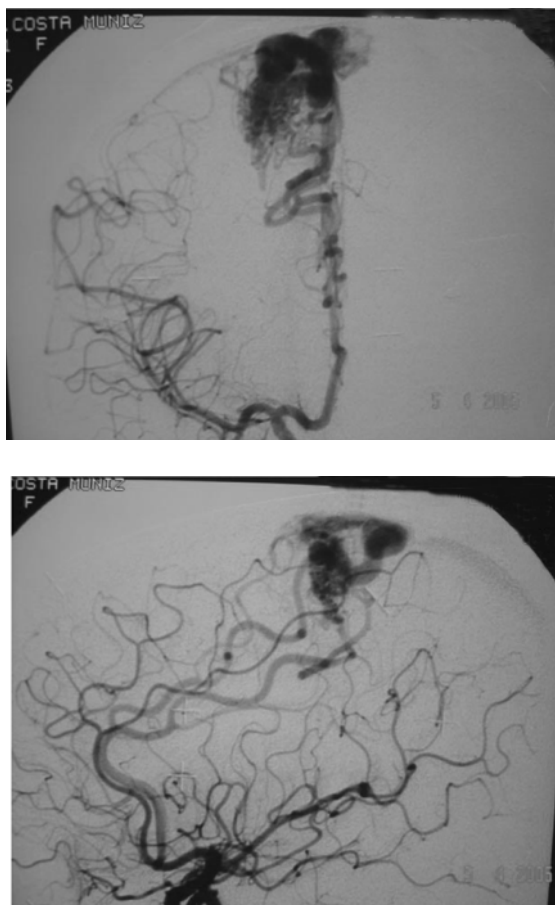
As MAVs tratadas com radiocirurgia que não tiveram obliteração total podem ser retratadas com os mesmos índices de expectativas de obliteração do nidus residual ( 80%) sem aumento significativo nos riscos. Aguarda-se pelo menos de 3,5 a quatro anos de radiocirurgia para o retratamento, pois tem se



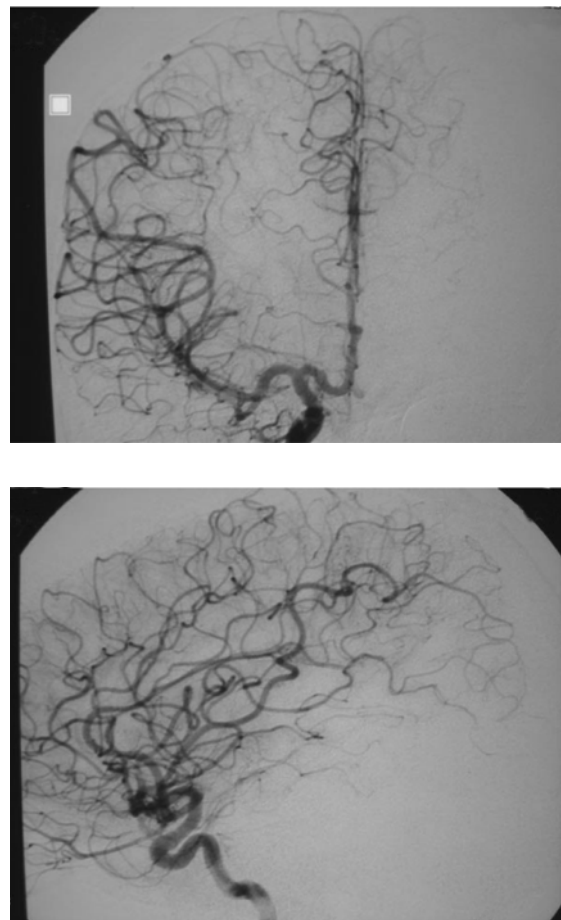
**Figura 4.** Paciente com metástase de adenoCa de pulmão tratada com radiocirurgia (GK) em 2001, nota-se resposta completa em relação a imagem em exame após cinco meses de tratamento.



observado progressão de obliteração por até cinco anos pós tratamento (Figuras 5 e 6).



**Figura 5.** Angiografia cerebral em frente e perfil de paciente feminina com MAV fronto parietal direita tratada com radiocirurgia com Gamma Knife.



**Figura 6.** Angiografia cerebral de controle após três anos da radiocirurgia com GK com obliteração completa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, et al. Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 2001; 49: 1029-1038.
2. Chin LS, Szerlip NJ, Regine WF. Stereotatic radiosurgery for meningeomas. *Neurosurg Focus* 2003; 14(5): 6.
3. Pollock BE. Stereotatic radiosurgery for intracranial meningeomas: indications and results. *Neurosurg Foc* 2003; 14(5): 4.
4. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotatic radiosurgery for acoustic tumors. *Tech Neurosur* 1997; 3: 154-161.
5. Friedman WA, Foote KD. Linear accelerator-based radiosurgery for vestibular schwannoma. *Neurosurg Foc* 2003; 14(5): 2.
6. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Comparison of management options for patients with acoustic neuroma. *Neurosurg Foc* 2003; 14: 5.
7. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years experience using current methods. *J Neurosur* 2001; 94: 1-6.
8. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following acoustic neuroma radiosurgery. *Radiother Oncol* 1996; 41: 215-219.
9. Noren G. Long-term complications following gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas. *Stereotac Func Neurosur* 1998; 70: 65-73.
10. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. *The New England J Med* 1998; 12: 1426-1433.
11. Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotatic radiosurgery for pituitary tumors. *Basel Karger* 1996; 1:55-65.
12. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12 to 22 years follow-up after treatment with stereotatic radiosurgery. *Neurosurg* 2001; 49: 284-292.
13. The London Radiosurgical Centre. Glioma. Disponível na Internet: <http://www.radiosurgery.co.uk/gamma/mcondi11.html> (23/08/2003).
14. Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurg* 2002; 50: 41-47.
15. Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ. Survival benefit of stereotatic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurg* 1997; 41:776-785.
16. Hadjipanavis CG, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. The role of stereotactic radiosurgery for low grade astrocytomas. *Neurosurg Foc* 2003; (14):15.
17. Boethius J, Ulfarsson E, Rahn T, et al. Gamma knife radiosurgery for pilocytic astrocytomas. *J. Neurosur* 2002; 97(Suppl 5):677-680.
18. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, et al. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotatic gamma knife radiosurgery. *J Neurosur* 2002; 97: (Suppl 5): 499-506.
19. Mittal BB, Purdy JA, Ang KK. *Advances in Radiation Therapy*, Kluwer Academic Publishers, 1998, p283-297.
20. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurg* 1998; 42:1239-1247.
21. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz A, Lunsford LD. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformation: how location affects outcome. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998; 40:273-278.
22. Steiner L. Treatment of arteriovenous malformation by radiosurgery. In: Wilson CB, Stein BN (eds.). *Intracranial arteriovenous malformation*. Baltimore. Williams and Wilkins, 1984, p295-331.
23. Niranjan A, Lunsford LD. Radiosurgery: where we were, are, and may be in the third millennium. *Neurosurg* 2000; 46:531-543.
24. Pan DH, Guo WY, ChungWY, Shiao CY, Chang YC, Wang LW. Gamma knife radiosurgery as a single treatment modality for large cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosur* 2000; 93:107-112.

---

Artigo de Revisão

# The role of the Major Histocompatibility Complex in the Immunobiology of Self-Aromas

*O papel do Principal Complexo de Histocompatibilidade (MHC) na imunobiologia dos aromas*

Mariana Cavalheiro Magri<sup>1</sup>, Adele Caterino-de-Araujo<sup>2</sup>

---

## RESUMO

Os autores apresentam uma revisão sobre os mecanismos imunobiológicos no processo da olfação, reunindo informações atuais e relevantes sobre os odores liberados pelo organismo de vertebrados e sua associação com o sistema imune. Algumas teorias sobre características estruturais de odores ou aromas têm sido propostas, sendo as mais importantes: a teoria estereoquímica e da vibração do odor. Diversas técnicas baseadas nas atividades cerebrais associadas a processos sensoriais, têm sido particularmente importantes na avaliação dos efeitos fisiológicos dos odores. Moléculas do Principal Complexo de Histocompatibilidade (MHC) foram identificadas nos odores próprios (odortipos), e componentes voláteis do MCH, detectados na urina de camundongos. Os estudos mais importantes que relacionam os receptores olfatórios com o MHC foram obtidos em modelo experimental murino. Esses estudos demonstram que os odores próprios desempenham um importante papel na escolha do companheiro(a), e na relação entre mãe e prole. Um sistema de sensor de gases chamado "nariz eletrônico" foi usado como instrumento capaz de detectar moléculas do MHC nos odortipos. Concluindo, a diversidade de odores próprios ou odortipos parece ser consequência do elevado polimorfismo do MHC, que é próprio de cada indivíduo. Apesar das controvérsias entre cientistas em relação a imunobiologia dos aromas principalmente em seres humanos, pode-se supor que odores próprios influenciam a escolha de parceiros em humanos. Mais estudos são necessários para esclarecer e confirmar esta hipótese.

**Unitermos:** MHC, Odores, Olfato.

Citation: Magri MC, Caterino-de-Araujo A. O papel do Principal Complexo de Histocompatibilidade (MHC) na imunobiologia dos aromas. Rev Neurociências 2005; 13(4):196-200.

## SUMMARY

The authors present a review of the immunobiological mechanism of olfaction considering current and relevant information about the odors released by vertebrate organisms, and its association with the immune system. Many theories concerning to the type and the quality of the molecular structures of odors or aromas have been proposed, but the most important are the steric theory of odor and the vibration theory of odor. Several techniques based on brain activities have been studied in association with sensorial processes, and they were particularly important to

---

Instituição: Immunology Department of Instituto Adolfo Lutz

1 - BSc, Fellowship of Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FUNDAP), Immunology Department of Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil

2 - BSc, PhD, Scientific Researcher of the Immunology Department of Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil

Address for correspondence: Adele Caterino-de-Araujo  
Immunology Department of Instituto Adolfo Lutz  
CEP 01246-902, São Paulo, SP, Brasil  
Phone/Fax: +55-21-3068-2898  
E-mail: caterino@ial.sp.gov.br

Trabalho recebido em 30/08/05. Aprovado em 07/11/05

---

\* This manuscript is part of the Graduation Monograph of M.C. Magri presented to Pontifícia Universidade Católica de Campinas, SP., in 2003. At present, M.C. Magri is a fellowship of FUNDAP at Instituto Adolfo Lutz under supervision of A. Caterino-de-Araujo.

evaluate the physiological effects of odors. Molecules of the Major Histocompatibility Complex (MHC) have been identified in individual body odors (odortype), and volatile compounds of the MHC were easily detected in the urine of mice. The major relevant studies related to the Olfactory Receptors (ORs) and the MHC were conducted in mice models, and these studies demonstrated that the odortype has an important role in the partner choice, as well as in the relationship between mothers and their offsprings. A sensorial gas apparatus called "eletronic nose" has been used as an instrument capable of detecting molecules of the MHC in the odortypes. In conclusion, the diversity of self-aromas or odortypes seems to be generated in the context of the MHC, and consequently varies according to the genetic background of the individual. In spite of several controversies among scientists concerning to the immunobiology of the aromas, mostly in human beings, we could hypothesize that similar types of odors could influence the human choice. Future studies are necessary to clarify and confirm these findings in human beings.

**Keywords:** *MHC, Odors, Smell.*

Citation: Magri MC, Caterino-de-Araujo A. The role of the Major Histocompatibility Complex in the Immunobiology of Self-Aromas. *Rev Neurociencias* 2005; 13(4):196-200.

## AROMA

Aroma is a Greek word that means fragrance, but is also called odor. Odors are perceived by the Olfactory System<sup>1</sup>, and many theories relating to the type and quality of the molecular structures of the odors have been proposed. The most important are the steric theory of odor and the vibration theory of odor<sup>2,3</sup>.

During the fifties, an English scientist named John Amoore proposed the steric theory of odor. He speculated that the nose receptors responsible for sending each aroma signal to the brain, work as a system of the type "key-lock". The combination of the odor molecules of different structural forms (keys) with their specific receptors (locks) generate signals, which in turn are sent to the brain, and culminate with the perception of different aromas<sup>2,3</sup>.

The vibration theory of odor initially proposed by Dyson, and later on by Wright, defends that such recognition and the similarities among the molecules of the aromas are related to their intramolecular vibration, rather than to their molecular shapes<sup>2,3</sup>. Keller & Vosshall using psychophysical methods in humans to test the vibration theory showed no evidence to support this theory, so the steric theory is the most accepted at present<sup>4</sup>.

In order to appreciate the physiological effects of odors, several techniques based on the brain activity associated to sensorial information processes have been evaluated<sup>5</sup>.

## Olfactory System

The odors are volatile chemical compounds carried to the Olfactory Region by the inhalation of the air<sup>2,6-8</sup>. When the aromas are inhaled, their particles go to the olfactory membrane, which possess Olfactory Receptors (ORs) composed by bipolar nervous cells derived from the Central Nervous System (CNS)<sup>6,7,9</sup>. The odor in contact with the olfactory surface spreads out in the mucus, opening the cilia. Then, each molecule of odor binds to a protein receptor present in the cilia membrane, and

finally, the olfactory nerve transmits a signal to the CNS as an action potential<sup>6,9</sup>.

The olfactory signals are transmitted to the Olfactory Bulb that spreads out the distribution of the neural receptors odor innervation on the Nasal Epithelium, and supplies projections of the axons to the Olfactory Cortex, also called Skull Nerve I. The brain receives the axons and releases neurochemical substances<sup>6,7,9,10</sup>.

In addition, there are glomeruli inside the Bulb. The glomeruli are discrete neuropil structures formed by the incoming axons of a subset of olfactory receptor neurons expressing the same olfactory receptor and by the dendrites of the mitral cells making synaptic connections with these incoming axons<sup>6,7,9,10</sup>. Recent researches suggest that different glomeruli respond to different odors, so, it is possible that the glomeruli are the best way for the analysis of different signals transmitted to the CNS from the odors<sup>6</sup>.

Several studies have demonstrated that some species of vertebrates possess the Vomeronasal Organ (VNO), which is a peripheral sensorial organ, accessory to the Olfactory System. The function of the VNO seems to be exclusively the detection of chemical signals, which could be related to sexual behavior and mark of territory<sup>11</sup>.

It is not known if there is some place for human communication through the odors and the pheromones. In adult human beings, the VNO does not exist, but the pheromonal actions are likely mediated by the main Olfactory Epithelium. One of the evidence of this chemical communication among humans is the notable example of a synchronization tendency of the menstrual cycles in women who live together<sup>11</sup>.

## Olfactory Code

The ORs are encoded by a large family of genes that including approximately 900 genes in humans and 1,500 in mice. The polymorphism in the sequences of the *OR* genes have already been described, and shows the oc-

currence of individual differences in the odors detection. Each neuron of the Olfactory Epithelium expresses only one allele of *OR* gene<sup>12</sup>. In addition, 70% of the human *OR* genes had become not functional pseudogenes<sup>13</sup>.

The studies of the diversity, polymorphism and evolution of the *OR* genes, will provide a better comprehension of the biology of the olfactory process<sup>12,14</sup>, important to understand the specific bind of the odors to their receptors, including the MHC<sup>8</sup>.

### Major Histocompatibility Complex

The Major Histocompatibility Complex (MHC) belongs to a group of surface molecules encoded by a family of approximately 50 genes. The great diversity of these genes suggests that their mechanisms have had an enormous evolutionary evolvement<sup>15</sup>.

The MHC is responsible for the molecular recognition of antigens presented in the cells surface, and acts always in addition to CD4 and CD8 molecules. The MHC has also a biological function of restriction of the self/nonself system<sup>16,17</sup>.

### Odortype

Individuals of different species, including human beings, have individual body odors (odortypes), and by the Olfactory System it is possible to distinguish one individual from another<sup>(15,18-21)</sup>. The odortype transmits important information concerning to the identity, the reproductive status, and the health of the individual. It also promotes recognition between generations<sup>20,22</sup>.

Even though the human MHC is more difficult to detect compared to the mice MHC<sup>23-26</sup>, a preference for odortypes has also been demonstrated in humans, mainly in the context of Class I molecules<sup>24</sup>. The knowledge of the human odortype expressed in urine is still restricted<sup>19</sup>.

It is known that the combinatorial potential of the MHC genes is quite vast, therefore, a small change of one nucleotide can modify the odortype<sup>15</sup>.

### Neural Activation of the Olfactory Bulb

Odortypes from mice differing in the MHC elicit distinct, but overlapping spatial activity map in the glomerular layer of the Olfactory Bulb. This shows that the spatial activity map in the Olfactory Bulb carries enough information to allow the mice to discriminate MHC odortypes.

In order to understand the neural activation of the Olfactory Bulb, mice are killed soon after odortype exposition, and the sensor stimulation of Olfactory Bulb are explored<sup>20</sup>. The space standards obtained of the odortype activity are used as a fingerprint of each mice

MHC. This kind of approach permits to describe the odortypes<sup>20,21</sup>.

### Partner Choice in Mice

The ORs first studies were performed in mice in 1991 by Buck and Axel, and until now, the major studies that correlate the ORs with the MHC have been carried in murine models<sup>2</sup>. Of note, Linda Buck and Richard Axel were awarded with the 2004 Nobel Prize in Physiology or Medicine, because of their inestimable contribution on the study of aromas. They discovered in 1991, a large gene family that give rise to an equivalent number of Olfactory Receptor types<sup>27</sup>.

According to gender, some researches demonstrated that males exclude females who have identical MHC. These data stand that the identification among mice occurs by the odortype detection, and has a profound effect in social interactions. These observations distressed immunobiologists and neurobiologists in a recent past, but nowadays they show great progress in relation to the study and understanding of this effect<sup>20,21</sup>.

### Involvement of the MHC since the Birth

Female mice have the ability and the tendency to recognize their offspring through the MHC. In a few days the newly born mice are able to recognize their mothers by the odortype<sup>15,20,21</sup>. This type of study has demonstrated that the MHC is the mainly determinant of the relationship between the mother and the newly born mice, followed by secondary factors<sup>15</sup>.

One study carried with women after the birth of their babies showed that whether mother's urine were mixed with urine from their own baby and from other baby, a trained mouse was capable to recognize the sample which present urines of the same genomic origin, which means, recognition of the similar odortypes<sup>28</sup>.

### Partner Choice in Humans

Different from mice, a few numbers of studies have been conducted in humans. In one of them, 49 women and 44 men were identified in relation to their own MHC. The men had worn a t-shirt for two nights. On the following day, the women had been asked to judge the most pleasant t-shirts odors. Interestingly, they chose the t-shirts that had been worn by the men with the MHC genotype different from their own genotype. In contrast, when the women had to decide on the least pleasant odor, they chose the t-shirts used by men with the MHC genotype more similar to theirs (similar odortypes)<sup>29</sup>. Curiously, women who were in the fertile period of the menstrual cycle did not show clear preference<sup>29</sup>. A very similar study showed that men also prefer t-shirts worn by women whose odortype is different from theirs<sup>29</sup>.

Some hypotheses have been proposed to explain the MHC involvement in partner choice<sup>28</sup>. These hypotheses emphasize the MHC miscellaneous in the population and consequently the enhancement of the resistance against infectious diseases and parasitic diseases, and prevention of blood relative marriages<sup>28</sup>.

### “Eletronic Nose”

“Eletronic nose” (“e-nose”) is an apparatus of a sensorial gas that detects particles of the MHC in odors. The “e-nose” consists of a set of chemistry-physicists detectors, made of microscales of quartz crystal and oxidated metal to semiconduction. This sensor changes the frequency and the conduction of some molecules present in the gas. The changes are characterized by particular odors<sup>26</sup>.

An experiment with the “e-nose” performed in a total of 153 urine samples from six females and six male mice, indicated that the MHC molecules are detectable by the “e-nose” as the major urine odor component. In addition, the “e-nose” showed differences in urine compounds among the same male species; the Class II MHC are not detected in several cases, while the Class I MHC products are always detected<sup>26</sup>. These findings proved that the MHC is directly related to the odortype<sup>15,20,22,26</sup>.

Odor compounds present in serum of mice are also clearly distinguished by the “e-nose” apparatus<sup>26</sup>. It is believed that the human sweat contains the MHC odor. Through the “e-nose” it was possible to distinguish primary and secondary components in human odortype, which indicates MHC influences<sup>26</sup>.

### Odortype and the Diagnosis of Diseases

It is well known that genetic changes as well as metabolic changes, modify the human body odors, and some human diseases can be diagnosed by the odortype. Recently, it was observed in mice presenting the virus responsible for the Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV), that their odor changed in males and females, regardless the presence or the absence of the tumor. This finding stimulated studies of odortype in humans infected with virus that causes diseases, and stands the possibility of treating with success these infected patients, before developing a tumor<sup>30</sup>.

### CONCLUSIONS

The studies presented in this review show the importance of the odortype in the social relationship, mostly in animal models. Indeed, confirm the presence of the volative compounds of the MHC in urine of mice. Studies in human beings are rare, but the data collected until now induce doubts and curiosities, and stimulate new studies concerning the real influence of the odortype in human choice.

### ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Prof. Dra. Irandaia Ubirajara Garcia by supporting the development of this work in Campinas.

### REFERENCES

1. Kirschmann GJ, Kirschmann JD. Nutrition Almanac. 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
2. Leffingwell and Associates. Olfaction - A Review. [<http://www.leffingwell.com/reviews.htm>]. Accessed March 27, 2003.
3. Tenius BSM, Schroeder EK, Schenato RA. Ambergis: Perfume e Síntese. Revista Química Nova 2000; 23 (2): 225-230.
4. Keller A, Vosshall LB. A psychophysical test of the vibration theory of olfaction. Nature Neuroscience 2004; 7(4): 337-338.
5. Masago R, Matsuda T, Kikuchi Y, Miyazaki Y, Iwanaga K, Harada H, Katsuura T. Effects of Inhalation of Essential Oils on EEG Activity and Sensory Evaluation. Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science 2000; 19(1): 35-42. [<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/>]
6. Guyton AC, Hall JE. Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças. 6<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
7. Ganong WF. Fisiologia Médica. 17<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
8. Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T. The Human Olfactory Receptor Repertoire. Genome Biology 2001; 2 (6): 18.1-18.12.
9. Junqueira IC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 9<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. 427p.
10. Guthrie KM, Anderson AJ, Leon M, Gall C. Odor-Induced Increases in c-fos mRNA Expression Reveal an Anatomical “Unit” for Odor Processing in Olfactory Bulb. Proc Nat Acad Sci USA 1999; 90 (8): 3329-3333.
11. Meredith M. Human Vomeronasal Organ Function: A Critical Review of Best and Worst Cases. Chemical Senses 2001; 21: 433-445. [<http://chemse.oupjournals.org/>]

12. Meredith M. Vomeronasal Function. *Chemical Senses* 1998; 23: 463-466.
13. Rouquier S, Blancher A, Giorgi D. The Olfactory Receptor Gene Repertoire in Primates and Mouse: Evidence for Reduction of the Functional Fraction in Primates. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97 (6): 2870-2874.
14. Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. The Complete Human Olfactory Subgenome. *Genome Research* 2001; 11 (5): 685-702. [<http://www.genome.org>]
15. Yamazaki K, Beauchamp GK, Curran M, Bard J, Boyse EA. Parent-Progeny Recognition as function of MHC Odor-type Identity. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97(19): 10500-10502.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia Celular e Molecular*. 4<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
17. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia*. 4<sup>th</sup> ed. São Paulo: Manole; 1997.
18. Beauchamp GK, Katahira K, Yamazaki K, Mennella JA, Bard J, Boyse EA. Evidence Suggesting that the Odor-types of Pregnant Women are a Compound of Maternal and Fetal Odor-types. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92 (7): 2617-2621.
19. Yamazaki K, Beauchamp GK, Singer A, Bard J, Boyse EA. Odor-types: Their Origin and Composition. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; 96 (4): 1522-1525.
20. Schaefer ML, Young DA, Restrepo D. Olfactory Fingerprints for Major Histocompatibility Complex-Determined Body Odors. *J Neurosci* 2001; 21 (7): 2481-2487.
21. Wedekind C, Penn D. MHC Genes, Body Odours, e Odours Preferences. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000; 15: 1269-1271. [<http://ndt.oupjournals.org/>]
22. Schaefer ML, Yamazaki K, Osada K, Restrepo D, Beauchamp GK. Olfactory Fingerprints for Major Histocompatibility Complex-Determined Body Odors II: Relationship Among Odor Maps, Genetics, Odor Composition, and Behavior. *J Neurosci* 2002; 22 (21): 9513-9521.
23. Yamazaki K, Beauchamp GK, Imai Y, Bard J, Phelan SP, Thomas L, Boyse EA. Odor-types Determined by the Major Histocompatibility Complex in Germfree Mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990; 87 (21): 8413-8416.
24. Yamazaki K, Beauchamp GK, Shen FW, Bard J, Boyse EA. Discrimination of Odor-types Determined by the Major Histocompatibility Complex Among Outbred Mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994; 91 (9): 3735-3738.
25. Ehlers A, Beck S, Forbes SA, Trowsdale J, Volz A, Younger R, Ziegler A. MHC-Linked Olfactory Receptor Loci Exhibit Polymorphism and Contribute to Extended HLA/OR-Haplotypes. *Genome Research* 2000; 10 (12): 1968-1978.
26. Montag S, Frank M, Ulmer H, Wernet D, Gopel W, Ramnensee HG. "Electronic nose" Detects Major Histocompatibility Complex-Dependent Prenatal and Postnatal Odor Components. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001; 98 (16): 9249-9254.
27. Howard Hughes Medical Institute. Richard Axel and Linda Buck Awarded 2004 Nobel Prize in Physiology or Medicine. [<http://www.hhmi.org/news/2004nobel.html>]. Accessed October 04, 2004.
28. Young JM, Trask BJ. The Sense of Smell: Genomics of Vertebrate Odorant Receptors. *Human Molecular Genetics* 2002; 11 (10): 1153-1160. [<http://hmg.oupjournals.org/>]
29. Thornhill R, Gangestad SW, Miller R, Scheyd G, McCollough JK, Franklin M. Major Histocompatibility Complex Genes, Symmetry, and Body Scent Attractiveness in Men and Woman. *Behavioral Ecology* 2003; 14 (5): 668-678. [<http://beheco.oupjournals.org/>]
30. Yamazaki K, Boyse EA, Bard J, Curran M, Kim D, Ross SR, Beauchamp GK. Presence of Mouse Mammary Tumor Virus Specifically Alters the Body Odor of Mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99 (8): 5612-5615.

Artigo de Revisão

# Etiopatogenia da Doença de Parkinson

## *Etiopathogenesis of Parkinson Disease*

Hélio AG Teive<sup>1</sup>

### RESUMO

Pesquisas recentes têm demonstrado que a Doença de Parkinson (DP) deve ser considerada como uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, caracterizada pela presença de disfunção monoaminérgica múltipla, incluindo o déficit de sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. Outros sinais da DP são os chamados não-motores (como os distúrbios do sono, a disfunção cognitiva, a depressão) e podem estar relacionados com o acometimento de diferentes áreas do tronco cerebral de diferentes regiões do cérebro. Nesse estudo, o autor faz uma revisão atual sobre a etiopatogenia da doença de Parkinson, enfatizando as hipóteses genética e ambiental.

**Unitermos:** *Doença de Parkinson, Etiologia, Genética, Ambiente.*

Citação: Teive HAG. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. Rev Neurociencias 2005; 13(4): 201-214.

### SUMMARY

Recent researches have demonstrated that the Parkinson Disease (PD) must be considered as a neurodegenerative and progressive disease characterized by presence of multiple monoaminergic dysfunction, including dopaminergic, cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems deficit. Other signals of the PD are non-motors (as sleep disorders, cognitive dysfunction, and depression) and can be related to different areas and different regions of the brainstem. The author makes a revision about the etiology of Parkinson disease, emphasizing the genetic and environmental hypothesis.

**Keywords:** *Parkinson Disease, Etiology, Genetics, Environmental.*

Citation: Teive HAG. Etiopathogenesis of Parkinson Disease. Rev Neurociencias 2005; 13(4): 201-214.

### INTRODUÇÃO

Apesar dos inúmeros progressos obtidos nos últimos anos na pesquisa da doença de Parkinson (DP), a sua etiopatogenia ainda permanece obscura, sendo definida como DP idiopática<sup>1-5</sup>.

Várias pesquisas recentes têm demonstrado que a DP deve ser considerada como uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, caracterizada pela presença de disfunção monoaminérgica múltipla, incluindo o déficit de sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos.

Os trabalhos recentes de Braak e colaboradores tem revolucionado o entendimento da etiopatogenia da DP.

Braak e colegas avaliaram do ponto de vista neuropatológico o estadiamento da DP esporádica<sup>6</sup>. Os autores, através da utilização de marcadores neuropatológicos da DP (como os corpos de Lewy e as chamadas placas neuríticas de Lewy imunopositivas para alfa-sinucleína), definiram a presença de seis estágios evolutivos da DP. No estágio inicial (estágio 1) ocorre o acometimento do núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, além da zona reticular intermediária e do núcleo olfatório anterior. No estágio 2 existe o comprometimento adicional dos núcleos da rafe, núcleo reticular gigantocelular e do complexo lócus ceruleus. No estágio 3 existe comprometimento da parte compacta da substância negra do mesencéfalo. Já nos estágios 4 e 5 existem

Trabalho realizado: Departamento de Neurologia da Universidade Federal do Paraná

**1 - Professor Adjunto de Neurologia – Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre e Doutor em Medicina Interna (Neurologia) pela UFPR. Coordenador da Residência de Neurologia e do Setor de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR**

Endereço para correspondência:  
Rua general Carneiro 1103/102, Centro, Curitiba, Pr, 80060-150.  
Telefone/Fax = 041 3244-5060, Email: hagteive@mps.com.br

Trabalho recebido em 13/10/05. Aprovado em 11/11/05



comprometimentos das regiões pioresencefálicas, do mesocortex temporal e de áreas de associação do neocortex e neocortex prefrontal, respectivamente. No estágio 6 ocorre o comprometimento de áreas de associação do neocortex, áreas pré-motoras e área motora primária<sup>6</sup>.

Estes achados vem a confirmar que na DP não existe o acometimento exclusivo do sistema dopaminérgico, mas sim, um comprometimento de vários outros sistemas monoaminérgicos, acima definidos.

Com estas novas informações podemos concluir que vários sinais da DP, chamados não-motores (como os distúrbios do sono, a disfunção cognitiva, a depressão), podem estar relacionados com o acometimento de diferentes áreas do tronco encefálico de diferentes regiões do cérebro.

O acometimento do mesencéfalo, em particular da substância negra (parte compacta), com a subsequente disfunção dopaminérgica no sistema nigro-estriatal, vai provocar um descontrole do funcionamento dos gânglios da base, com o aparecimento dos chamados sinais cardinais da DP, particularmente a bradicinesia, rigidez muscular e o tremor.

De uma maneira geral define-se com clareza a existência de uma perda neuronal progressiva no grupo de células ventro-laterais, da parte compacta da substância negra do mesencéfalo. Acredita-se que em média deva existir acima de 60% de perda neuronal para que surjam os chamados sinais cardinais da doença. A resultante deficiência de dopamina, causando disfunção da via nigro-estriatal, seria a responsável pela fisiopatologia da enfermidade<sup>1-4</sup>. A disfunção do sistema nigro-estriatal, com diminuição da concentração de dopamina ao nível dos receptores dopaminérgicos situados nos gânglios da base, no corpo estriado, seria o mecanismo responsável pelo aparecimento da síndrome rígido-acinética, geralmente associada a presença de tremor e de instabilidade postural. Do ponto de vista de disfunção do circuito dos gânglios da base, observa-se perda de ação inibitória do segmento lateral do globo pálido sobre o núcleo subtalâmico, bem como existe uma ação hiperexcitatória do núcleo sub-talâmico sobre o segmento medial do globo pálido, cujo resultado final será uma menor ação excitatória do tálamo sobre o córtex motor, determinando assim desta forma a síndrome rígido-acinética<sup>1-4</sup>.

Na atualidade com a utilização dos exames de neuroimagem, conhecidos como PET scan ou os chamados exames com DAT scan pode-se observar com clareza a presença de deficiência dopaminérgica a nível estriatal nos pacientes com DP<sup>1-4</sup>.

Contudo, existe um crescente conhecimento de que outras estruturas do encéfalo, circuitos e neuro-

transmissores que não a via dopaminérgica, estão relacionadas com a doença de Parkinson. O papel do núcleo pedúnculo pontino tem sido destacada recentemente por Pahapill e Lozano<sup>7</sup>. Especula-se que o distúrbio de marcha, o bloqueio motor (freezing) e os distúrbios posturais existentes na DP sejam decorrentes de disfunção do núcleo pedúnculo-pontino, e desta forma não estariam relacionados a dopamina e sim a outros neurotransmissores, particularmente ao déficit colinérgico. De outra forma acredita-se que a disfunção cognitiva, com demência, que alguns pacientes com DP em fase avançada apresentam, estejam relacionados à deficiência colinérgica<sup>7</sup>.

O marcador neuropatológico da DP é a presença dos chamados corpos de Lewy, que são corpos de inclusão citoplasmática, eosinófilicos, existentes na substância negra do mesencéfalo<sup>1-4</sup>.

Os corpos de Lewy tem como maiores componentes a presença de filamentos que consistem de agregados de proteínas, entre elas a alfa-sinucleína. Na atualidade define-se os corpos de Lewy, ou agregados proteicos intra-citoplasmáticos, ou ainda inclusões citoplasmáticas formadas como uma resposta citoprotetora para seqüestrar e degradar níveis excessivos de proteínas anormais potencialmente tóxicas dentro das células neuronais<sup>7</sup>. Na verdade formar-se-ia primeiramente os chamados agressomas, inclusões citoplasmáticas formadas ao nível dos centrosomas, que tem uma estreita relação com os corpos proteínicos de Lewy<sup>8</sup>. Desta forma tem-se definido que os corpos de Lewy não seriam um marcador neuropatológico da DP e sim apenas uma resposta citoprotetora dos neurônios dopaminérgicos<sup>8,9</sup>.

A descoberta da proteína alfa-sinucleína, ocorreu quando da identificação de formas raras de DP com herança autossômica dominante, com o gene chamado Park ou Parkin 1, localizado no cromossoma 4. A mutação encontrada dentro do gene da alfa-sinucleína ficou conhecida como G209A. Posteriormente definiu-se que mesmo em casos de DP, esporádicos, a alfa-sinucleína representa um importante marcador do processo degenerativo e desde então se passou a definir a DP, bem como outras entidades, como a demência com corpos de Lewy, a atrofia de múltiplos sistemas, e mesmo formas de doença de Alzheimer como sinucleinopatias<sup>1,2,10</sup>.

Define-se então que o processo neurodegenerativo da DP envolve a agregação patológica de proteínas ao nível da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, caracterizando o chamado estresse proteolítico<sup>9,10,11</sup>. Na

atualidade outras proteínas tem sido descritas como co-adjuvantes neste processo de agregação patológica, tais como, a sinfilina-1, a sinoretina, ubiquitina, neuro-filamentos, proteínas oxidadas e fosforiladas, parkin, ubiquitina, hidrolase L1- terminal C da ubiquitina, "heat shock proteins", e as chamadas "chaperonas"<sup>8-13</sup>.

O processo etiopatogênico básico da degeneração nigral que ocorre na DPI resultaria de uma insuficiência do sistema proteossomal-ubiquitina em degradar proteínas anormais. O sistema proteossomal da ubiquitina representa o mecanismo primário responsável pela eliminação de proteínas intra-celulares mutantes, danificadas e também está relacionado com a regulação dos níveis de proteínas de vida-curta que mediam atividades celulares como a transcrição de genes e a neurotransmissão<sup>8</sup>. Este sistema é formado por proteossomas conhecidos como 26 S e 20S que são proteases com ação multicatalítica encontradas no citoplasma, retículo endoplasmático, na região peri-nuclear e no núcleo das células eucarióticas. Neste sistema proteossomal-ubiquitina, as proteínas anormais são inicialmente conjugadas com cadeias de moléculas de ubiquitina, que funcionaria como um sinal para o reconhecimento e degradação pelo sistema proteossomal. Existem diferentes reações com monômeros de ubiquitina, ativados por diferentes enzimas, conhecidas como E1 (enzima ativadora da ubiquitina), E2 (enzima conjugadora da ubiquitina) e E3 (ligase da proteína ubiquitina). As reações repetidas em seqüência levam a formação de uma cadeia de poli-ubiquitina conjugados a proteínas que associadas a proteínas que não são ubiquitinadas, vão ser degradados pelo sistema proteossomal 26S e 20S. Este sistema complexo contém sub-unidades alfa e beta, e é composto de diferentes ativadores, que são proteínas conhecidas como PA700, que em verdade fazem parte do grupo de proteínas chamadas proteínas de "heat shock proteins", as quais atuam como "chaperonas moleculares", participando ativamente do processo de remoção de proteínas anormais ao nível celular neuronal<sup>8,14</sup>.

Nos casos de DPI com herança autossômica dominante relacionados a presença da mutação da alfa-sinucleína, estima-se que a proteína mutante poderia interferir com a ação do sistema proteossomal-ubiquitina, através de uma ação inibitória ou mesmo levando a uma saturação deste sistema e desta forma provocar o acúmulo de proteínas intra-celulares pobremente degradadas, que provocariam a morte neuronal<sup>8</sup>.

A proteína parkin, envolvida com uma forma de parkinsonismo de início precoce, decorrente de uma mutação gênica no cromossoma 6q25-27, é na verda-

de uma ligase da ubiquitina E3, que tem um papel de grande importância no processo de degradação de substratos alvos, mediada pelos proteossomas<sup>14</sup>. Na presença da mutação da proteína parkin ocorreria uma redução dos seus níveis e da sua atividade, provocando uma disfunção do sistema proteossomal-ubiquitina em promover o "clearance" de proteínas anormais, que seriam acumuladas e desencadeariam a morte neuronal<sup>8</sup>. Um dos substratos da proteína parkin é uma forma glisilada da alfa-sinucleína, estabelecendo-se desta forma um elo entre a proteína parkin a alfa-sinucleína e a DP idiopática, decorrente de um defeito do sistema proteossoma-ubiquitina<sup>15,16</sup>.

Outra mutação recentemente relacionada a presença de DPI com herança autossômica dominante é a do gene 4p14, que codifica a chamada hidrolase-L1 terminal C da ubiquitina. Esta mutação pode provocar a perda da sua atividade enzimática, interferindo com o processo de ubiquitinização e conseqüentemente afetando o processo de "clearance" protéico, com acumulação de proteínas anormais e morte neuronal<sup>8</sup>.

Em pacientes com DPI, na sua forma esporádica, que é a forma mais comum da doença, tem sido encontrados defeitos funcionais e estruturais no sistema proteossomal. Tem-se evidenciado uma perda acentuada de sub-unidades alfa do sistema proteossomal 20S, dentro dos neurônios dopaminérgicos nigrais. A perda da sub-unidade alfa levaria a uma instabilidade do sistema proteossomal, com perda de função e subsequente desencadeamento do processo neurodegenerativo. Modelos experimentais utilizando a lactacistina, que tem uma ação inibidora do sistema proteossomal 26/20S, demonstram que existe uma degeneração seletiva de neurônios dopaminérgicos, com formação de corpos de inclusão citoplasmáticos além de alfa-sinucleína e ubiquitina<sup>8,17</sup>.

Uma questão de extrema importância é a vulnerabilidade seletiva dos neurônios dopaminérgicos nigrais na DPI. Na atualidade acredita-se que esta vulnerabilidade pode estar relacionada a um desequilíbrio existente entre uma carga elevada de proteínas anormais associada a uma baixa atividade do sistema proteossomal. Os neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra do mesencéfalo tem uma alta taxa de oxidação protéica em decorrência do processo de oxidação da dopamina. Outro fator conhecido é que os níveis de ativadores do sistema proteossomal (PA 700 e Pa28) são baixos na parte compacta da substância negra do mesencéfalo, comparados com outras regiões do encéfalo<sup>8,17</sup>.

A propensão da DPI ocorrer em pacientes com idade avançada sugere que o sistema proteossomal neuronal torna-se-insuficiente na sua função de "clearance" das

proteínas anormais, que poderiam acumular-se com o passar da idade<sup>8,14,17</sup>.

Em resumo poder-se-ia definir o processo etiopatogênico da DPI como decorrente de uma insuficiência do sistema proteossomal da ubiquitina em eliminar proteínas anormais. As proteínas anormais poderiam ser proteínas que resistem ou inibem o processo proteolítico (como a mutação da alfa-sinucleína), além disso existiriam defeitos no processo de ubiquitinação de proteínas (mutação da parkin), redução do processo de ubiquitinação (mutação da hidrolase L1 C terminal da ubiquitina), ou ainda disfunção proteossomal (como encontrado nas formas esporádicas da DPI). Todos estes fatores contribuiriam para o processo etiopatogênico da DPI. A acumulação de proteínas indesejadas, com a formação dos corpos de Lewy levaria a disfunção celular e ao processo de morte das células dopaminérgicas. Outros fatores relacionados seriam o provável declínio de atividade do sistema proteossomal relacionado a idade, a baixa expressão de componentes do sistema proteossomal e da ubiquitina, além de outros fatores relacionados ao metabolismo oxidativo da dopamina, ao estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e também a ação de toxinas ambientais (Figura 1)<sup>8</sup>.



**Figura 1.** Principais mecanismos etiopatogênicos na DPI (adaptado de McKaught KSP & Olanow CW8).

Os inúmeros fatores relacionados ao processo etiopatogênico da DPI, ambientais e genéticos, estão relacionados abaixo e serão discutidos em separado:

- 1 - O papel das neurotoxinas ambientais
- 2 - O papel do estresse oxidativo e dos radicais livres
- 3 - O papel do ferro.
- 4 - As anormalidades mitocondriais
- 5 - O papel da excitotoxicidade, óxido nítrico e cálcio
- 6 - O papel dos fatores neurotróficos

7 - O envelhecimento cerebral

8 - Os fatores genéticos.

9 - Outros mecanismos

## 1 - Neurotoxinas Ambientais

A priori tem-se discutido a possibilidade da etiopatogenia da DP estar vinculada a ação de toxinas ambientais, ou mesmo a ação de toxinas endógenas, em indivíduos geneticamente predispostos.

Em relação aos fatores ambientais vários estudos tem associado a maior frequência de aparecimento da DP em pacientes que vivem em zona rural, que fazem uso de água de poço, e que estão mais expostos a pesticidas e herbicidas, além de trabalhar em mineração, e indústrias de ligas de aço<sup>1-5,18</sup>.

Outra associação importante seria a exposição à produtos químicos industriais, como: manganês, mercúrio, cianeto, dissulfeto de carbono, solventes e produtos petroquímicos<sup>1-5</sup>.

Discute-se também o papel das tetrahydroisoquinolinas e da betacarbolina na etiopatogenia da DP<sup>1-4</sup>.

Mais recentemente Racette et al publicaram um estudo demonstrando uma maior associação de parkinsonismo, com características clínicas e resposta ao uso de levodopa semelhantes a DP (apenas com idade de início mais precoce), em pessoas que trabalham com solda<sup>19</sup>. Os autores discutem o papel da contribuição genética para uma maior susceptibilidade nos pacientes expostos<sup>19</sup>.

Apesar de todas estas associações com a DP, não há até o momento evidências científicas convincentes da relação causa-efeito entre fatores tóxicos ambientais e desenvolvimento de DP.

Uma questão polêmica é a relação entre o tabagismo (o suposto efeito protetor do hábito de fumar) e o aparecimento da DP. Vários estudos já foram realizados e não há ainda um consenso sobre a real participação do cigarro como substância neuroprotetora (apesar de saber que exista uma clara ação da nicotina, com aumento da dopaminérgica estriatal), além disso, discute-se ainda o perfil psíquico do paciente com DP que poderia influenciar no hábito desses pacientes não fumarem. Outra questão a se destacar seria o fato de que fumantes do ponto de vista epidemiológico tem uma predisposição a doenças cardio-vasculares e desta forma a morte precoce, assim a DP, que se inicia habitualmente em idades mais avançadas, poderia ter menor uma incidência neste grupo de fumantes<sup>1</sup>.

Sem sombra de dúvidas a questão mais relevante, concernente ao papel das neurotoxinas ambientais está relacionada com o MPTP. O MPTP ou a metil-fenil-tetrahidropiridina, foi a substância tóxica detectada inicialmente em drogas (narcóticos, derivados de heroína sintética) utilizadas por sete pacientes jovens da Califórnia (EUA) que desenvolveram quadro de Parkinsonismo - "The case of the frozen addicts" -, descritos pelo grupo de pesquisadores liderados por Langston, a partir de 1982. O primeiro relato foi de um estudante de bioquímica de 23 anos que desenvolveu parkinsonismo grave após injeções de suposta "meperidina", produzidos pelo próprio estudante<sup>20</sup>. A ação tóxica seria decorrente da presença do MPP<sup>+</sup> que provocaria citotoxicidade, por inibição da respiração mitocondrial (o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, e o NADH-estado 3)<sup>21</sup>.

A descoberta do MPTP trouxe um grande frenesi na pesquisa da etiopatogenia da DP e levou ao surgimento do conceito da terapia antioxidante para evitar a progressão da DP. A partir desses estudos, passou-se a indicar o uso de selegelina (l-deprenil), um inibidor da monoamino-oxidase B (MAO-B), que bloquearia a conversão do MPTP, em MPDP e posteriormente em MPP<sup>+</sup><sup>1-4</sup>.

Este conceito ganhou vulto e passou-se a indicar o uso da selegelina no tratamento da DP, com ação neuroprotetora (evitar a progressão da doença) e também com ação sintomática. Hoje se questiona veementemente a suposta ação neuroprotetora, na verdade inexistente, se aceita a ação sintomática e se discute inclusive possíveis ações tóxicas (que contribuiriam para uma possível maior mortalidade de pacientes com DP que utilizam a selegelina, decorrente de disautonomia).

Mais recentemente o papel de fatores tóxicos ambientais na etiologia do parkinsonismo relacionado aos trabalhadores com solda tem sido re-enfatizado e bastante discutido. Racette e colaboradores publicaram um estudo em 2001 sugerindo que o uso de solda poderia ser um fator de risco para a DP<sup>19</sup>. Os mesmos autores avaliaram em 2005 a prevalência de parkinsonismo e a exposição à solda no Alabama/EUA. Os autores concluíram que a prevalência de parkinsonismo foi mais elevada em uma amostra de homens que trabalhavam com solda no Alabama, comparados com a população geral<sup>22</sup>.

Josephs e col. avaliaram as manifestações neurológicas em soldadores, relacionando com a presença de parkinsonismo e com alterações na ressonância magnética, com hiperintensidade em T1 ao nível dos gânglios da base, traduzindo uma possível neurotoxicidade pelo manganês<sup>23</sup>. Entretanto Jankovic acredita que a relação

entre o uso de solda, manganês, parkinsonismo e DP ainda é muito controversa, sem uma clara evidência científica<sup>24</sup>.

## 2 - Estresse Oxidativo - formação de radicais livres

O estresse oxidativo ocorre quando existe um desequilíbrio entre fatores que promovem a formação de radicais livres e os mecanismos de defesa anti-oxidativos. As reações de oxidação e redução são catalizadas por metais de transição como o ferro, cobre, e manganês. Deste o mais importante do ponto de vista biológico é o ferro. Tem sido discutido que o estresse oxidativo pode contribuir para o processo patogênico da morte das células nigrais na DP<sup>1,21</sup>. Vários fatores poderiam estar implicados em conjunto como a excessiva formação de peróxidos, com deficiência de glutathione (que seria a principal arma anti-oxidante e protetora), um aumento da reatividade ao ferro, levando a formação de oxi-radicais tóxicos. Todos estes fatores, podem atuar de forma isolada ou em conjunto, provocando o aparecimento do estado de estresse oxidativo e a subsequente neurodegeneração na parte compacta da substância negra do mesencéfalo<sup>1</sup>.

A hipótese do estresse oxidativo na DP, com a formação de radicais livres, encontra respaldo na descoberta da presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dos oxiradicais : O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, ao nível do metabolismo celular neuronal<sup>1-4,25</sup>.

Passou-se a interrogar que a própria terapia com levodopa seria neurotóxica, pois facilitaria o estresse oxidativo e consequentemente a degeneração neuronal. A metabolização da levodopa levaria a formação, após uma cascata de eventos bioquímicos, de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e de OH<sup>-</sup>, com a participação da dopa-descarboxilase, da MAO, da glutathione peroxidase e do ferro. Existem pesquisas que sugerem uma vulnerabilidade dos neurônios da substância negra na DP, que seriam sensíveis ao estresse oxidativo, o qual poderia ser induzido pelo ferro<sup>1-4,26</sup>.

Um dos assuntos mais polêmicos é o confronto entre a hipótese que já foi defendida por Fahn e colaboradores : suportando a evidência do estresse oxidativo na DP, e hipótese suportada por Calne : não confirmando a importância do estresse oxidativo<sup>26,27</sup>.

Agid publicou vários trabalhos interrogando a neurotoxicidade da levodopa, dentro da hipótese do estresse oxidativo, como um mito a ser modificado<sup>28</sup>. A suposta ação neurotóxica da levodopa é baseada em dados de laboratório (toxicidade in vitro), não há evidência categórica de toxicidade in vivo, muito pelo

contrário, como demonstra também o trabalho de Rajput et al publicado em 1997<sup>29</sup>. Neste estudo com 5 pacientes, 3 dos quais com tremor essencial e um com distonia responsiva a levodopa, todos com uso de levodopa por um longo período, que foram avaliados com PET scan e em 2 casos foi realizado necropsia, não foi detectado danos a substância negra do mesencéfalo<sup>29</sup>.

Outros fatores também relacionados à hipótese do estresse oxidativo, seriam relacionados ao oxido nítrico, ao papel do cálcio, a neuromelanina, e por fim as chamadas enzimas removedoras (ou “lixadeiras”, que não funcionariam adequadamente nos pacientes com DP, permitindo o acúmulo de radicais livres, decorrentes do metabolismo oxidativo, e desta forma contribuiriam para a degeneração neuronal progressiva da DP)<sup>1-4,25,30</sup>.

### 3 - O papel do ferro

Em vários estudos tem-se observado um aumento da concentração de ferro ao nível da substância negra (parte compacta) do mesencéfalo de pacientes com DP. Ainda é obscuro o modo como o ferro se acumula na parte compacta da substância negra<sup>1,31,32</sup>.

O aumento do ferro poderia estar implicado nos mecanismos de estresse oxidativo, acima descritos, contribuindo desta forma para o processo de neurodegeneração que existe na DP<sup>1,31</sup>.

Contudo existem dúvidas quanto ao real papel do ferro na etiopatogênese da DP, e uma outra hipótese seria de que o ferro teria um papel secundário, sendo uma resposta inespecífica da degeneração celular decorrente de várias outras causas<sup>1</sup>.

Em 2001 foi descrita uma nova enfermidade relacionada com parkinsonismo, de início tardio, associado a quadro semelhante a doença de Huntington, com herança autossômica dominante, e com depósito de ferro e de ferritina nos gânglios da base, relacionada a uma mutação do gene de um polipeptídeo da ferritina<sup>33</sup>. Contudo Chen e colaboradores avaliaram a presença desta mutação em 253 pacientes com quadro clínico típico de DP e em nenhum caso foi encontrada a mutação<sup>34</sup>.

### 4 - Anormalidades mitocondriais

As especulações de que anormalidades mitocondriais estariam relacionadas com a etiopatogenia da DP surgiram após a definição da existência de redução na atividade do complexo I mitocondrial : NADH CoQ1

redutase. Outra anormalidade também detectada foi a do complexo alfa-cetoglutarato desidrogenase<sup>1-4</sup>.

O papel da disfunção mitocondrial na DP foi reforçado pelos estudos de parkinsonismo por MPTP, com evidência da presença de inibição seletiva do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial na parte compacta da substância negra do mesencéfalo<sup>1</sup>.

As anormalidades descritas no complexo I da cadeia respiratória mitocondrial provocariam uma insuficiência respiratória mitocondrial que contribuiria para a lesão neuronal e conseqüente morte neuronal progressiva na DP (apoptose). Desta forma a disfunção mitocondrial, decorrente de fatores tóxicos (externos ou mesmo internos), bem como de fatores genéticos, provocaria uma cascata de eventos que culminariam com a apoptose, ou morte celular programada<sup>1-4,35</sup>.

Contudo estudos mais recentes interrogam se as anormalidades mitocondriais observadas realmente traduzem eventos primários da DP ou seriam apenas eventos secundários, ou epifenômenos dentro do complexo processo neurodegenerativo<sup>1-4</sup>.

### 5 - O papel da excitotoxicidade, óxido nítrico e cálcio

A excitotoxicidade é uma causa bem definida de neurodegeneração e pode ocorrer em resposta ao aumento de aminoácidos excitatórios, cujo exemplo mais importante é o glutamato. Os receptores do glutamato, dos quais existem 3 classes, ligam-se a canais iônicos. Desta forma o glutamato e outros aminoácidos excitatórios poderiam participar do aumento do influxo de cálcio livre, ativando desta forma o sistema enzimático cálcio-dependente, como as proteases, lipases, culminando com a lesão da proteínas do citoesqueleto, membranas lipídicas e do DNA<sup>1</sup>.

O processo de excitotoxicidade como mecanismo etiopatogênico da DP tem dois mecanismos possíveis. O primeiro está relacionado a presença de toxinas exógenas ou mesmo endógenas. O segundo mecanismo está relacionado a presença de disfunção mitocondrial<sup>1</sup>.

Existem também evidências importantes de que a excitotoxicidade está relacionada ou mediada pela óxido nítrico. Este poderia interagir com alguns radicais livres e agentes oxidativos. Outra explicação seria de que o óxido nítrico poderia contribuir para o processo degenerativo celular pela sua capacidade de deslocar o ferro de sua ligação com a ferritina,

induzindo peroxidação de lipídios, e inibição da função mitocondrial<sup>1</sup>.

Em resumo o papel da excitotoxicidade, do ferro e do óxido nítrico poderia ser de co-fatores dentro de um processo muito complexo de neurodegeneração<sup>1-4, 31</sup>.

## 6 - O papel dos fatores neurotróficos

Especula-se que a falta de fatores neurotróficos (entre eles o fator neurotrófico derivado do cérebro e o fator neurotrófico ciliar) poderiam estar relacionada com a perda de função e morte neuronal. Desta forma a presença de fatores neurotróficos poderia proteger os neurônios de injúrias letais<sup>1</sup>.

A deficiência de fatores neurotróficos poderia estar associada a vários outros fatores, incluindo os fatores tóxicos ambientais, estresse oxidativo, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, contribuindo desta forma para o aparecimento do processo de neurodegeneração da DP<sup>1</sup>.

## 7 - Envelhecimento cerebral

A hipótese da contribuição do envelhecimento cerebral na etiopatogenia da DP baseia-se na premissa da prevalência aumentada da DP com o passar da idade, associada a perda neuronal progressiva. Nesta equação se associaria a presença de um agente tóxico, que desencadearia o processo de perda neuronal progressiva nos pacientes com DP<sup>1-4</sup>.

Um dos fatores fortemente contraditórios nesta hipótese é que a perda neuronal progressiva observada na DP, ocorre predominantemente nas células ventro-laterais da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, enquanto que na senilidade existe uma perda neuronal progressiva mais evidente no grupo de células da parte ventro-medial e dorsal da parte compacta do mesencéfalo<sup>1-4</sup>.

Outro fator que merece destaque é a ocorrência de parkinsonismo com início precoce (antes de 40 anos de idade) e também de parkinsonismo juvenil (antes de 21 anos de idade), estes fortemente associados a mutações genéticas.

## 8 - Fatores genéticos

Sempre se acreditou que existisse uma predisposição genética na DP, pois se estima que cerca de 20% dos pacientes portadores da doença, tem pelo menos um parente de primeiro grau com DP<sup>2-4</sup>.

Por outro lado 5 a 10 % dos pacientes com DP tem parkinsonismo familiar e história genética sugestiva de herança autossômica dominante<sup>1</sup>. Deve-se acrescentar ainda a estes dados que a descoberta de uma nova mutação genética, o parkin 2, no cromossoma 6, relacionada ao quadro de parkinsonismo com herança autossômica recessiva, tem sido relacionado com quadros de parkinsonismo de início precoce, em pacientes jovens<sup>36</sup>.

As dúvidas que surgem dentro dessa linha de raciocínio estão relacionadas as questões da predisposição genética à fatores ambientais tóxicos na DP, ou ainda a presença de um defeito genético que poderia produzir toxinas endógenas.

A contribuição genética para a etiologia da Doença de Parkinson (DP) foi primeiramente suspeitada por Charcot e seus colaboradores no século XIX<sup>1</sup>.

Entretanto esta hipótese permaneceu por muitos anos obscurecida, em parte pela falta de estudos mais aprofundados neste campo, mas também pela plethora de estudos avaliando a possibilidade de que a DP tivesse uma causa ambiental. Esta última hipótese foi valorizada sobremaneira na década de 80 quando da descoberta do MPTP pelo grupo de Langston e colaboradores, e sua relação com parkinsonismo<sup>1-5</sup>.

A importância de fatores genéticos na etiopatogenia da DP cresceu de forma assustadora nos últimos anos, após os estudos de Polymeropoulos e colaboradores, culminando com a definição de algumas formas de doença com herança autossômica dominante, recessiva, com a definição de genes, loci genéticos e também pela pesquisa de fatores genéticos de susceptibilidade à neurotoxinas (fenótipo de metabolizador lento)<sup>1-5, 37-39</sup>.

A idéia de que fatores genéticos de susceptibilidade à neurotoxinas exógenas ou mesmo endógenas possam contribuir de forma significativa na etiopatogenia da DP tem sido bastante investigada na atualidade.

A Tabela 1 resume os principais genes (até agora 6) e loci genéticos (em número de 11) relacionados com a DP descobertos até o presente momento.

As duas formas mais conhecidas de DP com herança autossômica dominante e recessiva são as relacionadas como os genes Park 1 e Park 2 (Parkin), respectivamente, e que serão abordadas a seguir.

De um forma geral a forma park 2 é a mais frequentemente encontrada em todo o mundo, nos pacientes com parkinsonismo de início precoce, particularmente, os casos com herança autossômica recessiva.

Tabela 1. Genética da Doença de Parkinson.

Designação Genoma	Cromossoma	Herança	Gene	Mutação
PARK 1	4q	AD	@Sinucleína	G209A(Ala53Thr) Ala30Pro Triplificação gene
PARK 2	6q	AR	Parkin	Várias(mutações pontuais e deleções)
PARK 3	2p13	AD	-	-
PARK 4	4p15	AD	??	-
PARK 5	4p14	AD	UCH-1	-
PARK 6	1p35-p36	AR	PINK1	-
PARK 7	1p36	AR	DJ-1	-
PARK 8	12p11-q13	AD	LRRK-2	-
PARK 9	1p32	AD	??	-
PARK 10	1p32	AD	-	-
PARK 11	2q36-q37	AD	-	-

AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; UCH-1: Ubiquitina-C-hidrolase-L1; PINK1: PTEN-induced kinase 1; LRRK2: Leucine-rich repeat kinase 2.

Em 1990 Golbe e colaboradores (da equipe de Roger Duvoisan) publicaram um estudo sobre uma grande família com DP que apresentava uma evidente herança autossômica dominante. Os autores discutiam a possibilidade de que um único gen poderia ser o responsável pelas alterações patológicas típicas da DP, sem a necessidade de insultos ambientais<sup>40</sup>.

Em 1995, Markopoulou e colaboradores publicaram um estudo sobre uma família de origem grego-americana com Parkinsonismo reponsivo ao uso de levodopa, com herança autossômica dominante e que apresentava o fenômeno da antecipação<sup>41</sup>.

Em 1996, Golbe e colaboradores apresentam a análise genética clínica da DP na família agora denominada de Contursi (cidade localizada na província de Salerno, na região centro-sul da Itália). Tratava-se da continuação do estudo prévio de 1990, agora com a definição de uma mutação única, que produziria uma fenótipo da DP heterogêneo. Houve a confirmação pela autópsia da presença de DP típica com corpos de Lewy, em dois casos da família. Esta família apresenta vários membros que emigraram para os Estados Unidos da América (New Jersey, New York), para a Alemanha e a Argentina. Estimou-se que a família, tenha mais de 400 membros, através de 12 gerações, com 60 membros afetados pela doença, 17 deles vivos, sendo estudados 13 pacientes (10 nos EUA e 3 na Itália). A família des-

crita por Golbe e colaboradores apresentava como características clínicas importantes o início precoce e progressão rápida do quadro<sup>42</sup>.

Este mesmo grupo, dando seqüência ao estudo iniciado já em 1990, publicou em novembro de 1996, sob supervisão de Polymeropoulos e colaboradores (Laboratory of Genetic Disease Research, do National Center for Human Genome Research, do National Institutes of Health, Bethesda, MD, e da University of Medicine and Dentistry of New-Jersey- Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, NJ, EUA) o trabalho intitulado "Mapping of a Gene for Parkinson's Disease to chromosome 4q21-q23", no qual determinou-se o gen responsável por esta forma de DP familiar<sup>43</sup>.

Em junho de 1997 o mesmo grupo de pesquisadores publicou na revista Science o artigo "Mutation in the @-synuclein gene identified in families with Parkinson's Disease", caracterizando assim a primeira mutação genética (G209A) descoberta em famílias com a Doença de Parkinson dita Idiopática<sup>44</sup>.

Através da avaliação do genoma humano pode-se perceber que na posição onde foi detectado o gen da DP, já haviam sido mapeados os loci da desidrogenase alcoólica, desidrogenase do formaldeído e da sinucleína entre outros<sup>44</sup>.

Neste ponto há necessidade de se lembrar alguns dados de importância com relação a sinucleína, que é

uma proteína existente nas terminações nervosas pré-sinápticas, envolvida na plasticidade neuronal<sup>44</sup>.

Em 1991, Maroteaux e Scheller, citado por Polymeropoulos et al<sup>43</sup>, estudaram a sinucleína em ratos, definindo-a como uma família de proteínas associadas com a membrana neuronal. Em 1993, Ueda e colaboradores, citado por Polymeropoulos et al<sup>43</sup>, estudando a doença de Alzheimer descreveram a presença de um componente não beta na placa de amiloide (NAC), bem como o seu precursor denominado NACP. Campion e colaboradores, citado por Polymeropoulos et al<sup>43</sup>, em 1995, definiram que a estrutura da proteína NACP era similar a da sinucleína do rato, tendo mapeado o gen no cromossoma 4. Chen e colaboradores, citado por Polymeropoulos et al, em 1995, mapeou o gen da NACP no cromossoma 4 na posição q21.3-q22<sup>43</sup>.

Com as informações acima disponíveis, e a evidência do mesmo locus genético entre a @-sinucleína/NACP e o gen da DP previamente descrito, Polymeropoulos e colaboradores, em 1997, descobriram a presença da mutação do gen da alfa-sinucleína nas famílias com Doença de Parkinson, previamente estudadas pelo seu grupo<sup>44</sup>.

Eles observaram que no gene da @sinucleína, ao nível do nucleotídeo 209, havia uma alteração na posição 53, com um troca da alanina pela treonina (Ala53Thr). Esta mesma mutação foi observada nas famílias com DP de origem grega<sup>44</sup>. Outra mutação do gene da alfa-sinucleína foi encontrada na Alemanha por Krüger e colaboradores (Ala30Pro).

Definiu-se desta forma a presença de uma mutação genética reponsável pela DP em um grupo de famílias, agora denominada de Park 1<sup>44</sup>.

A descoberta desta mutação trouxe várias hipóteses para o mecanismo etiopatogênico da DP, com relação a presença de uma proteína anormal e toxicidade de neurônios dopaminérgicos, com formação de radicais livres, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose neuronal.

Heintz e Zoghbi, em 1997, sugerem que a @-sinucleína pode fornecer um elo entre a DP e a doença de Alzheimer e possivelmente outras doenças degenerativas, como as doenças provocadas pelos príons<sup>45</sup>.

Posteriormente a alfa-sinucleína foi detectada nos corpos de Lewis. Entretanto Chan e colaboradores, recentemente, utilizando o tecido cerebral de 24 casos com DP patologicamente comprovada e seqüenciando toda a região codificada do gene da alfa-sinucleína, não encontraram quaisquer mutações, sugerindo que a mutação na região que codifica o gene da alfa-sinucleína

seria improvável de ser a responsável pela degeneração nigro-estriatal da DP esporádica típica<sup>46</sup>.

Vários pesquisadores em todo o mundo publicaram estudos analisando a presença da mutação do gene Park 1 em pacientes com DP familiar, sem contudo ter sido encontrado a mutação da alfa-sinucleína<sup>47-50</sup>.

Apenas Papadimitriou e colaboradores detectaram a presença da mutação do gene da alfa-sinucleína (G209A) em famílias gregas com DP<sup>51</sup>.

No Brasil Teive et al publicaram um estudo com análise de 10 pacientes com DP pertencentes a famílias que tinham dois ou mais pacientes afetados, sem encontrar a presença da mutação G209A do gene da alfa-sinucleína<sup>52</sup>.

Desta forma considera-se que esta forma de DP relacionada a mutação do gene da alfa-sinucleína, no cromossoma 4 é de ocorrência muito rara.

Matsumine e colaboradores descreveram no Japão uma forma de parkinsonismo juvenil, com uma mutação localizada no cromossoma 6: 6q25.2-27. Ressalte-se que nestes casos observou-se, nos estudos de necrópsia, a presença de degeneração seletiva de neurônios na zona compacta da substância negra, contudo, sem a presença dos corpos de Lewy<sup>53</sup>.

Em 1998 Matsumine e colaboradores definiram esta forma de parkinsonismo com herança autossômica recessiva, como de início precoce e com flutuação diurna, e ligadas ao cromossoma 6q<sup>54</sup>.

Desde então se passou a definir esta entidade como Parkinsonismo Juvenil Autossômico Recessivo. Esta enfermidade caracteriza-se por ter início precoce (antes do 40 anos), boa resposta ao tratamento com levodopa, bem como pelo aparecimento de discinesias relacionadas ao uso de levodopa. O gene relacionado a doença foi indentificado e designado como Parkin. De uma forma geral tem-se identificado uma grande variedade de mutações neste gene, conhecidas como mutação ponto (homozigotas e heterozigotas), bem como a presença de deleções do exon de número 4<sup>36</sup>.

Como já foi discutido previamente a proteína parkin está relacionada com a manutenção ou sobrevivência de neurônios nigrais. Assim com a presença de mutações do gene parkin poderia ocorrer agregação de proteínas, como a alfa-sinucleína, a sinfilina através do processo de ubiquitinação (a ubiquitina é o maior componente dos corpos de Lewy), resultando na formação de inclusões citosólicas ubiquitina positiva que teriam dificuldades de serem degradados pelo complexo proteossomal e desta forma se desencadeariam os eventos que levam a morte neuronal<sup>55,56</sup>.



Outro aspecto de importância é que a ausência de corpos de Lewy em pacientes com a presença de mutações do gene parkin sugere que a proteína parkin mutada poderia ser requerida para a formação dos corpos de Lewy<sup>56</sup>.

Lucking et al publicaram importante estudo sobre a associação entre DP de início precoce e a presença da mutação do gene Parkin<sup>36</sup>. Os autores concluíram que as mutações do gene parkin são a maior causa de DP familiar, com herança autossômica recessiva de início precoce, bem como em casos de DP isolado com início precoce (DP juvenil, com início antes de 20 anos de idade). Neste estudo com 73 famílias com parkinsonismo de início precoce (antes do 45 anos), 49 % dos pacientes tinham a presença da mutação no gene Parkin. No grupo de pacientes com doença de Parkinson de forma isolada, foram encontradas mutações no gene Parkin em 77 % dos pacientes com idade inferior a 20 anos de idade, e em somente 3% em pacientes com mais de 30 anos de idade<sup>36</sup>.

Rawal e colaboradores estudaram a presença da mutação do gene Parkin, bem como da presença de fenótipos atípicos em 30 famílias com parkinsonismo de forma autossômica recessiva. Os autores encontraram 12 diferentes mutações no gene Parkin, em 10 famílias da Europa e do Brasil, sendo que os pacientes que tinham a mutação tinham uma evolução mais lenta. Dois dos pacientes parkin (+) tinham um fenótipo atípico com a presença de tremor de membros inferiores de início com a posição ortostática<sup>16</sup>.

Lohmann e colaboradores avaliaram a se existe uma correlação fenótipo-genótipo em pacientes Parkin. Foi estudada uma série extensa de pacientes com a mutação parkin (146) comparados com 250 pacientes sem a mutação Parkin. O grupo de pacientes com a mutação Parkin apresentou de forma significativa um início mais precoce, com forma de apresentação simétrica, com a presença mais freqüente de distonia no início do quadro, e de hiperreflexia. Foram também características encontradas a lenta evolução da doença e uma grande resposta ao uso de levodopa, mesmo em baixas doses. Alguns pacientes tiveram apresentações atípicas, com quadros de psicose, neuropatia axonal e ataxia cerebelar<sup>57</sup>.

No Brasil, um estudo ainda não publicado por Iwamoto e colaboradores, com várias famílias, com pacientes com DP de início precoce (antes de 40 anos de idade) demonstrou a presença de mutações do gene parkin em pelo menos 4 pacientes até o momento<sup>58</sup>.

Bertoli-Avella e colaboradores, incluindo o grupo Italiano de pesquisa genética em DP, publicaram re-

centemente um estudo, incluindo também pacientes brasileiros, confirmando o envolvimento freqüente da mutação parkin em pacientes com DP de início precoce<sup>59</sup>.

A forma de parkinsonismo relacionada a presença da mutação Park 6, localizada no cromossoma número um foi recentemente encontrada em 8 famílias originárias de 4 diferentes países da Europa e desta forma pode representar uma nova forma de parkinsonismo de início precoce, pelo menos até agora, na Europa<sup>60</sup>. Bonifati e colaboradores avaliaram a presença de mutações do gene PINK1 em pacientes com parkinsonismo de início precoce e concluíram que estas mutações são freqüentes e são causa relevante da doença entre pacientes de origem italiana<sup>61</sup>.

Mais recentemente Bonifati e colaboradores descobriram a presença de uma mutação chamada DJ-1, associada a forma de parkinsonismo de início precoce com herança autossômica recessiva, conhecida com o Park 7, e que esta também localizada no cromossoma de número um<sup>62</sup>.

Paisan-Ruiz e colaboradores publicaram em 2005 um estudo muito interessante de DP familiar, com a análise de quatro famílias bascas (Espanha). Estas famílias são portadoras da mutação conhecida como Park 8, e o gene foi clonado posteriormente, sendo chamado de LRRK2<sup>63</sup>. Di Fonzo e colaboradores confirmaram em estudo recente que a mutação do gene LRRK2 está associada com formas de DP autossômica dominante, incluindo formas de DP com início tardio<sup>64</sup>.

Os demais tipos de loci genéticos relacionada a DP encontrados até o momento (Park 1, 3, 5, 10 e 11) apresentam, até o momento, pequena importância epidemiológica e necessitam de estudos adicionais para melhor definição clínica bem como da descoberta das mutações genéticas relacionadas<sup>65</sup>. Os loci chamados Park 4 e 9 foram recentemente cancelados, por terem exames de ligação incorretos ou por não terem similaridade com a DP.

Outros aspectos de importância são as pesquisas que tentam correlacionar uma susceptibilidade genética nos pacientes com DP as chamadas neurotoxinas. Neste caso os pacientes com DP teriam o fenótipo de metabolizadores lentos e desta forma não teriam defesas suficientes (ou enzimas xenobióticas) para reagir as agressões externas por neurotoxinas ambientais ou mesmo endógenas. Vários genes candidatos a esta susceptibilidade genética tem sido estudados, entre eles o CYP2D6, que é uma isoenzima do complexo citocromo P450<sup>66</sup>. Payami et al recentemente publicou um estudo tentando encontrar uma correlação entre

DP, idade e polimorfismos do CYP2DL. Os resultados, contudo, demonstraram que o alelo CYP2DL não está associado com a DP de início precoce<sup>67</sup>.

Por outro lado Bandmann e colaboradores discutem a associação de DP familiar com o genótipo de acetiladores lentos para a N-acetiltransferase 2<sup>68</sup>.

Outros pesquisadores acrescentaram novas descobertas na genética da DP, incluindo uma suscetibilidade genética para a DP, existente em um locus do cromossoma 22q13 (o gen da citocromo P450 mono-oxigenase, CYP2D6-debrisoquina hidroxilase), discutida por Wilhelmsen e colaboradores e Riedl e colaboradores<sup>69,70</sup>. Contudo, recentemente, um grupo coordenado por Pang e colaboradores, fez um breve relato demonstrando a raridade do polimorfismo do gen da debrisoquina hidrolase em pacientes chineses com DP<sup>71</sup>.

Já Wooten e colaboradores sugerem uma possível herança materna na DP, relacionada com anormalidades herdadas no DNA mitocondrial<sup>72</sup>.

Ao se discutir os aspectos genéticos da DP deve-se lembrar também das formas de parkinsonismo relacionadas ao cromossoma X, a desordem conhecida como Lubag, associada a presença de distonia (Xq12-13.1), a síndrome agora definida como distonia reponsiva a levodopa (o gene relacionado a GTP ciclohidrolase está localizado no cromossoma 14), além do complexo demência desinibição/ parkinsonismo/ amiotrofia, relacionado ao cromossoma 17 q21-22 agora definido como taupatia além do parkinsonismo relacionado a distonia rapidamente progressivo<sup>73</sup>.

De uma forma geral todos estes estudos aqui analisados vem reforçar o conceito de que, até o momento, os casos de DP familiar, com herança autossômica dominante ou recessiva, com mutações genéticas definidas constituem uma parcela de todo o espectro de pacientes com DP, corroborando a idéia da existência de fatores etiopatogênicos multi-fatoriais, com a possibilidade do envolvimento de

fatores ambientais e também da presença de outras mutações genéticas<sup>2-5, 7,13, 73-75</sup>.

## 9 - Outros mecanismos

Dentro dos mecanismos envolvidos na etiopatogênia da DP, interroga-se a possível participação de fatores imunológicos e também infecciosos e finalmente o papel da microglia e das citocinas<sup>1-4</sup>.

## CONCLUSÕES

Na atualidade consideram-se como fatores etiopatogênicos mais importantes a chamada causa multi-fatorial, ou seja a combinação de predisposição genética com a presença de fatores tóxicos ambientais. Nesta equação poder-se-ia acrescentar o papel de vários elementos em conjunto como já foi discutido anteriormente, tais como o papel da disfunção mitocondrial, do estresse oxidativo, toxinas endógenas e exógenas, tendo como mecanismo básico entretanto a disfunção do sistema proteossomal e da ubiquitina, que resultaria na acumulação de proteínas, do tipo alfa-sinucleína, parkin, entre outras, e desta forma resultariam no acúmulo de substâncias tóxicas que provocariam a morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra<sup>1-4, 8, 10, 14</sup>.

A disfunção de outros sistemas monoaminérgicos na DP, como os sistemas colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, ainda são objeto de pesquisa e não tem no momento definições claras em relação ao complexo processo etiopatogênico.

Inúmeros modelos experimentais de doenças neurodegenerativas, como a DP, tem sido estudados, em particular com o uso de camundongos transgênicos e com a utilização de mosca drosophila<sup>76-78</sup>. Estas novas formas de se estudar o processo neurodegenerativo que ocorre na DP tem permitido um grande desenvolvimento no conhecimento dos mecanismos básicos etiopatogênicos e desta forma fornecer, num futuro próximo, agentes terapêuticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Olanow CW, Jenner P, Tatton NA, Tatton WG. Neurodegeneration and Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and Movement Disorders*. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 67-103.
- Mizuno Y, Ikebe SI, Hattori N, *et al.* Etiology of Parkinson's disease. In Watts RL, Koller WC (eds). *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill, 1997, 161-182.
- Gibb WRG, Lees AJ. Pathological clues to the cause of Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S (eds). *Movement Disorders 3*. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd., 1994, 145-166.
- Golbe LI, Langston JW. The etiology of Parkinson's disease: New directions for research. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and Movement disorders*, second edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, 93-101.
- Teive HAG. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. In: Meneses MS, Teive HAG (eds). *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003, 33-37.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1767-1783.
- McKaght KSP, Olanow CW. Proteolytic stress: A unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53(suppl 3) : S73-S86.
- McNaught KS, Shashidharan P, Perl DP, Jenner P, Olanow CW. Aggresome-related biogenesis of Lewy bodies. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 2136-2148.
- Lucking CB, Brice A. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1894-1908.
- Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, *et al.* Complex interactions in Parkinson's disease: A two-phased approach. *Mov disord* 2003; 18: 631-636.
- Surguchov A, Surgucheva I, Solessio E, Baehr W. Synoretin - A new protein belonging to the synuclein family. *Mol Cell Neurosci* 1999; 13: 95-103.
- Engelender S, Kaminsky Z, Guo X, *et al.* Synphilin-1 associates with alpha-synuclein and promotes the formation of cytosolic inclusions. *Nat Genet* 1999; 22: 110-114.
- Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1356-1364.
- Rawal N, Periquet M, Lohmann E, *et al.* New parkin mutations an atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 2003; 60: 1378-1381.
- Rawal N, Periquet M, Lohmann E, *et al.* Park gene analysis in early-onset parkinson's disease. *Brain* 2002; 126: 1271-1278.
- McNaught KS, Belizaire R, Jenner P, Olanow CW, Isacson O. Selective loss of 20S proteasome alpha-subunits in the substantia nigra pars compacta in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2002; 326: 155-158.
- Logroscino G, Marder K, Graziano J, *et al.* Dietary iron, animal fats and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (suppl.1): 13-16
- Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmuter JS. Welding-related parkinsonism. Clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2001; 56: 8-13.
- Rieder CRM. Papel dos tóxicos ambientais. In: Meneses MS, Teive HAG. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 42-49.
- Ballard PA, Tetrad JW, Lagnston JW. Permanent human Parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6,-tetrahydropyridine (MPTP) : Seven cases. *Neurology* 1985; 35: 949-956.
- Racette BA, Tabbal SD, Jennings D, *et al.* Prevalence of parkinsonism and relationship to exposure in a large sample of Alabama welders. *Neurology* 2005; 64: 230-235.
- Josephs KA, Ahlskog JE, Klos HJ, *et al.* Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. *Neurology* 2005; 64: 2033-2039.
- Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 2021-2028.
- Jenner P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (suppl 1): 24-34.
- Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: Evidence supporting it. *Ann Neurol* 1992;32: 804-812.
- Calne DB. The free radical hypothesis in idiopathic Parkinsonism: Evidence against it. *Ann Neurol* 1992; 32: 799-803
- Agid Y. Levodopa. Is a toxicity a myth? *Neurology* 1998; 50: 858-863.

29. Rajput AH, Fenton Me, Birdi S, Macaulay R. Is levodopa toxic to human substantia nigra ? *Mov Disord* 1998; 12: 369-370.
30. Zhang Y, Dawson VL, Dawson TM. Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 240-250.
31. Hirsch EC, Faucheux BA. Iron Metabolism and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (suppl 1): 39-45.
32. Castellani RJ, Siedlak SL, Perry G, Smith MA. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100: 111-114.
33. Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat genet* 2001; 28: 350-354.
34. Chen R, Langston JW, Chan P. Screening of ferritin light polypeptide 460-461InsA mutation in Parkinson's disease patients in North America. *Neurosci Lett* 2002; 335: 144-146.
35. Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13 (suppl 1): 17-23.
36. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *French Parkinson's Disease Genetics Study Group. N Engl J Med* 2000; 342 : 1560-1567.
37. Vaughan JR, Davis MB, Wood NW. Genetics of parkinsonism: a review. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 111-116.
38. Gasser T. Molecular genetics of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86: 23-32.
39. Scott WK, Nance MA, Watts RL, et al. Complete genomic screen in Parkinson's disease. *JAMA* 2001; 286: 2239-2244, 2245-2250.
40. Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 27: 276-282.
41. Markopoulou K, Wszolek ZK, Pfeiffer RF. A greek-American kindred with autosomal dominant levodopa-responsive parkinsonism and anticipation. *Ann Neurol* 1995; 38: 373-378.
42. Golbe L, Di Iorio G, Sanges G, et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol* 1996; 40:767-775.
43. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, et al. Mapping of a gene for parkinson's disease to chromosome 4q21-23. *Science* 1996; 274: 1197-1199.
44. Polymeropoulos MH, Lavedant C, Leroy E, et al. Mutation in the @-synuclein identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276:2045-2047.
45. Heintz N, Zoghbi H. Alpha-Synuclein - a link between Parkinson and Alzheimer diseases? *Nature genetics* 1997; 16: 325-327.
46. Chan P, Jiang X, Forno LS, Di Monte DA, Tanner CM, Langston JW. Absence of mutations in the coding region of the alpha-synuclein gene in pathologically proven Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1136-1137.
47. Chan P, Tanner CM, Jiang X, Forno LS, Di Monte DA, Langston JW. Absence of mutation in the alfa-sinucleína gene in clinically-and pathologically defined Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (suppl 4): A197.
48. Lynch T, Neystat M, Orvis L, et al. Normal alphasynuclein gene sequence in 21 autosomal dominant Parkinson's disease families. *Neurology* 1988; 50 (suppl 4): A197.
49. Nelson LM, Chan P, Tanner CM, Van Den Eeden SK. Absence of the alfa-synuclein gene missense mutation (G209A) in 40 patients with a family history of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (suppl 4): A197.
50. Scott WK, et.al. Exclusion of the alpha-synuclein gene as a major genetic risk factor in idiopathic Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1998; 50 (suppl 4): A356-A357.
51. Papadimitriou A, Veletza V, Anastasopoulos I, Patrikiou A, Hadjigeorgiou GM. Alpha-synuclein gene mutation (G209A) in Greek kindreds with familial Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (suppl.4): A356.
52. Teive HAG, Raskin S, Iwamoto FM, et al. The G209A mutation in the @-synuclein gene in brazilian families with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 722-724.
53. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, et al. Localization of a gene for na autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 588-596.
54. Matsumine H, Yamamura Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kuzuhara S, Mizuno Y. Early onset Parkinsonism with diurnal fluctuation maps to a locus for juvenile Parkinsonism *Neurol* 1998; 50: 1340-1345.
55. Choi P, Ostrerova-Golts N, Sparkman D, Cochran E, Lee JM, Wolozin B. Parkin is metabolized by the ubiquitin/proteasome system. *Neuroreport* 2000; 11: 2635-2638.
56. Chung KK, Zhang Y, Lim KL, et al. Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy body formation in Parkinson disease. *Nat Med* 2001; 7: 1144-1150.

57. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, et al. Are the phenotype-genotype correlation in Parkin patients? *Ann Neurol* 2003; 54: 176-185.
58. Iwamoto FM, Teive HAG, Raskin S, et al. Parkin gene mutations in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2005; (enviado para publicação).
59. Bertoli-Avella AM, Giroud-Benitez JL, Akyol A, et al. Novel parkin mutations detected in patients with early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 424-431.
60. Valente EM, Brancati F, Caputo V, et al. Park 6 is a common cause of familial parkinsonism. *Neurol Sci* 2002; Suppl 2: S117-118.
61. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, et al. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 2005; 65: 87-95.
62. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299: 256-259.
63. Paisan-Ruiz C, Saenz A, Lopez de Murian A, et al. Familial Parkinson's disease: clinical and genetic analysis of four Basque families. *Ann Neurol* 2005; 57: 365-372.
64. Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365: 412-415.
65. Bonifati V, Dekker MC, Vanacore N, et al. Autosomal recessive early-onset parkinsonism is linked to three loci: Park2, Park6 and Park7.
66. Goldman S, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and Movement disorders*, third edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, 133-158.
67. Payami H, Lee N, Zareoarsi S, et al. Parkinson's disease, CYP2DL, and age. *Neurology* 2001; 56: 1363-1370.
68. Bandmann O, Vaughan J, Holmans P, Marsden CD, Wood NW. Association of slow acetylator genotype for N-acetyltransferase 2 with familial Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1136-1139.
69. Wilhelmsen K, Mirel D, Marder K, et al. Is there a genetic susceptibility locus for Parkinson's disease on chromosome 22q13? *Ann Neurol* 1997; 41: 813-817.
70. Riedl AG, Watts PM, Jenner P, Marsden CD. P450 enzymes and Parkinson's disease: The story so far. *Mov Disord* 1998; 13: 212-220.
71. Pang Cp, Zhang J, Woo J, et al. Rarity of debrisoquine hydroxylase gene polymorphism in Chinese patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998; 13: 529-532.
72. Wooten GF, Currie LJ, Bennett JP, Harrison MB, Trugman JM, Parker Jr WD. Maternal inheritance in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 265-268.
73. Wood N. Genes and Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 305-309.
74. Teive HAG, Raskin S. Aspectos genéticos da doença da doença de Parkinson. In: Meneses MS, Teive HAG. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 38-41.
75. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK 8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 2002; 51: 296-301.
76. Feany MB, Bender WW. A Drosophila model of Parkinson's disease. *Nature* 2000; 404: 394-398.
77. Beal MF. Experimental models of Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001; 5: 325-334.
78. Muqit MM, Feany MB. Modeling neurodegenerative diseases in Drosophila: a fruitful approach? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 237-243.

## Relato de Caso

# Estudo dos efeitos sensório-motores da fisioterapia aquática com pacientes em estado de coma vigil

## *Study of the effect motor-sensories of the aquatic therapy with patients in vigil coma stage*

Fabio Jakaitis<sup>1</sup>, Ada Bianca Abdulmacih Guazzelli<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o efeito no quadro do paciente pós Traumatismo Crânio Encefálico (TCE), em estado de coma vigil, com a intervenção precoce da fisioterapia aquática. **Método:** O estudo consiste em um relato de caso, realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, analisando paciente pós TCE em estado de coma vigil, nível cognitivo II (Rancho Los Amigos), estabilizado clinicamente, com um ano de internação, realizando somente fisioterapia aquática. **Resultado:** Observou-se melhora do potencial sensorial através da conscientização espacial e do potencial motor através do controle cervical, ajuste tônico e postural e conservação das Amplitudes de Movimento (ADM's), além da redução do reflexo do membro inferior esquerdo. **Conclusão:** Através do presente estudo, conclui-se que o paciente em coma vigil, beneficiou-se com a intervenção da fisioterapia aquática. Devemos levar em consideração, no entanto, que em se tratando de um estudo de caso, analisamos um único paciente, desta forma não podemos nos certificar que haja benefício com um percentual significativo de uma população.

**Unitermos:** Fisioterapia, Neurologia, Coma, Escala de Coma de Glasgow, Estimulação Física.

Citação: Jakaitis F, Guazzelli ABA. Estudo dos efeitos sensório-motores da fisioterapia aquática com pacientes em estado de coma vigil. Rev Neurociências 2005; 13(4):215-218.

### SUMMARY

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the effect in the picture of the patient after Brain Injury (BI), in vigil coma stage, with the precocious intervention of the aquatic therapy. **Method:** The study it consists of a story of case, carried through in the Israelita Albert Einstein Hospital, analyzing patient after BI in vigil coma stage, cognitive level II (Rancho Los Amigos), clinical stabilized, with one year of internment, only carrying through aquatic therapy. **Results:** Improvement of the sensories potential through the space awareness was observed and of the motor potential through the cervical control, it has adjusted to tonic and postural and conservation of the Amplitude of Movement (ADM's), beyond the reduction of the consequence of the left leg. **Conclusion:** Through the present study, it is concluded that the patient in vigil coma stage, was benefited with the intervention of the aquatic therapy. We must lead however in consideration, that in if treating to a case study, we analyze an only patient, of this form we cannot in certifying them that she has benefit with a significant percentage of a population.

**Keywords:** Physical Therapy, Neurology, Coma, Glasgow Coma Scale, Physical Stimulation.

Citation: Jakaitis F, Guazzelli ABA. Study of the effect motor-sensory of the aquatic therapy with patients in vigil coma stage. Rev Neurociências 2005; 13(4):215-218.

Trabalho realizado: Centro de Reabilitação do Hospital Israelita Albert Einstein

1 - Fisioterapeuta do Hospital Israelita Albert Einstein, Supervisor de Estágio em Neurologia da Universidade Bandeirante de São Paulo (UNIBAN), Especialista em Fisiologia do Exercício pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

2 - Fisioterapeuta do Hospital Israelita Albert Einstein, especialista em neurologia e fisioterapia aquática (UMESP)

Endereço para correspondência: Fabio Jakaitis

R. Dr. Roberto Feijó, 528 apto 91

Vila Prudente – São Paulo – SP – CEP: 03138-001 – Email: fjiisioterapia@ig.com.br

Trabalho recebido em 04/10/05. Aprovado em 19/12/05

O Traumatismo Crânio Encefálico (TCE) é uma enfermidade responsável por alto índice de entrada de pacientes em prontos atendimentos, emergências e centros de reabilitação nos Estados Unidos. Representa a causa mais comum de disfunções adquiridas na infância, evoluindo com completa recuperação, importantes seqüelas físicas e cognitivas ou podendo levar até a morte<sup>1</sup>.

Nos EUA, mais de 1 milhão de crianças sofrem TCE, dentre estas 100.000 e 200.000 necessitam de hospitalização, destas, 25.000 vão a óbito e 15.000 a 30.000 sobrevivem com seqüelas físicas e/ou cognitivas, todos os anos<sup>2</sup>.

No Brasil a incidência cresce a cada dia, sendo a maior causa de morte entre indivíduos na faixa etária de 10 a 29 anos. Em todo país são mais de 100.000 vítimas fatais por ano, e para cada 1 morto, 3 sobrevivem com seqüelas graves<sup>3</sup>.

O TCE tem como conceito a agressão ao cérebro não de natureza degenerativa ou congênita, mas causada por uma força física externa, que pode produzir um estado diminuído ou alterado de consciência que resulta em comprometimento das habilidades cognitivas ou do funcionamento físico, distúrbio comportamental ou emocional. Este pode ser temporário ou permanente, e provocar comprometimento funcional parcial ou total, ou mau ajuste psicológico<sup>4</sup>.

Pacientes com lesões encefálicas graves apresentam alterações sensorio-motoras, negligências motoras e sensoriais, cognitivas, psicológicas, entre outras. O período prolongado no leito e a falta de estímulos sensoriais inibem e retardam o processo de evolução neuropsicomotor<sup>5</sup>.

A fisiopatologia do TCE, inclui lesões cerebrais imediatas, relacionadas ao impacto (lesão primária) e lesões tardias, relacionadas ao quadro clínico (secundária) (6). O trauma é classificado em leve, moderado ou grave<sup>6</sup>. Os casos mais graves vêm acompanhados por períodos de coma, durando horas a longos períodos. De acordo com o tempo de manutenção neste estágio, o trauma será relacionado com a sua gravidade, segundo a Escala de Resultados de Glasgow. Esta escala serve para relacionar o paciente da fase inicial, com sua fase após 6 meses dentro de uma visão topográfica do diagnóstico<sup>6</sup>.

Dentro dos prognósticos pós-trauma, pela Escala de Glasgow, um score 8 significa um mau prognóstico, e períodos de amnésia pós-trauma por mais de 14 dias, também indicam um mau resultado<sup>7</sup>. Para isso foi desenvolvido pelo Rancho Los Amigos, uma escala de níveis, onde se pode avaliar e classificar o paciente pós-trauma de crânio, dentro de suas funções cognitivas (tabela 1). Essa Escala foi descrita em 1965, e atualizada com mais dois itens em 2001<sup>8</sup>.

**Tabela 1.** Escala Rancho Los Amigos (Níveis cognitivos funcionais)<sup>8</sup>.

Níveis cognitivos	Respostas funcionais
I	Nenhuma resposta
II	Resposta generalizada à estimulação
III	Resposta localizada a estímulos
IV	Comportamento confuso e agitado
V	Confuso, inadequado, inapropriado, não agitado
VI	Comportamento confuso, mas apropriado
VII	Comportamento automático e apropriado
VIII	Comportamentos apropriados, intencionais e com finalidade (necessita de supervisão freqüente).
IX	Intencional e apropriado (supervisão quando solicitado).
X	Intencional e apropriado (independência modificada).

A indicação de pacientes em estágio de coma vigil (sendo este, o último estágio de inconsciência em que o paciente se encontra, antes de sair para o nível de consciência), vai depender da avaliação da equipe multidisciplinar, estabilização clínica do paciente e autorização médica e familiar<sup>5</sup>.

Após o planejamento do programa reabilitacional, o paciente começa o tratamento de acordo com suas deficiências e alterações. Dentro de cada área de atuação, seja ela médica, fisioterapêutica, aquática, terapêutica ocupacional, psicológica, fonoaudiológica, entre outras, pacientes com tempo de lesão mais recente, tem com embasamento literário, possibilidades de melhor prognóstico<sup>1,9-12</sup>.

A fisioterapia aquática, devido suas propriedades hidrostáticas, hidrodinâmicas e termodinâmicas associado aos métodos de tratamento aquático, favorecem o trabalho de estimulação sensorial, além da função. A imersão aquática possui efeitos fisiológicos relevantes que se estendem sobre todos os sistemas e a homeostase. Estes efeitos podem ser tanto imediato quanto tardio, permitindo assim fins terapêuticos no tratamento de pacientes com distúrbios músculo-esqueléticos, neurológicos, cardiopulmonares, entre outros<sup>13,14</sup>.

A precocidade de início à fisioterapia aquática, após a estabilização clínica, favorece um melhor desenvolvimento neurológico, previne deformidades e a melhora do estado psicológico do paciente de seus familiares<sup>15</sup>.

A reabilitação de pacientes que sofreram TCE é complexa pelo quadro de déficit neurológico geralmente presentes nestes indivíduos. Mesmo que persistam baixos níveis cognitivos, a fisioterapia aquática não é contra-indicada, a não ser que represente risco de vida ou de acidente ao paciente ou ao terapeuta<sup>16</sup>.

O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos sensório-motores no paciente com seqüela de TCE através do tratamento precoce em fisioterapia aquática, enquanto o paciente ainda se encontra em estado de coma vigil.

O estudo consiste em um relato de caso, paciente APC, 40 anos, sexo feminino, com seqüelas neurológicas pós TCE, em estado de coma vigil, nível cognitivo II (escala Rancho Los Amigos)<sup>8</sup>, após um ano de internação. Estabilizado clinicamente, na avaliação fisioterapêutica, apresenta espasticidade global nível III (escala Ashworth)<sup>17</sup>, movimentação não seletiva de membros superiores e inferiores com predominância do hemicorpo direito, o controle cervical e de tronco na avaliação estática e dinâmica encontram-se precários e apresentando hiperreflexia e movimentação involuntária do membro inferior esquerdo. Apresenta abertura ocular espontânea e não faz acompanhamento visual dirigido.

Após avaliação multidisciplinar foi iniciada a fisioterapia aquática, no qual seu protocolo baseou-se em estimulação vestibular. O mesmo consistia em imersão do ouvido, adequação tônica, relaxamentos globais (deslocamentos e flutuações), estimulação das etapas posturais (mobilizações passivas tridimensionais), estimulação cognitiva e adequação ambiental.

O tratamento aquático teve como base o método Halliwick, Bad Ragaz e Watsu, específicos da fisioterapia aquática, porém adaptados de métodos terrestres bem como Bobath, Kabat, RPG e Shiatsu, com finalidade terapêutica<sup>15</sup>.

O estudo foi realizado em 18 meses, três sessões semanais com duração de 45 minutos. Foi feita uma avaliação inicial, utilizando as escalas Rancho Los Amigos e Ashworth para mensuração estatística, rea-

validado mensalmente, mantendo o mesmo protocolo de tratamento e não realizando terapia terrestre.

No contexto sensorial, observou-se no presente estudo, a melhora da conscientização espacial e cognitiva, através da análise dos escores inicial (II) e final (IV) da escala Rancho Los Amigos, encontrando-se em elevação.

Analisando as aquisições motoras, podemos constatar melhora do controle cervical, ajuste e adequação tônica, melhora do padrão postural e redução do reflexo do membro inferior esquerdo.

Em se tratando da espasticidade não houve melhora significativa perante a escala de Ashworth, no entanto, não se desenvolveram instalações de encurtamentos e deformidades, representando um foco de grande importância à manutenção da integridade das amplitudes de movimentos articulares.

Levando em consideração que o tratamento é precoce, a manutenção das amplitudes de movimentos é de suma importância, pois irão potencializar os resultados motores voluntários posteriores.

Concluimos que o paciente em coma vigil beneficiou-se com a intervenção da fisioterapia aquática, pois desenvolveu ganhos motores e sensoriais, além de estar músculo-esqueleticamente sem limitações para realizar posterior movimentação voluntária. A mesma poderá ser melhor orientada e desenvolvida quando o paciente se encontrar fora do estado de coma vigil. Sabe-se que, desde já, possui toda a possibilidade motora (articular e flexibilidade muscular) para estas aquisições, além de estarem sendo desenvolvidas.

Por se tratar de um estudo de caso não podemos nos certificar que todo o paciente em coma vigil obterá resultados positivos na imersão precoce como o paciente em estudo. Dessa forma sugerimos um estudo analítico e experimental com um grupo de pacientes, para que os mesmos possam ser avaliados e concluir se há melhora em um percentual significativo para embasamento científico.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michaud, L.; Duhaime, A.; Batshaw, M. Traumatic Brain Injury in Children. *Pediatric Clinic of North America*, v. 40, n.3, p. 553-565, 1993.
2. Tecklin, J.S. *Pediatric Physical Therapy*, 3ª ed., Lippincott, 1998.
3. Guerra, S. et al Traumatismo Crânio Encefálico em Pediatria. *Jornal de pediatria*, Rio de Janeiro, n.75, p.279-293, 1999.
4. Mizumoto, N.; Tango, H. K.; Pagnocca, M. L.. Efeitos da hipertensão arterial induzida sobre a complacência e pressão de perfusão encefálica em hipertensão intracraniana experimental: comparação entre lesão encefálica criogenia e balão subdural. *Rev. bras. anesthesiol.*, 55(3):289-307, maio-jun. 2005.
5. Stokes, M. *Neurologia para Fisioterapeutas*, ed Premier, São Paulo, 2000.
6. Rosenthal, M., Whyte J. Reabilitação do Paciente com Traumatismo Craniano. In Delisa, J. *Medicina de Reabilitação: Princípios e Práticas*, ed. Manole, v. 2, cap 30, pp. 677-708, 1992.
7. Jennett, B.; Snoek, J.; Bond, M.R.; et al. Disability After Severe Head Injury: Observations on the Use of the Glasgow Outcome Scale, 44:285-293, *J. Neurol. Neurosurg Psychiatr*, Philadelphia, 1981.
8. Chris Hagen, Ph.D., Danese Malkmus, M.A., Patricia Durham, M.A. *Levels of Cognitive Functioning*, Communication Disorders Service, Rancho Los Amigos Hospital, California, 2002.
9. Hall, D.M. et al. Rehabilitation of Head Injured Children. *Archives of Diseases in Childhood*, n.65, p. 553-556, 1990.
10. Ribas, G; Gherpelli, J.L.; Manresa, L. traumatismo Crânio Encefálico. In: Diamant A. e Cypel, S. *Neurologia Infantil*, ed. Ateneu, 3ª edição, cap. 84, pp 1198-1214, 1996.
11. Di Scala, C. et al Functional Outcome in Children with Traumatic Brain Injury: Agreement between Clinical Judgment and the Functional Independence Measure. *Am J Phys Med Rehabil*, n.71, p.145-148, 1992.
12. Oliveira, C.E.N.; Salina, M.E.; Anunciatto, N. Fatores Ambientais que Influenciam a Plasticidade do SNC. *Acta Fisiatrica*.n.8, p.6-13, 2001.
13. Gimenes, R.O; et al. Análise crítica de ensaios clínicos aleatórios sobre fisioterapia aquática para pacientes neurológicos, revista neurociências, vol 13 nº1 São Paulo, 2005.
14. Becker, L.R. Enthusiastic physical therapists jump feet first into aquatic research. *Advance for Physical Therapists*, 4(22):10, Boston, 1993
15. Ruoti, Richard, et al. *Reabilitação Aquática*, ed. Manole, São Paulo, 2000.
16. Campion, M. *Hidroterapia: Princípios e Prática*, ed. Manole, São Paulo, 1999.
17. Souza, A.M., Ferrareto, I. *Paralisia Cerebral: Aspectos Práticos*, ed. Memon, 2ª edição, São Paulo, 2001.

## Relato de Caso

# Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ischemic Stroke: Case report

## *Púrpura Trombocitopênica Trombótica após Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: Relato de Caso*

Sayonara Beatriz Ranciaro Fagundes<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução e proposta:** Púrpura Trombocitopênica Trombótica é uma doença rara cuja causa é desconhecida. Além da trombocitopenia, ela é caracterizada por anemia hemolítica, sintomas neurológicos, febre e anormalidades renais. A maioria desses achados são causados por formação de trombos em capilares e arteríolas pelo corpo. Esse artigo reporta um caso de TTP após acidente vascular cerebral e sua proposta é descrever as características clínicas e patofisiológicas da TTP. Relatamos um mulher de 52 anos que apresentou três episódios de acidente vascular cerebral. O terceiro episódio foi complicado pela TTP. Anemia hemolítica e trombocitopenia foram identificadas.

**Unitermos:** *Púrpura Trombocitopênica Trombótica, Acidente Vascular Cerebral.*

Citação: Fagundes SBR. Púrpura Trombocitopênica Trombótica após Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: Relato de Caso. Rev Neurociencias 2005; 13(4):219-221.

### SUMMARY

**Background and purpose:** Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disorder, the exact cause of which is unknown. In addition to thrombocytopenia, it is characterized by hemolytic anemia, changing neurological symptoms, fever, and renal abnormalities. Most of these findings are caused by the formation of platelet thrombi in capillaries and arterioles throughout the body. This article reports a case of TTP after Ischemic Stroke and its purpose was to describe the clinical and pathophysiologic features of TTP. We describe a 52-year-old woman who presented three onset of ischemic stroke. A third episode of ischemic stroke was complicated by TTP. Hemolytic anemia and thrombocytopenia were identified.

**Keywords:** *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Stroke.*

Citation: Fagundes SBR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ischemic Stroke: Case report and review of the literature. Rev Neurociencias 2005; 13(4):219-221.

### CASE REPORT

A 52-year-old woman, who presented with three onset of ischemic stroke, with interval of four months between the first one and almost one month in the last one. After the first onset she had paresthesia in right hand, paresis in right superior limb, and motor dysphasia.

Neurological examination on the third admission showed disturbance of consciousness, worsened of the muscular power, right hemiparesis and dysphasia.

Blood parameters revealed in the third onset severe hemolytic anemia (hemoglobin 7.8g%, erythrocyte 2,360,000  $10^3/\text{mm}^3$ , hematocrit 23.4%, reticulocyte count

Trabalho realizado: Cajuru Hospital, Curitiba, Brazil

#### 1 - Residente Neurologia

Endereço para correspondência:  
Rua 406 A, nº 75  
Itapema, SC - Brazil  
Telefax: (47) 368 8775  
E-mail: federal1999@yahoo.com.br

Trabalho recebido em 10/05/05. Aprovado em 07/11/05

9.5%), severe thrombocytopenia (platelet count 14.000/ $\mu$ l). Anisocytosis, macrocyte, polychromatophilia, poikilocytosis. Results of prothrombin time, activated partial thromboplastin time were normal. Unconjugated bilirubin concentrations were elevated. There was mild leukocytosis with normal representation of the granulocyte and lymphocyte lines. Hematuria and proteinuria.

CT showed reduction of brain hemisphere volume. Parietal, right posterior fossa, and left superficial frontal area hypodensity.

The tests for underlying diseases that known to complicate disseminated intravascular coagulation (DIC) were negative. A diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura was made.

Laboratorial data in episode before were within normal values.

### THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

In 1924, Dr. Eli Moschcowitz published the first case study of young woman with "an acute febrile pleomorphic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries". Fever, bleeding, neurologic and renal abnormalities, and a microangiopathic hemolytic anemia characterized her illness. This syndrome subsequently became known as Moschcowitz's disease, or "thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)"<sup>1</sup>.

There are two types of TTP: the single acute episode and chronic relapsing TTP.

TTP is characterized by the typical findings of severe thrombocytopenia (usually less than 10,000 platelets/ $\text{mm}^3$  in acute episode), hemolytic anemia, schistocytosis, and polychromasia<sup>2</sup>. Central nervous system ischemia and neuropathy may range in severity from transient bizarre mentation and behavior to sensory motor deficits, aphasia, seizures or coma, fever, which occurs in only a minority of patients, and renal abnormalities, with hematuria and/or proteinuria. Renal failure is rare.

Symptoms of ischemia in gastrointestinal circulation, especially abdominal pain<sup>3</sup>, have been recognized with increasing frequency.

### Pathophysiology

The basic pathologic processes of TTP have been proposed to involve endothelial cell injury and the subsequent release of platelet-aggregating substances that result in the formation of thrombotic lesions in terminal arterioles and capillaries<sup>4</sup>. The specific underlying cause of these thrombi has not been established.

The lesions of TTP are seen most commonly in the microvasculature of the brain, kidney, pancreas, heart, spleen, and adrenal glands, but can be found throughout the body, though less commonly in the lung or liver. The partial and complete occlusions in many organs, leading to organ failure, along with the consumptive thrombocytopenia, result in the clinical manifestation of TTP.

Recently, investigators showed that a deficiency in a specific plasma protease responsible for cleaving vWF plays a crucial role in the pathogenesis of congenital and acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura<sup>5</sup>. The von Willebrand factor-cleaving protease has now been identified as a new member of the ADAMTS family of metalloproteases, designated ADAMTS 13<sup>6</sup>.

### CONCLUSIONS

It is generally assumed that endothelial cell injury is the primary event in the pathogenesis of TTP. Our patient developed TTP after ischemic stroke. Romani et al suggest that endothelial cell activation is not the primary event leading to TTP. Vascular perturbation seems to be a consequence, rather than a cause, of the disease<sup>7</sup>. Investigation of vascular injury and mechanisms of microvascular thrombosis remain the frontiers of investigation in thrombotic microangiopathy.

### REFERENCES

1. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med* 1925; 36(1):89-93.
2. Mayfield CA, Marques MB. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *MLO Med Lab Obs* 2003; 35(11): 10-14,16,19.
3. Tennant R, McAdams GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with surgery. *Conn Med* 1958; 22:644.
4. Moake JL, Chow TW. Thrombotic thrombocytopenic purpura: understanding a disease no longer rare. *Am J Med Sci* 1998; 316(2): 105-119.
5. Nabhan C, Kwaan HC. Current concepts in the diagnosis

- sis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(1): 177-199.
6. Yarranton H., Machin SJ. An update on the pathogenesis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3):367-373.
7. Romani WT et al. Endothelial cell activation in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003; 123(3): 522-527.

## ERRATA

Na Revista Neurociências, edição “Volume 13 nº 01”, no artigo “Qualidade de sono de pacientes com esclerose lateral amiotrófica: análise dos instrumentos de avaliação”, página 24, considerar na Tabela 1 “depressão  $\geq 20$ ” e “STAI  $\geq 45$ ”; na página 26 onde se lê “masii” o correto é “mais” e o último parágrafo termina “com ELA”. No artigo “Procedimentos fisioterápicos para disfunção vésico-esfincteriana de pacientes com traumatismo raquimedular – revisão narrativa”, página 36, deve-se ler o Quadro 1 com suas divisões corretas:

**Quadro 1.** Literatura sobre tratamento fisioterapêutico da bexiga neurogênica após TRM.

AUTORES	TIPO/ESTUDO	Nº pts	COMENTÁRIOS
Eustice et al, 2002	revisão sistemática	355	verificaram a importância dos efeitos do esvaziamento vesical cronometrado e incitado
Cheng et al, 1998	Ensaio clínico randomizado	80	avaliar a acupuntura em bexiga neurogênica por lesão da medula espinal – relatório preliminar relatando os benefícios com a técnica.
Yamanishi et al, 2000	ensaio clínico randomizado	68	ensaio clínico randomizado duplo-cego de eletroestimulação para incontinência urinária por hiperreflexia do detrusor
Gomes, 1998	estudo de casos e controles	20	realizar trabalho muscular isométrico no tratamento da reeducação vesical em portadores de bexiga neurogênica flácida decorrente ao choque medular pós-traumático verificando 70% de melhora dos pacientes
Hongo et al, 2000	estudo de casos e controles	13	acupuntura para os sintomas clínicos e mensurações hemodinâmicas em pacientes com lesão da medula espinal com hiperreflexia do detrusor.
Weiss, 2001	estudo de casos e controles	52	técnica miofacial em pacientes com urgência e aumento da frequência urinária característica da bexiga hiperativa
Amarencio et al, 2003	estudo de casos e controles	44	comparando as cistometrias antes e após a eentp. 21 pacientes ocorreram aumento em 50% ou mais no volume no momento da contração não inibida, 13 aumentaram mais de 100 ml o volume da 1ª. contração, 15 melhoraram mais de 50% da ccm e 1 melhorou a ccm sem aumentar o volume na contração não inibida.
Fakacs et al, 1992	revisão de literatura		reabilitação das bexigas neurogênicas
Bo et al, 2000	revisão de literatura		tratamento não farmacológico para bexiga hiperativa- exercícios do assoalho pélvico
Payne, 2000	revisão de literatura		terapia comportamental para bexiga hiperativa
Vapnek, 2001	revisão de literatura		tratamento das disfunções urinárias
Roe et al, 2002	revisão de literatura		treino vesical em pacientes adultos com incontinência urinária
Sakakibara et al, 2001	revisão de literatura		crise de hiperreflexia autonômica em pacientes com bexiga neurogênica
Magaldi et al, 2002	revisão de literatura		fisioterapia uroginecológica: incontinência urinária e prolapso

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A **Revista Neurociências** é voltada à Neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, realizados por profissionais dessas áreas, resultantes de estudos clínicos ou com ênfase em temas de cunho prático. São aceitos artigos em português, inglês e espanhol.

Os artigos devem ser inéditos e fica subentendido que serão publicados exclusivamente nesta revista, com o que se comprometem seus autores. O Corpo Editorial da revista reserva-se o direito de avaliar, aceitar ou recusar artigos. Cada artigo será avaliado por dois revisores, que podem sugerir modificações para aprimorar seu conteúdo, aperfeiçoar a estrutura, a redação e a clareza do texto.

Para publicação, será observada a ordem cronológica de aceitação dos artigos.

Os artigos são de responsabilidade de seus autores.

**Submissão do artigo:** os artigos devem ser encaminhados ao Editor Chefe em disquete mais três cópias do texto original digitado ou via e-mail e poderão ser utilizados editores de texto "Word", alternativamente no formato "doc". Adotar as recomendações abaixo.

**Título:** em português e em inglês ou espanhol e em inglês, sintético e restrito ao conteúdo, mas contendo informação suficiente para catalogação. A Revista prefere títulos informativos.

**Autor(es):** referir nome(s) e sobrenome(s) do modo como preferir para indexação, seu grau e posição. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo. Referir o título maior de cada autor ou grupo de autores, ex.: 1- Professor-adjunto, 2- Pós-graduando, 3- Residente. Identificar o autor e endereço para correspondência.

**Resumo e Summary:** devem permitir uma visão panorâmica do trabalho, contendo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Não exceder 200 palavras. Orientamos os autores a produzirem resumos estruturados.

**Unitermos e Keywords:** máximo de 6 (seis), referir após o Resumo e o Summary, respectivamente. Como guia, consulte Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bireme.br>).

**Texto:** apresentar a matéria do artigo seqüencialmente: introdução, material (casuística) e método, resultados, comentários (discussão e conclusões), referências bibliográficas, eventualmente agradecimentos, suporte financeiro. Não repetir no texto dados que constem em tabelas e ilustrações.

**Quadros, Gráficos e Tabelas:** até cinco, apresentadas em páginas separadas e no final do texto. Em cada uma, devem constar seu número de ordem, título e legenda.

**Figuras:** até duas ilustrações com tamanho não superior a 6 cm x 9 cm cada uma. Fotos em preto e branco bem contrastadas; eventuais detalhes com setas, números ou letras. Identificar cada ilustração com seu número de ordem, nome do autor e do artigo, com etiqueta colada no verso e nela marcada na parte superior. Não grampear e nem colar as ilustrações, embalar cada uma em separado. Encaminhar separadamente as respectivas legendas. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora.

Ilustrações em cores podem ser publicadas; dado seu custo elevado, será de responsabilidade dos autores, assim como o custo por número de tabelas e ilustrações acima dos mencionados e desde que sua publicação seja autorizada pela editora. O material recebido não será devolvido aos autores. Manter os negativos destas.

**Referências:** Até cerca de 30 (para artigos originais ou de atualização), restritas à bibliografia essencial ao conteúdo do artigo. Para artigos de revisão, até 100 referências. Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar na listagem de referências bibliográficas. No texto, as citações devem seguir o sistema numérico, isto é, são numerados por

ordem de sua citação no texto, utilizando-se números arábicos sobrescritos segundo o estilo Vancouver ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Por exemplo: "...o horário de ir para a cama e a duração do sono na infância e adolescência<sup>6-12,14,15</sup>."

As referências devem ser ordenadas consecutivamente na ordem na qual os autores são mencionados no texto. Mais de 6 autores, listar os 6 primeiros seguidos de "et al."

a) **Artigos:** Autor(es). Título do artigo. Título do periódico (abreviados de acordo com o Index Medicus) ano; volume: página inicial – final.

Ex.: Wagner ML, Walters AS, Fisher BC. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep* 2004; 27: 1499-504.

b) **Livros:** Autor(es) ou editor(es). Título do livro. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Local de publicação: editora, ano, total de páginas.

Ex.: Ferber R, Kriger M. Principles and practice of sleep medicine in the child. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995, 253p.

c) **Capítulos de livros:** Autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Editor(es) do livro. Título do livro. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Local de publicação: editora, ano, página inicial e página final.

Ex.: Stepanski EJ. Behavioral Therapy for Insomnia. In: Kryger MH; Roth T, Dement WC (eds). Principles and practice of sleep medicine. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, p.647-56.

d) **Resumos:** Autor(es). Título. Periódico ano; volume (suplemento e seu número, se for o caso): página(s). Quando não publicado em periódico: Título da publicação. Cidade em que foi publicada: editora, ano, página(s).

Ex.: Carvalho LBC, Silva L, Almeida MM, et al. Cognitive dysfunction in sleep breathing disorders children. *Sleep* 2003; 26(Suppl):A135.

e) **Comunicações pessoais** só devem ser mencionadas no texto entre parênteses.

f) **Tese:** Autor. Título da obra, seguido por (tese) ou (dissertação). Cidade: instituição, ano, número de páginas.

Ex.: Fontes SV. Impacto da fisioterapia em grupo na qualidade de vida de pacientes por AVCi (Tese). São Paulo: UNIFESP, 2004, 75p.

g) **Documento eletrônico:** Título do documento (Endereço na Internet). Local: responsável (atualização mês/ano; citado em mês/ano). Disponível em: site.

Ex.: The pre-history of cognitive science (endereço na Internet). Inglaterra: World Federation Neurology. (última atualização 12/2005; citado em 01/2006). Disponível em: <http://www.wfneurology.org/index.htm>.

**Categoria:** O próprio autor deve indicar a qual categoria pertence seu texto.

- a) artigo original
- b) artigo de revisão
- c) artigo de atualização
- d) relato de caso

**Endereço** para submissão de artigos para revista Neurociências:

Prof.Dr. Gilmar Fernandes do Prado – Editor Chefe  
R: Cláudio Rossi, 394 – Jardim da Glória  
São Paulo - SP - Brasil  
CEP: 01547-000  
Telefone/fax: 5081-6629  
E-mail: [gilmar.dmed@epm.br](mailto:gilmar.dmed@epm.br)  
[revistaneurociencias@yahoo.com](mailto:revistaneurociencias@yahoo.com)

<http://www.unifesp.br/dneuro>