

Sinapse[®]

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Versão electrónica em www.spneurologia.org
Indexada em www.indexrmp.com

Volume 5 | Nº1 | Maio de 2005

Órgão oficial de:
Sociedade Portuguesa de Neurologia
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
Sociedade Portuguesa de Cefaleias

Editorial

Artigo de Homenagem

O Dr. Castro Lopes, a Neurologia e as doenças cérebro-vasculares

JM Pereira Monteiro

Artigo de revisão

Terapêutica Antigénio-Específica com Vacinação de ADN em Modelos Experimentais de Esclerose Múltipla: mecanismos e aplicações

Paulo Fontoura, Hideki Garren, Peggy P. Ho, Pedro J. Ruiz, William H. Robinson, Lawrence Steinman

Artigos originais

Pesquisa Protocolada de Foramen Oval Patente com Doppler Transcraniano Codificado a Cor e sua Comparação com o Ecocardiograma Transesofágico

Joana Guimarães, Rosa Santos, Graça Sousa, Pardal de Oliveira, Elsa Azevedo

Adesão à Terapêutica Antiplaquetária na Prevenção Secundária do Acidente Isquémico Transitório

João Paulo Gabriel, Ignácio Martin, Paula Ribeiro, Mário Rui Silva, Manuel Correia

Meduloblastomas em Idade Tardia - série de cinco adultos com mais de 40 anos

Paulo Bugalho, Francisco Mascarenhas, José Pimentel

Distrofia Muscular das Cinturas Tipo 21: apresentação dos primeiros casos clínicos portugueses

Luís Negrão, Argemiro Geraldo, Olinda Rebelo, Anabela Marques, Rosário Santos, Luís Cunha

Doenças Neuromusculares em Portugal na etnia cigana - um trabalho de colaboração com 63 Neuropediatras e Neurologistas Portugueses

Manuela Santos

Casos Clínicos

Fibrinólise Local em Trombose Venosa Cerebral num Doente com Contra-indicação para Anticoagulação

Ana Paiva Nunes, Luísa Albuquerque, Luísa Biscoito, Jorge Campos, José Ferro

A História do Senhor Sommer. Análise Linguística de um Discurso Afásico.

José Fonseca, Luz Rocha

Artigos especiais

História da Pesquisa da Sensibilidade

Francisco Pinto

Morte Aparente nos Finais do Séc. XVIII

António Leite Carneiro

Relatório de Programas de Cirurgia da Epilepsia

Dílio Alves, Fernando Gomes, José M. Lopes Lima, José Pimentel, Orlando Leitão

Reuniões Nacionais

Encontro Nacional de Epileptologia

Normas para a organização de Encontros Nacionais de Epileptologia
Resumos de comunicações

Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurociências

Programa, resumos de comunicações

Fórum de Neurologia 2005

Programa, resumos de comunicações

Reunião do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla

Resumos de comunicações



Sociedade Portuguesa de Neurologia

Direcção

Presidente
António Freire Gonçalves
Vice-Presidentes
Maria Cristina Januário
Maria José Sá
Teresa Pinho e Melo
Tesoureiro
Dílio Alves

Mesa da Assembleia Geral

Presidente
Orlando Leitão
Secretários
José M. Lopes Lima
Lívia Diogo de Sousa

Conselho Fiscal

Presidente
Maria Helena Coelho
Vogais
José Grilo Gonçalves
José Vale dos Santos

Sinapse®

Publicação Semestral da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Órgão oficial de

Sociedade Portuguesa de Neurologia; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Sociedade Portuguesa de Cefaleias.

Administração

A. Freire Gonçalves, Maria José Sá, Dílio Alves.

Ficha Editorial

Director

José Barros

Conselho Editorial

Alexandre de Mendonça
Belina Nunes
Fernando Pita
Luís Negrão
Mamede de Carvalho
Paula Esperança

Conselho Científico

A. Bastos Lima
A. Castro Caldas
Catarina Oliveira
Celso Pontes
José M. Ferro
J.M. Pereira Monteiro
Luís Cunha
Paula Coutinho
Teresa Paiva

Sinapse®

Rua D. Manuel 11, 33, sala 41,
4050-345 Porto
Tel / Fax: 351-22-6001553
Correio electrónico:
spn.edi@spneurologia.org

Secretariado editorial:

Assunção Tuna e Nuno Vila Chã

Secretariado administrativo:

Ana Isabel Teixeira

Design: Isabel Monteiro

Produção gráfica:

Multitema - Soluções de Impressão, S.A.

Produção da versão electrónica:

WEBlink - Tecnologias de Informação, Lda.

Propriedade:

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Registo de Marca:

358 268 (Instituto Nacional

de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

Depósito Legal: 172 674/01

Tiragem: 600 exemplares

Edição: Publicação semestral;

Volume 5 - Número 1 - Maio de 2005

Preço unitário: €10

Assinatura anual: €15

Versão electrónica em

www.spneurologia.org

A Sinapse está disponível na base

de pesquisa bibliográfica

www.indexrmp.com.

Capa: Retrato de mulher passeando
pela mata da Serra do Buçaco.

Aurélio Paz dos Reis.

s/ data | cx289 APR3993

©Centro Português de Fotografia |

Ministério da Cultura

Sinapse - Volume 5 - Número 1

Os artigos publicados e outros trabalhos candidatos a este número foram avaliados e revistos por: A. Bastos Lima, A. Castro Caldas, Alexandre de Mendonça, Belina Nunes, Carla Ferreira, Catarina Oliveira, Celso Pontes, Fernando Pita, J.M. Pereira Monteiro, José M. Ferro, Luís Cunha, Luís Santos, Luís Negrão, Mamede de Carvalho, Paula Coutinho, Paula Esperança, Raimundo Martins.

Cada um dos resumos de comunicações ao Fórum de Neurologia 2005 foi avaliado por dois revisores (seleccionados pela Direcção da SPN a partir de um conjunto de cerca de trinta peritos independentes).

Os resumos de comunicações ao 17º Encontro Nacional de Epileptologia foram avaliados e revistos pela respectiva Comissão Científica (Francisco Sales, Isabel Santana, José Pimentel, Lopes Lima).

Os resumos de comunicações à Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurociências são da responsabilidade editorial e científica desta organização.

Os resumos de comunicações à Reunião de Primavera do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla foram avaliados e revistos pela Direcção do Grupo.

As responsabilidades científica e ética dos trabalhos publicados são dos seus autores.

Índice geral

Pág.	Ficha técnica. Princípios editoriais. Normas de publicação. Protocolo de cooperação.
7	Editorial
	Artigo de homenagem
8	O Dr. Castro Lopes, a Neurologia e as doenças cérebro-vasculares. JM Pereira Monteiro
	Artigo de revisão
11	Terapêutica Antigénio-Específica com Vacinação de ADN em Modelos Experimentais de Esclerose Múltipla: mecanismos e aplicações Paulo Fontoura, Hideki Garren, Peggy P. Ho, Pedro J. Ruiz, William H. Robinson, Lawrence Steinman
	Artigos originais
21	Pesquisa Protocolada de Foramen Oval Patente com Doppler Transcraniano Codificado a Cor e sua Comparação com o Ecocardiograma Transesofágico Joana Guimarães, Rosa Santos, Graça Sousa, Pardal de Oliveira, Elsa Azevedo
25	Adesão à Terapêutica Antiplaquetária na Prevenção Secundária do Acidente Isquémico Transitório João Paulo Gabriel, Ignácio Martin, Paula Ribeiro, Mário Rui Silva, Manuel Correia
29	Meduloblastomas em Idade Tardia - série de cinco adultos com mais de 40 anos Paulo Bugalho, Francisco Mascarenhas, José Pimentel
33	Distrofia Muscular das Cinturas Tipo 2I: apresentação dos primeiros casos clínicos portugueses Luís Negrão, Argemiro Geraldo, Olinda Rebelo, Anabela Marques, Rosário Santos, Luís Cunha
39	Doenças Neuromusculares em Portugal na etnia cigana - um trabalho de colaboração com 63 Neuropediatras e Neurologistas Portugueses Manuela Santos
	Casos clínicos
42	Fibrinólise Local em Trombose Venosa Cerebral num Doente com Contraindicação para Anticoagulação Ana Paiva Nunes, Luísa Albuquerque, Luísa Biscoito, Jorge Campos, José Ferro
46	A História do Senhor Sommer. Análise Linguística de um Discurso Afásico. José Fonseca, Luz Rocha
	Artigos especiais
53	História da Pesquisa da Sensibilidade Francisco Pinto
56	Morte Aparente nos Finais do Séc. XVIII António Leite Carneiro
60	Relatório de Programas de Cirurgia da Epilepsia Dílio Alves, Fernando Gomes, José M. Lopes Lima, José Pimentel, Orlando Leitão
	Reuniões nacionais
66	Encontro Nacional de Epileptologia
66	Normas para a organização de Encontro Nacionais de Epileptologia
68	Resumos de Comunicações
86	Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurociências
87	Programa
96	Resumos de Comunicações
131	Fórum de Neurologia 2005
131	Programa
143	Resumos de Comunicações
179	Reunião do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
179	Resumos de Comunicações
187	Órgãos Sociais e Comissões da SPN

Princípios editoriais e normas de publicação

Sinapse

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Princípios gerais

- Publicação científica da Sociedade Portuguesa de Neurologia;
- Neurologia Clínica, como área principal;
- Especialidades afins e Neurociências, como interesses adicionais;
- Trabalhos transversais, integradores ou promotores da unidade da Neurologia, como vocação especial;
- Abertura e acessibilidade;
- Garantia de qualidade científica;
- Critérios de publicação de natureza científica e editorial;
- Aplicação sistemática das Normas de Vancouver;
- Organização formal em: Editorial, Artigos Originais, Casos Clínicos, Revisões, Cartas.
- Periodicidade livre;
- Edição electrónica na página www.spneurologia.org;
- Edição em papel, e pontualmente, por outros meios (CD, outros);
- Possibilidade de patrocínios institucionais ou comerciais;
- Garantia de independência científica e editorial.

Normas de candidatura

1. Os trabalhos candidatos a publicação deverão ser inéditos, e não deverão ser enviados para outras publicações.
2. Deverão ser remetidos por correio electrónico, em documentos anexos (*attached files*) Microsoft Word™, em qualquer versão actual, gravados como .rtf ou .html, com letra arial de tamanho 12, e parágrafos simples. Deverá ser usado um documento por cada secção do trabalho.
3. Deverão ser evitados símbolos, sublinhados, palavras em maiúsculas, bolds, itálicos, notas de topo ou de rodapé, e artifícios formais não justificáveis.
4. As páginas não deverão ser numeradas.
5. Deverão ser redigidos preferencialmente em português ou em inglês. Poderão, excepcionalmente, aceitar-se trabalhos em francês ou espanhol.
6. Da primeira página constarão: título do trabalho, nome próprio, apelido, departamento ou serviço, instituição, profissão, cargo e endereço de todos os autores; telefone directo e endereço de correio electrónico do primeiro autor;
7. A segunda página incluirá: o título do trabalho, o nome dos autores, o resumo, as palavras-chave e o título de cabeçalho; a morada institucional e o endereço de correio electrónico a editar no artigo.
8. A terceira página será a versão em inglês da segunda página, se o artigo foi redigido em português (e vice-versa). Se o artigo for redigido em francês ou espanhol, a terceira e quarta página serão versões em português e Inglês, respectivamente.
9. As restantes folhas incluirão as diferentes secções do trabalho. Os trabalhos originais incluirão as seguintes secções: introdução / objectivos, metodologia, resultados, discussão / conclusões e bibliografia. Os casos clínicos serão estruturados em introdução, caso clínico, discussão e bibliografia. As revisões incluirão, pelo menos, introdução, desenvolvimento, conclusões e bibliografia. Cada secção será iniciada em documento novo. Os editoriais e as cartas estarão isentos de organização em secções. No texto das secções, a identificação institucional será evitada, podendo ser acrescentada, se imprescindível, no fim do processo de avaliação e antes da edição do artigo.

10. As tabelas e figuras deverão ser enviadas em documento adicional Microsoft Word™, uma por página, precedidas por uma página que inclua as notas correspondentes. As figuras serão enviadas em GIF ou JPEG.

11. Os agradecimentos ou menções particulares constarão em página própria.

12. Os compromissos particulares ou institucionais (patrocínios, financiamentos, bolsas, prémios) serão expressos obrigatoriamente em página adicional.

Regras para elaboração do trabalho

1. Título

Será informativo, sem iniciais ou siglas, não excedendo vinte palavras.

2. Autores e instituições

A autoria exige, cumulativamente, contribuições substanciais para:

- a) concepção e estrutura do trabalho ou análise e interpretação de dados;
- b) redacção ou revisão crítica de uma parte importante do seu conteúdo intelectual;
- c) responsabilidade pela versão final.

Membros do grupo de trabalho (coordenadores, directores, técnicos, consultores), que não cumpram os critérios internacionais de autoria, poderão ser listados em "agradecimentos".

A inclusão do nome das instituições é da responsabilidade dos autores.

3. Resumo

O resumo tem um limite máximo de 300 palavras. Não deve incluir abreviaturas. Deve apresentar-se estruturado.

Originais: Introdução, Objectivos, Metodologia, Resultados e Conclusões.

Revisões: Introdução, Objectivos, Desenvolvimento e Conclusões.

Casos clínicos: Introdução, Caso Clínico e Conclusões.

4. Palavras-chave

Devem ser incluídas até seis palavras-chave, na língua original do artigo e em inglês, preferencialmente previstas na lista do *Medical Subject Headling List of the Index Medicus*.

5. Cabeçalho

Versão reduzida do título, que identifica o artigo no topo das páginas.

6. Introdução / Objectivos

Exposição, completa e sucinta, do estado actual do conhecimento sobre o tema do artigo. Expressão clara das motivações e objectivos que levaram ao planeamento do trabalho.

7. Metodologia

Descrever os critérios de selecção do material do estudo e o desenho do mesmo. Usar unidades internacionais. Os métodos estatísticos devem ser assinalados.

8. Resultados

Devem ser escritos os dados relevantes. Os dados constantes de tabelas ou figuras não devem, em princípio, ser repetidos no texto. As tabelas devem ser nomeadas em numeração romana (p. ex.:

Tabela IV), por ordem de aparecimento no texto. As figuras devem ser nomeadas em numeração árabe (p. ex.: Fig. 4.), pela ordem de aparecimento no texto. A responsabilidade de protecção dos direitos de figuras previamente publicadas é da responsabilidade dos autores. A publicação de fotografias de pessoas exige a completa dissimulação da sua identidade ou uma folha assinada de consentimento informado.

9. Discussão

Não voltar a apresentar resultados, evitando redundâncias. Não mencionar dados que não foram apresentados nos resultados. Dar relevo aos aspectos novos, reflectir sobre as limitações e justificar os erros ou omissões. Relacionar os resultados com outros estudos relevantes. As conclusões devem basear-se apenas nos resultados. Podem fazer-se recomendações.

10. Bibliografia

As referências bibliográficas devem ser identificadas no texto através de numeração árabe, entre parêntesis, ao nível da linha. Devem ser numeradas segundo a ordem de aparecimento no texto. A referência deve incluir o apelido e inicial de todos os autores; se o artigo tiver mais de seis autores, devem ser referidos apenas os três primeiros, seguindo-se a expressão *et al.* Os nomes dos autores devem ser seguidos por título do artigo, abreviatura da revista segundo as recomendações do *List of Journals Indexed in Index Medicus*, ano de edição, volume, primeira e última página. As referências a livros devem incluir o título do livro, seguido do local de publicação, editor, ano, e páginas relevantes. Se alguma referência se encontrar pendente de publicação deverá descrever-se como "in press". A referência a comunicações pessoais não é aceitável.

11. Dúvidas ou casos omissos

Serão resolvidos de acordo com as Normas de Vancouver (JAMA 1997; 277:927-934).

Processo de Avaliação e Edição

1. A Comissão Editorial notificará o primeiro autor, imediatamente após a recepção do trabalho;
2. A Comissão Editorial poderá devolver imediatamente o trabalho aos autores para correcções formais, de acordo com as normas de publicação;
3. Após recepção definitiva, o trabalho será enviado pela Direcção da Sinapse a um número variável de revisores, sendo um membro da Comissão Científica e outro perito reconhecido no tema principal do trabalho. Os revisores não terão ligações às instituições constantes do trabalho, nem serão informados dos nomes e instituições dos autores;
4. Os autores terão acesso aos pareceres anónimos dos revisores;
5. Os autores terão vinte dias úteis para alterar o artigo e/ou contestar as revisões;
6. As respostas serão analisadas por cada um dos revisores, que irão redigir os pareceres finais;
7. A Direcção da Sinapse assumirá a aceitação ou rejeição do trabalho para publicação, após análise e interpretação final de todos os documentos;
8. Os autores terão acesso aos conjunto dos documentos, em caso de rejeição do trabalho, mantendo-se oculta a identidade dos revisores.
9. Os trabalhos aceites serão publicados na edição seguinte da Sinapse, após assinatura de uma norma de responsabilidade por todos os autores. Por critérios editoriais, a Direcção da Sinapse poderá acordar com os autores o adiamento da publicação.

Correspondência

Sinapse
 Comissão Editorial
 Sociedade Portuguesa de Neurologia
 Rua D. Manuel II, 33, sala 41, 4050-345 Porto
 Tel / Fax: 351-22-6001553
 E-mail: spn.edi@spneurologia.org

Protocolo de cooperação

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Protocolo de cooperação editorial com outras Sociedades Científicas

1. SINAPSE, revista científica da SPN, é:

- a. propriedade exclusiva da SPN;
- b. publicação científica oficial da SPN, incluindo todas as suas secções ou grupos de estudos;
- c. dirigida exclusivamente pela Comissão Editorial, nomeada pela Direcção da SPN;
- d. apoiada, do ponto de vista logístico, pela Direcção da SPN;
- e. apoiada, do ponto de vista científico, pela Comissão Científica da SPN;
- f. patrocinada em exclusivo por uma empresa do sector farmacêutico;
- g. editada duas vezes por ano, tendencialmente em época de reuniões nacionais da SPN.

2. A SINAPSE poderá constituir-se como publicação oficial de outras Sociedades Científicas legalmente formalizadas, por candidatura ou convite, sendo essa qualidade referida na capa e na ficha técnica.

3. Os artigos, independentemente da forma ou proveniência, serão submetidos aos princípios editoriais e normas de publicação da SINAPSE em vigor.

4. Os resumos de reuniões de outras Sociedades Científicas, de Secções ou de Grupos de Estudos da SPN poderão ser editados no primeiro número ordinário da SINAPSE após a sua apresentação.

5. Para suporte a reuniões, poderão ser editados (pela Sociedade, Grupo ou Secção) cadernos de resumos, eventualmente com a imagem de marca da SPN, mas sem valor editorial. Esses rascunhos, que poderão ser apoiados por outros patrocinadores, não explicitarão a marca SINAPSE.

6. Suplementos da SINAPSE poderão ser editados, em circunstâncias excepcionais, depois de um processo de revisão rigoroso e respeitando os direitos do patrocinador exclusivo.

7. A revisão *inter pares*, exclusivamente mediada pela Direcção da SINAPSE, é condição *sine qua non* para publicação dos resumos.

8. O processo de revisão poderá ser:

- a. concomitante com o processo de candidatura a apresentação na reunião (à semelhança do que acontece com as reuniões semestrais da SPN) condicionando a aceitação, proposta de melhoria ou rejeição;
- b. concomitante com o processo de candidatura, mas com objectivos exclusivamente editoriais, não interferindo no processo de aceitação ou recusa do trabalho;
- c. desencadeado *à posteriori*.

9. A revisão:

a. Científica

SPN, Grupos e Secções

Será feita por peritos independentes da Direcção promotora da reunião e da instituição do primeiro autor do trabalho.

Pelo menos, um dos peritos será membro da Comissão Científica da SPN.

Pelo menos, um perito será especialista numa das áreas temáticas do trabalho.

Outras Sociedades Científicas

Será feita por peritos independentes da Direcção promotora da reunião e da instituição do primeiro autor do trabalho;

A Direcção da respectiva Sociedade Científica fornecerá uma lista de peritos revisores à Comissão Editorial da SPN.

b. Formal

Será da responsabilidade da Comissão Editorial da SPN.

10. Normas para elaboração de resumos (Anexo 1).

ANEXO I.

Normas para Elaboração de Resumos

Texto livre; sem *template*.

Ordem (parágrafos sucessivos, não numerados, sem linhas de intervalo).

1. Título do trabalho (informativo, sem siglas ou iniciais, não excedendo 20 palavras; iniciar as palavras por letra maiúsculas, excepto as de eventual sub-título; evitar sub-títulos como "caso clínico" ou "a propósito de um caso clínico").

2. Autores (nome próprio e apelido de todos; nome do apresentador sublinhado; sem iniciais ou títulos).

3. Instituições (designação, cidade).

4. E-mail de um dos autores (será publicado, excepto no caso de ordem expressa noutro sentido).

5. Endereço postal pessoal e telefone directo, para notificações relativas ao trabalho (não serão publicados).

6. Corpo estruturado

Introdução.	Ou	Introdução.
Objectivos.		Caso clínico.
Metodologia.		Conclusões
Resultados.		
Conclusões		

7. Referência a patrocínio, bolsa ou outro apoio financeiro (comercial, institucional) e agradecimentos.

Os peritos avaliadores terão acesso aos pontos 1., 6. e 7. Redacção. De acordo com a normas de Vancouver (JAMA 1997; 277:927-934). Siglas comuns em neurologia poderão usar-se sem prévia explicitação (TAC, EEG, AIT, LCR). Poderão incluir-se tabelas, mas não palavras-chave, figuras ou bibliografia.

Autores e instituições.

A autoria exige cumulativamente contribuições substanciais para:

- concepção e estrutura do trabalho ou análise e interpretação dos dados;
- redacção ou revisão crítica de uma parte substancial do seu conteúdo intelectual;
- responsabilidade pela versão final.

Membros de grupos de trabalho (directores, coordenadores, técnicos, consultores) que não cumpram os critérios internacionais de autoria podem ser referidos em agradecimentos.

O compromisso do nome das instituições é da inteira responsabilidade dos autores. Sugere-se a citação das instituições directamente envolvidas no trabalho actual (não necessariamente a listagem exaustiva da pluralidade de filiações científicas dos autores).

Limite de palavras. 350 (corpo do resumo; os restantes parâmetros não têm limitações)

Texto em Microsoft Word (qualquer versão):

- O ficheiro será gravado com uma denominação composta pelo título integral do trabalho (exemplo: "A Incidência da Paralisia de Bell no Algarve.doc").
- Usar o efeito "bold" apenas no título e início dos parágrafos.
- Evitar: maiúsculas, itálicos, sublinhados, cores ou outros artifícios formais.
- Mudança de parágrafo apenas para começar partes novas do resumo (Introdução, Métodos,...).
- A correlação entre autores e instituições faz-se através de algarismos, sem parêntesis (com efeito superior à linha para os autores). Não deve ser feita, se todos os autores forem da mesma instituição.



EXEMPLOS:

a) comunicação livre

Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy: estudo clínico e genético de duas famílias de origem portuguesa José Vale¹, João Guimarães¹, Isabel Silveira², Jorge Sequeiros², Paula Coutinho^{2,3}

1- Serviço de Neurologia do Hospital de Egas Moniz, Lisboa. 2- Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica de Doenças Neurológicas do Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto. 3- Serviço de Neurologia do Hospital de S. Sebastião, Santa Maria da Feira

Correio electrónico: jvale.neuro@fcm.unl.pt

Endereço postal: Serviço de Neurologia, Hospital de Egas Moniz, Rua da Junqueira, 126, 1340-019 LISBOA

Endereço postal pessoal: Rua Xis

Telefone directo: 91-0000000

Introdução. A DRPLA é uma doença neurodegenerativa transmitida de modo autossómico dominante. Clinicamente manifesta-se por epilepsia, mioclonias, coreodistonias, ataxia (...)

Objectivo. Descrever os achados clínicos, neuroradiológicos e genéticos das duas primeiras famílias portuguesas com DRPLA (...)

Metodologia. No âmbito de um estudo de prevalência das ataxias hereditárias em Portugal (...)

Resultados. Na família DRPLA01 (3 doentes), a idade de início da doença variou entre os 10 e 27 anos, manifestando-se por epilepsia mioclónica com ataxia e deterioração cognitiva (...)

Conclusão. A análise destas famílias evidencia a heterogeneidade clínica da DRPLA. Nas formas de expressão precoce a doença é mais severa e manifesta-se predominantemente (...)

b) caso clínico

Nova Mutação na Miopatia de Miyoshi com Vacúolos Luis Negrão¹, Rosário Santos², Argemiro Geraldo¹, Olinda Rebelo¹, Emília Vieira²

1- Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. 2- Unidade de Genética Molecular, Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães, Porto.

e-mail: l.negrao@mail.telepac.pt

Endereço postal: Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Mota Pinto, 3000-075 COIMBRA

Endereço postal pessoal: Rua Xis

Telefone directo: 91-0000000

Introdução. A Miopatia de Miyoshi é uma distrofia muscular autossómica recessiva, causada por um defeito na proteína disferlina e recentemente localizada ao cromossoma 2p12-14 (...)

Caso clínico. Doente do sexo masculino, com 25 anos de idade, o mais velho de dois filhos de um casamento consanguíneo (primos em segundo grau), com início dos sintomas clínicos (...)

Conclusão. A idade de início, o padrão da fraqueza muscular, o valor de creatina cinase, o padrão miopático do electromiograma, em simultâneo com uma história familiar compatível (...)

ENVIO DO RESUMO

Por correio electrónico, como documento anexo, para spn.res@spneurologia.org.

Os autores com dois ou mais trabalhos, devem enviar um e-mail para cada resumo.

Notificação

Os autores serão notificados da recepção, até três dias depois de findo o prazo de envio, por correio azul e/ou correio electrónico. A impressão do e-mail de notificação ou a carta da SPN servirão de prova. Ultrapassados três dias, e na eventual ausência de notificação, os autores devem protestar, vigorosa e imediatamente. Reclamações tardias não serão consideradas.

Não serão aceites resumos impressos ou armazenados em discos amovíveis.

Formalidades

A Direcção da SPN poderá devolver resumos, para correcções formais, antes de os submeter aos peritos avaliadores (por exemplo, os resumos que excedam as 350 palavras).

Revisão

A Direcção da SPN poderá, mediante pareceres de um ou mais revisores, pedir aos autores uma nova redacção do resumo.

Datas-chave

As datas-chave (limite de envio, notificação de recepção, notificação de aceitação, edição dos resumos) estarão disponíveis em <http://www.spneurologia.org>.

A neurologia, como especialidade médica, individualizou-se tardiamente. Os hospitais com neurologistas, em meados do século XX, eram raros. Na década de setenta a neurologia portuguesa ainda partilhava a organização científica com a psiquiatria e a neurocirurgia. Foi já no início dos anos oitenta, que a Classe de Neurologia da Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria, liderada por Orlando Leitão, deu origem à nova Sociedade Portuguesa de Neurologia (ainda assim, uma Secção da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa).

No lustro seguinte os neurologistas portugueses foram praticantes generosos do direito constitucional de livre associação. Desenvolveu-se um ambiente de criatividade produtiva, contrastando com a estrutura monolítica de outras áreas da medicina. Nasceram as secções e os grupos de estudos da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN). No entanto, com o tempo, foram-se soltando os laços e ficando apenas os vínculos protocolares. Mais tarde surgiram mesmo sociedades independentes, dotadas de personalidade jurídica e fiscal. Actualmente as áreas epidemiológicas mais relevantes da neurologia (epilepsia, cefaleias, doenças vasculares cerebrais) estão organizadas autonomamente.

Alguns de nós estivemos na génese e desenvolvimento de várias organizações. Mas, nem todos seremos capazes de enumerar o conjunto de nossas pertenças actuais ou afiançar o estado das quotas. Não é simples contar e caracterizar de modo fiável as organizações médicas portuguesas com alguma ligação à neurologia; serão mais de quinze (*). Em actividade, somos cerca de trezentos neurologistas. Será difícil encontrar uma fragmentação semelhante em outras especialidades da mesma ordem de grandeza, ou mesmo nas de grande dimensão.

Provavelmente fazem-se mais de trinta reuniões clínico-científicas nacionais por ano, mobilizando meios relevantes, não contando as participações de neurologistas em iniciativas de associações de doentes, organizações de solidariedade social e empresas privadas. Possivelmente muito trabalho esgota-se em audiências restritas e homogéneas, sem ressonância fora do grupo. Numa espécie de cultura do efémero, pouco material dessas iniciativas fica disponível para o conjunto da comunidade e para a memória das organizações.

Parece adivinhar-se algum paralelismo entre esta proliferação e o advento de novos tratamentos. Ficaria, desta forma, muito abalado o mito clássico do nihilismo terapêutico dos neurologistas. Mas, numa visão mais pessimista, a SPN iria sendo esvaziada de patologias tratáveis, ficando circunscrita às chamadas doenças órfãs.

A SPN possui, no entanto, um conjunto de características (pluralidade de opiniões e de conhecimentos, massa crítica, tradição de exigência, independência, interesse dos mais jovens) que lhe dão as condições e a responsabilidade de zelar pela robustez da nossa neurologia.

Na preparação deste número da SINAPSE continuamos a aproximação de pessoas e vontades, dando visibilidade a trabalho oculto, alastrando a experiência de revisão *inter pares*, caldeando sempre o rigor específico dos peritos com inteligências críticas mais distanciadas.

Alguns trabalhos agora publicados foram previamente discutidos em reuniões da SPN, e todos sujeitos a revisões rigorosas e cordiais. Publicamos documentos de apoio ao Congresso Nacional de Epileptologia, cuja revisão coordenamos, em colaboração perfeita com a Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. Editamos os resumos da 9ª Reunião Nacional da Sociedade Portuguesa de Neurociências, respeitando os princípios e metodologias de uma organização científica de natureza diferente. A edição dos resumos do Fórum de Neurologia 2005 resultou de um processo de avaliação coordenado directamente pela nova Direcção da SPN. O Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla deu-nos, pela primeira vez, a conhecer o que foi apresentado e discutido no seu seio. Em Novembro, daremos conta da produção anual da Sociedade Portuguesa de Cefaleias.

A SINAPSE foi criada com uma vocação instrumental, pragmática, de apoio às iniciativas da SPN, limitada pela dimensão da nossa comunidade e modesta no consumo de recursos. A noção clara das proporções não nos impede, no entanto, de tentar melhorar. O Conselho Editorial iniciará uma reflexão sobre o futuro, que se prolongará pelos próximos meses. Estamos, naturalmente, abertos a opiniões que possam ajudar-nos a melhorar a revista, a qualificar o trabalho de todos e a promover a unidade e progresso da neurologia portuguesa.

J. Barros

(*) Associação Portuguesa de EEG e Neurofisiologia Clínica; Associação Portuguesa de Miastenia Gravis, Doenças Neuromusculares e Fibromialgia; Associação Portuguesa de Otoneurologia; Associação Portuguesa de Sono; Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências; Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla; Grupo de Estudos de Neurologia do Comportamento; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Secção de Doenças do Movimento; Sociedade Portuguesa de Cefaleias; Sociedade Portuguesa de Neurooncologia; Sociedade Portuguesa de Neuropatologia; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria; Sociedade Portuguesa de Neurossonologia; Sociedade Portuguesa do AVC.

O Dr. Castro Lopes, a Neurologia e as doenças cérebro-vasculares

JM Pereira Monteiro

Professor Auxiliar de Neurologia ICBAS/HGSA-UP. Assistente Graduado de Neurologia do Hospital Geral de Santo António.

Texto baseado em comunicação de "Homenagem a uma Personalidade da Neurologia Portuguesa", Congresso de Neurologia, Granja, Novembro de 2004

José Remísio de Castro Lopes nasceu a 27 de Fevereiro de 1934 em Vila Nova de Foz Coa, onde começou a erguer-se e a dar os primeiros passos (Fig. 1) numa terra de montes e vales, clima agreste e rara beleza, onde se destacam as amendoeiras em flor (Fig. 2) e as pinturas



Figura 1.



Figura 2.

rupestres milenares. Filho de Maria Adelaide Saraiva Remísio de Castro Pereira Lopes e de Júlio de Castro Pereira Lopes, Juiz de Direito, cuja profissão o obrigava a viver de terra em terra, o que fez com que o José tenha iniciado a sua carreira académica na escola primária de Vila Nova de Famalicão e o ensino secundário tenha decorrido no Liceu de Rodrigues de Freitas / D. Manuel II, no Porto. Ingressou na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto tendo concluído o curso no ano de 1958 (Fig. 3) e obtido a licenciatura em Medicina em 21.01.59. Foi desde muito



Figura 3.

cedo atingido pela seta de Cupido veio a contrair matrimónio com a sua apaixonada Maria Salomé Pereira Dias Moreira de Castro Lopes em 29.03.58 conforme bem o documenta a imagem anexa (fig. 4). Cumpriu o Serviço

Militar Obrigatório como médico na Força Aérea Portuguesa de 1959 a 1964 (Fig. 5). Entre 1959 a 1960 frequentou no Hospital Geral de Santo António, no Porto o 1º Internato Geral das Carreiras Médicas criado nesse mesmo ano, e em 25.04.59 fez a sua inscrição na Ordem dos Médicos, durante



Figura 4.



Figura 5.

o 1.º ano de internato como era costume nessa época, sendo detentor da Cédula Profissional N.º 8854/2595.

De 1960 a 1965 obteve a Formação Neurológica no Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, no Porto, serviço fundado na década de 40 por Corino Andrade e que com a colaboração de João Resende se desenvolveu consideravelmente nas décadas seguintes em diversas áreas de conhecimento em ciências neurológicas. Serviço que a partir dos anos 60, fruto da diferenciação dos seus colaboradores, deu origem a outros Serviços ou Unidades hospitalares nomeadamente à Neurocirurgia, Neurorradiologia, Neurofisiologia e Neuropatologia e teve papel decisivo no incremento da Neuroanestesia, Reanimação Respiratória e Centro de Estudos de Paramiloidose. Teve assim oportunidade de trabalhar com diversos de figuras destacadas da Neurologia Portuguesa e de áreas afins como os Drs. Pereira Guedes, Jorge Campos, Castro Alves, António Coimbra, Manuel Canijo, Rocha Melo, Leão Ramos, Paulo Mendo, Luís de Carvalho, Silva Araújo, Armando Pinheiro, Serafim Paranhos, Almeida Pinto, Cândida Maia, Paula Coutinho e Pedro Pinho Costa muitos deles presentes na foto anexa (Fig. 6). Obteve a Especialidade de Neurologia em 1.1.65 passando integrar o quadro do serviço como voluntário em 1.2.65 como era uso nesse tempo tendo sido contratado para o quadro do



serviço em 1.2.66 e em 9.07.69 foi reconhecido Especialista de Neurologia pela Ordem dos Médicos tendo alcançado o grau de Assistente de Neurologia do Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, no Porto em 01.02.71 após prestação de provas públicas muito exigentes.



Figura 6.

Entretanto, foi constituindo uma numerosa prole e em 1970 já com os seus 6 filhos rumou a Paris com toda a família (Fig. 7) para efectuar um estágio no Serviço de Neurologia do Prof. Jean Claude Gautier, no Hospital da La Pitier-Salpetrière, em Paris (Fig. 8) onde nasceu o seu interesse pela patologia cerebro-vascular e que jamais abandonou.



Figura 7.



Figura 8.

Como neurologista do quadro teve um papel importante na formação neurológica pós-graduada do Serviço de Neurologia nomeadamente em patologia cerebro-vascular e sobretudo dos internos que estiveram mais directamente sob a sua tutela como Bastos Lima e Pereira Monteiro (Fig. 9). Em 01.03.77 obteve o grau de Chefe de Clínica de Neurologia do Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo

António. Após a reforma de Corino Andrade e de João Resende assumiu interinamente a Direcção do Serviço em 1977, embora oficialmente só a partir de 6.6.78. De 1977 a 2001, o Serviço de Neurologia, sob a sua direcção assumiu uma política de marcada diferenciação dentro da própria Neurologia clínica, culminando na melhoria da qualidade na assistência e no incremento da investigação, traduzida em diversos doutoramentos (Paula Coutinho, Luís Monteiro, Pereira Monteiro, Lopes Lima e Bastos Lima). Criou e desenvolveu o Núcleo de Estudo de Doenças Cérebro-Vasculares com a valiosa colaboração de Manuel Correia, Carlos Correia e Gabriela Lopes (Fig. 10).



Figura 9.



Figura 10.

O Serviço formou mais de cinquenta neurologistas que garantem hoje a prática da neurologia, neurofisiologia ou neuropatologia em diversos hospitais do país, sendo dez directores de Serviço ou de Departamento. Além disso, participou activamente na formação de internos (de Neurologia ou outras especialidades) de diversos hospitais.

Desde os anos 80 mantém o ensino Universitário de Medicina, tendo dado formação em Neurologia a mais de vinte cursos do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

Na sua carreira profissional destacam-se as seguintes actividades: Presidente da Direcção do Colégio de Neurologia da Ordem dos Médicos (1981-1986); Director Clínico do Hospital Geral de Santo António (1982-1988); Assessor do Presidente da Comissão Inter-Hospitalar do Porto (1985-1987); Presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia (1988-1989); Presidente da Direcção do Grupo de Estudos das Doenças Cerebro-vasculares da Sociedade Portuguesa de Neurologia (1995-1998); Professor Catedrático de Neurologia convidado (ICBAS-HGSA,

Universidade do Porto) (1997-2001) e os seguintes cargos científicos: Membro do European Stroke Database e do European Stroke Council, do Conselho Editorial da Revista Portuguesa de Neurologia, Conselho Científico da Revista Portuguesa de Geriatria, Comité Editorial da Revista de Neurologia e Conselho Científico Nacional da Revista "Arquivos de Medicina".

Deu um importante contributo para a educação médica contínua directamente ou através dos médicos do Serviço que têm assumido múltiplos cargos e funções, nacionais e internacionais ligadas à formação médica contínua. Esta realidade estará bem traduzida no facto de três dos últimos cinco Presidentes da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN) serem neurologistas do nosso quadro.

Alguns neurologistas do Serviço promoveram a fundação e/ou pertenceram à Direcção de diversas Associações Médicas como a Sociedade Portuguesa de Neurologia, Secção de Doenças do Movimento da SPN, Sociedade Portuguesa de Cefaleias, Sociedade Portuguesa de Neuropatologia, Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da SPN, Grupo de Estudos de Doenças Cérebro-vasculares da SPN, Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, além de participação no Colégio de Neurologia da Ordem dos Médicos, Federação Mundial de Neurologia, Direcção das Sociedades Europeias de Neurologia, Direcção da Federação Europeia de Cefaleias, representações em painéis de diferentes competências da Neurologia Europeia.

Também promoveu a investigação científica que no Serviço de Neurologia do HGSA foi sempre encarada como uma obrigação natural, e muito ligada à prática clínica. Embora possa ser traduzida por múltiplos indicadores, as teses de doutoramento terão provavelmente uma expressão significativa. Na última década doutoraram-se cinco dos dez médicos do quadro, um é aluno definitivo de doutoramento e outro prepara a sua candidatura. Em termos de apresentações científicas em reuniões nacionais e internacionais, o Serviço manteve uma posição destacada.

As principais áreas de investigação desenvolvidas foram as seguintes: epidemiologia clínica (ataxias hereditárias, neuro-cisticercose, cefaleias, epilepsia, parkinsonismo juvenil, doenças vasculares cerebrais); epidemiologia genética (enxaqueca, ataxias hereditárias, parkinsonismo juvenil); farmacologia clínica (ensaios terapêuticos em diversas áreas particularmente em doenças cérebro-vasculares onde participou em 23 ensaios clínicos); investigação básica (miastenia gravis) e educação e prática de Neurologia.

Desempenhou múltiplas funções de direcção, nomeadamente: Membro de honra eleito da Sociedade

Francesa de Neurologia; Director do Núcleo de Estudos das Doenças Cérebro-vasculares (NEDCV) do Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António (HGSA); Presidente da Direcção da Associação de Apoio ao NEDCV do Serviço de Neurologia do HGSA; Vice-presidente da Direcção do Grupo de Estudos das Doenças Cérebro-vasculares da SPN; Chefe de uma Equipa de Urgência do HGSA.

Participou na organização de numerosos eventos científicos em que se salientaram as Jornadas de Prevenção e Tratamento das Doenças Cérebro-vasculares, em 1981, no Porto e desempenhou diversas funções de organização com destaque para as seguintes: Membro eleito da Comissão Restrita para a Revisão Curricular do ciclo clínico da licenciatura em Medicina ICBAS-HGSA e foi o organizador do Primeiro Curso de Gestão para Médicos.

Terminou a sua carreira profissional no topo da hierarquia hospitalar como Director do Departamento de Doenças Neurológicas e Órgãos dos Sentidos do Hospital Geral de Santo António deixando em 08.05.2001 como seus sucessores os Prof. Doutores António Martins da Silva, na Direcção do Departamento e António Fernando Bastos Lima, na Direcção do Serviço de Neurologia (Fig. 11)



Figura 11.



Figura 12.

podendo agora desfrutar mais serenamente do convívio com a sua esposa e os seus 6 filhos e 7 netos. (Fig. 12). ■

Correspondência:

Prof. Doutor Pereira Monteiro
Serviço de Neurologia
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO
e-mail: pereiramonteiro.neuro@hgsa.min-saude.pt



Terapêutica Antígeno-Específica com Vacinação de ADN em Modelos Experimentais de Esclerose Múltipla: Mecanismos e Aplicações

Antigen-Specific Therapy with DNA Vaccines in Experimental Models of Multiple Sclerosis: Mechanisms and Applications

Paulo Fontoura^{1,2,3,4}, Hideki Garren⁵, Peggy P. Ho¹, Pedro J. Ruiz¹, William H. Robinson⁶, Lawrence Steinman¹

1- Departamento de Neurologia e Ciências Neurológicas, Universidade de Stanford, California, EUA. 2- Departamento de Imunologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Portugal. 3- Laboratório de Inflamação, Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal. 4- Serviço de Neurologia, Hospital de São Bernardo, Setúbal, Portugal. 5- Bayhill Therapeutics, Palo Alto, California, EUA. 6- Departamento de Imunologia e Reumatologia, e Centro de Imunologia Clínica, Universidade de Stanford, California, EUA.

Recepção do trabalho: 31 de Dezembro de 2004 | Aceitação definitiva: 18 de Abril de 2005

Resumo

A vacinação com ADN é uma tecnologia emergente baseada na administração de um constructo de ADN codificando uma proteína do próprio (*self*), que é posteriormente traduzido em proteína e apresentado por células apresentadoras de antígeno profissionais no contexto de moléculas de complexo major de histocompatibilidade (MHC), de forma a induzir uma resposta imune. Por esta via, consegue-se modificar a resposta imune contra autoantígenos, levando à geração de mecanismos de controle e regulação, e à supressão da autorreactividade patogénica. A vacinação com ADN tem mostrado utilidade na prevenção e tratamento de doenças autoimunes como a Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE), o modelo experimental da Esclerose Múltipla (EM). Pretendemos neste trabalho apresentar um resumo dos nossos resultados clínicos e laboratoriais da vacinação com ADN na prevenção e tratamento da EAE, discutir a sua eficácia e esclarecer o seu mecanismo de acção bem como potenciais aplicações clínicas em doenças humanas. No conjunto dos nossos trabalhos, a vacinação com ADN codificador de proteínas de mielina induz tolerância contra antígenos de mielina e demonstrou eficácia clínica na prevenção, e também no tratamento dos modelos animais de EAE crónica com e sem surtos. Os principais mecanismos de acção desta terapia parecem ser a indução de anergia em linfócitos naive quando utilizada isoladamente, ou a geração de linhas celulares Th2 quando utilizada conjuntamente com vacinas codificadoras de citocinas Th2 como a IL-4. A redução da diversificação de epítomos da resposta B é provavelmente o mecanismo responsável pela diminuição do número de surtos clínicos, o que reforça a importância deste braço da resposta imune na imunopatogénese das doenças desmielinizantes do SNC. A co-utilização de oligonucleótidos imunomoduladores com vacinas de ADN reforça a sua eficácia clínica e reduz os potenciais efeitos secundários associados à sua utilização a longo termo. Dada a facilidade de construção, modificação e produção, a possibilidade de personalização da terapêutica e a aparente ausência de efeitos secundários importantes, a vacinação com ADN deve ser considerada uma modalidade terapêutica com potencial no tratamento das doenças desmielinizantes como a EM.

Palavras chave: vacinas de ADN, EAE, diversificação de epítomos, *myelin* proteome arrays, oligonucleótidos imunomoduladores, terapêuticas antígeno-específicas.

Introduction

DNA vaccination is an emerging technology based on the administration of a plasmid DNA construct encoding a self-protein, which is then translated and its product presented by professional antigen-presenting cells in the context of major histocompatibility complex (MHC) molecules, thereby inducing an immune response. By this process, the immune response against autoantigens can be modified, and regulatory control mechanisms can be generated, leading to the suppression of pathogenic autorreactivity. DNA vaccination has shown efficacy in the prevention and treatment of autoimmune diseases such as Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE), the animal model for the human disease Multiple Sclerosis (MS). In this work we propose to summarize our clinical and laboratorial results from several DNA vaccination experiments in the prevention and treatment of EAE, to clarify its mechanism of action, and to discuss the efficacy of this mode of therapy and potential clinical applications in human disease. Based on our results, DNA vaccination was shown to induce tolerance against myelin antigens and demonstrated clinical efficacy in the prevention and also in the treatment of chronic relapsing and non-relapsing models of EAE. The main mechanisms of action appear to be the induction of anergy in naïve lymphocytes, when used in isolation, or the generation of beneficial Th2 cell lines when used in conjunction with a vaccine encoding a Th2 cytokine such as IL-4. A decrease in epitope spreading of the B cell response appears to be correlated with the reduction of clinical relapses, emphasizing the relevance of this arm of the immune response in the immunopathogenesis of CNS demyelinating diseases. The addition of immunomodulatory oligonucleotides reinforces clinical efficacy of DNA vaccination and reduces the potential side effects associated with the long-term use these vaccines. Given the ease of construction, modification and production, the possibility for treatment personalization and the apparent absence of relevant side effects, DNA vaccination should be considered a therapeutic option with potential interest for the treatment of demyelinating diseases such as MS.

Key-words: DNA vaccines, EAE, epitope spreading, myelin proteome arrays, immunomodulatory oligonucleotides, antigen-specific therapies.



Introdução - o ADN como molécula imunogénica

A potencialidade de utilizar ADN purificado como agente terapêutico foi demonstrada há cerca de 15 anos, num trabalho pioneiro publicado na revista *Science* (1). Os autores deste artigo provaram, num elegante conjunto de experiências, que era possível transferir plasmídeos bacterianos directamente para células musculares por simples injeção, e que o gene codificado nessa sequência de ADN era depois transcrito e expresso de forma constitutiva até 2 meses após uma única injeção. Inicialmente vista como uma forma conveniente de fazer terapia de substituição génica (*gene therapy*) sem os problemas técnicos associados a outros modos de transferência de material genético – como a utilização de vectores virais ou a transfeção química –, a demonstração de que era possível gerar uma resposta imune contra os produtos codificados no plasmídeo, e que os produtos transcritos eram apresentados no contexto de moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC), levou rapidamente ao conceito de utilizar plasmídeos "nús" (i.e. purificados, sem estarem incluídos em qualquer agente transportador, como um vírus ou uma bactéria) como vacinas. À natureza contra-intuitiva desta descoberta, dada a existência de numerosas enzimas capazes de degradar ácidos nucleicos livres, juntou-se a constatação de que o ADN era uma substância imunologicamente reactiva, capaz de gerar, só por si, fortes reacções imunes, sobretudo à custa da activação do sistema imune inato (2). De facto, o ADN bacteriano pertence ao grupo dos *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP), um conjunto de padrões moleculares pertencentes a agentes microbianos que actuam como sinais de alarme para o Sistema Imune, através dos receptores *Toll-like* (TLR) (3). As sequências CpG não-metiladas (Citosina-fosfato-Guanina, precedida de duas purinas e seguida de duas pirimidinas), presentes na cadeia de ADN, são capazes de activar células apresentadoras de antígeno (APC – e.g. células dendríticas, monócitos e macrófagos), e linfócitos T e B através do receptor TLR9 (2,3,4,5). Estas sequências são cerca de 80 vezes mais abundantes no ADN bacteriano e viral, estando normalmente metiladas no ADN de mamífero (2). No seu conjunto, estas duas descobertas significaram que não só era possível gerar uma resposta imune contra um antígeno codificado numa molécula de ADN, como esta mesma molécula fornecia os adjuvantes necessários para potenciar a dita resposta.

Vacinas de ADN - construção, produção, mecanismos de acção e aplicações

As vantagens, imediatamente aparentes, da utilização de vacinas de ADN em comparação com vacinas convencionais

são as da 1) facilidade de elaboração de vacinas contra qualquer agente conhecido desde que a sequência do seu material genético seja conhecida, dada a divulgação das técnicas necessárias à sua construção e purificação 2) capacidade de manipular vacinas para incluir vários antígenos no mesmo constructo, inclusivé de diferentes agentes microbianos 3) capacidade de gerar uma boa resposta de imunidade celular, ao contrário de vacinas convencionais que geram sobretudo anticorpos 4) possibilidade de co-vacinar com outros genes imunomoduladores (citoquinas, moléculas co-estimuladoras) de forma a modificar a resposta imune gerada (6,7,8). Mais ainda, enquanto que as propriedades imunogénicas de antígenos proteicos, que dependem da sua estrutura tridimensional, podem ser alteradas no processo convencional de produção de vacinas, na vacinação com ADN a estrutura tridimensional e, conseqüentemente a imunogenicidade do antígeno-alvo serão determinadas apenas pelo processo de transcrição da sequência de ADN, dependentes dos mecanismos normais de síntese proteica.

As necessidades básicas para a construção de uma vacina de ADN são a clonagem e inclusão da sequência de interesse (codificando o antígeno pretendido) num vector de expressão. Os vectores de expressão normalmente utilizados são plasmídeos bacterianos desenhados para otimizar a expressão do seu produto em células de mamífero (Figura 1A). Habitualmente, os vectores incluem

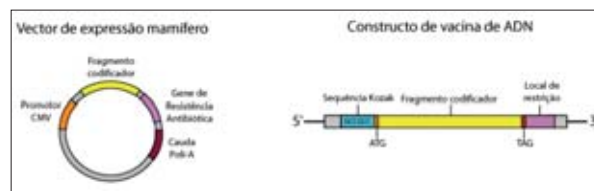


Figura 1A. Esquema geral de uma vacina de ADN.

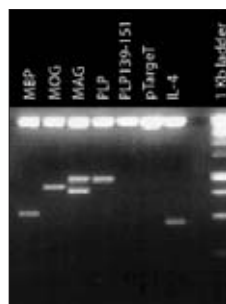


Figura 1B. Confirmação da presença do constructo codificador por ensaio de digestão com a enzima de restrição *EcoRI*. Vacinas de ADN contendo constructos de mielina (MBP, MOG, MAG, PLP, PLP139-151, IL-4) ou plasmídeo vazio (pTarget) foram sujeitas a digestão com *EcoRI*, e os produtos analisados por electroforese em gel de agarose (2%). Como se pode observar, para cada vacina surge uma banda cuja migração se relaciona com o tamanho (MOG>MBP>MAG) e com o número de locais de restrição (2 para MAG, 1 para todos os outros). O constructo PLP139-151 é demasiado pequeno para ser observado neste gel.

um promotor de expressão em mamífero (e.g. CMV, SV40), um gene de resistência antibiótica para fins de selecção *in vitro*, e uma cauda poli-A destinada a estabilizar o RNA mensageiro traduzido a partir do fragmento codificador. Este fragmento, por sua vez, está normalmente flanqueado na sua extremidade 5', por uma sequência de iniciação de



transcrição (sequência de consenso Kozak), possui um codão de iniciação e um de terminação de transcrição, e são incluídos locais para digestão por enzimas de restrição, por forma a facilitar a clonagem e sequenciação do constructo (figura 1B). A própria sequência do vector de expressão inclui um número variável (dependente do tipo de vector) de sequências CpG, o que determina em parte a sua imunogenicidade.

A produção em massa e purificação de vacinas de ADN implica apenas a capacidade de manipular técnicas básicas de biologia molecular, como sejam a clonagem da sequência de interesse por reacção de polimerização em cadeia (PCR) e sua ligação ao vector de expressão escolhido, transfecção de linhas bacterianas apropriadas (normalmente estirpes de *E. coli* termosensíveis), e crescimento em massa por cultura em meio enriquecido, após o qual a extracção é feita por lise bacteriana e purificação química do ADN plasmídeo (Figura 2). Habitualmente, são tomadas precauções para eliminar

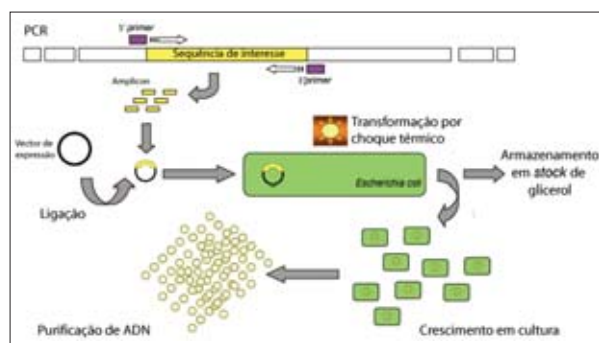


Figura 2. Produção e purificação de vacinas de ADN.

contaminantes bacterianos, como sejam a endotoxina, capazes de eles próprios gerarem reacções imunes. Todo o processo pode ser automatizado por forma a garantir rendimentos elevados, embora possa também ser feita a produção em pequena escala, o que facilita o trabalho experimental de teste. A modificação de uma vacina, para incluir uma sequência diferente, ou para modificar a existente, implica apenas a fase inicial de clonagem, sendo o restante método idêntico, independentemente do antígeno-alvo.

Uma vez administrada, a vacina de ADN gera uma reacção imune por apresentação do antígeno que codifica no contexto de moléculas de MHC. Consideram-se três mecanismos principais de apresentação de antígeno a partir de uma vacina de ADN: 1) apresentação por células somáticas; 2) apresentação por APC profissionais; 3) *cross-priming* (7-9). Na primeira destas modalidades, e no caso da administração intramuscular de vacina, seria a própria célula muscular a processar o antígeno e apresentá-lo a um linfócito T. Este mecanismo poderia explicar a geração de uma resposta citotóxica no contexto de MHC-I,

mas dado que poucas células têm capacidade de apresentar moléculas em MHC-II com os co-estímulos apropriados, dificilmente explicaria a geração de uma resposta *Thelper* ou a produção de anticorpos. Como tal, ou por transfecção directa de APC profissionais, ou por *cross-priming* destas células, processo no qual o antígeno é sintetizado em células somáticas e depois transferido para APC, as principais responsáveis pela geração de uma reacção imune eficaz são provavelmente células dendríticas, pertencentes ao sistema imune inato (7-10) (Figura 3).

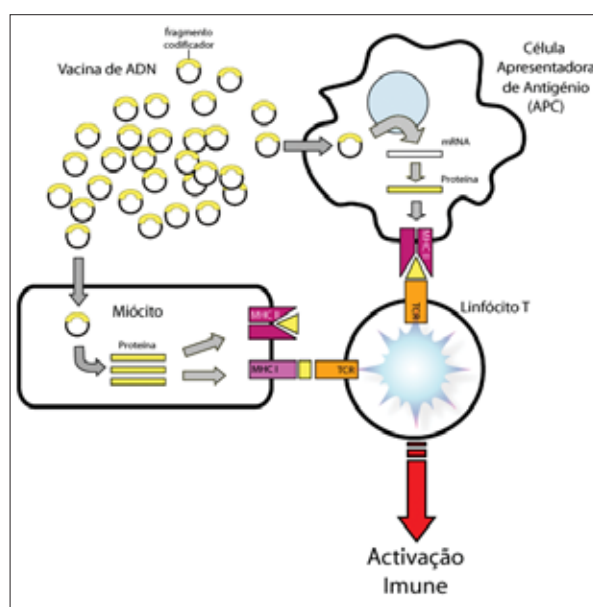


Figura 3. Mecanismos de geração da resposta imune após vacinação com ADN.

As vias de administração são variadas, mas existem fundamentalmente duas formas principais: injeção manual (intramuscular, intradérmica, subcutânea, intralinfática, etc.) ou injeção por *gene gun* (11). A forma mais comumente utilizada é a injeção da vacina em músculo em regeneração, o que melhora a sua eficácia; induz-se regeneração muscular através de injeção prévia do músculo pretendido com cardiotoxina, ou com anestésicos locais como a bupivacaína. Outras modalidades de administração, como sejam a intradérmica, têm sido estudadas sobretudo na tentativa de obter respostas de anticorpos mais potentes. A *gene gun* consiste num aparelho que dispara partículas microscópicas de ouro coloidal às quais estão quimicamente agregadas as moléculas de ADN. As vantagens desta abordagem são a necessidade de quantidades 100 a 1000 vezes menores de ADN para obter o mesmo efeito biológico, e a possível geração de respostas mais *Thelper2*, uma vez que os projecteis não atravessam a derme. Após vacinação com ADN, conseguem-se habitualmente respostas imunes diversificadas, com



geração de respostas T e B imediatas e estabelecimento de memória imunológica (10).

Estratégias de vacinação com ADN têm sido aplicadas em diversos contextos clínicos, na tentativa de induzir imunidade protectora contra agentes microbianos e na imunoterapia de alguns tipos de cancro, como sejam linfomas e adenocarcinomas (10-12). Vários agentes bacterianos, virais e parasitários foram já alvos de vacinação com ADN, incluindo ensaios humanos de vacinas contra o vírus da imunodeficiência humana VIH (13), hepatite B (14), malária (15) e tuberculose (16, 17). Os resultados preliminares destes ensaios revelaram que a vacinação isolada com ADN é pouco imunogénica, induzindo pouca protecção contra agentes infecciosos; tal constatação tem levado a estratégias de combinação, denominadas de *prime-boost*, com vectores virais recombinantes, com consequente aumento da eficácia (18-20).

A segurança da vacinação com ADN foi desde cedo considerada um tema importante, dados os antecedentes de efeitos adversos inesperados, e que levaram à interrupção nos poucos ensaios experimentais de terapia génica realizados. Existem, como tal, regras bem definidas para o desenvolvimento desta tecnologia para aplicação em humanos (21). Os perigos potenciais da utilização desta tecnologia são sobretudo de 1) integração do ADN administrado no ADN celular, com consequente mutagenicidade, 2) indução de tolerância levando à falha dos mecanismos normais de controle de infecções e 3) geração de autoimunidade, pela criação de anticorpos anti-ADN de dupla cadeia (22). Os resultados até agora obtidos de ensaios experimentais em modelos animais e de todos os ensaios clínicos humanos realizados, demonstraram que a vacinação com ADN é segura, e não parece induzir nenhum efeito adverso observável. A integração do ADN da vacina no genoma celular, a ocorrer, é ordens de magnitude mais rara que a taxa de mutação espontânea do mesmo (23), e repetidos ensaios têm demonstrado que as vacinas com ADN não induzem nem aceleram o desenvolvimento de autoimunidade (24).

Vacinação com ADN em doenças autoimunes - terapêuticas antígeno-específicas

Paradoxalmente, a utilização de vacinas de ADN em doenças autoimunes é potencialmente capaz de modificar de forma benéfica o curso clínico da doença, e de alterar o perfil da resposta imunitária. Nestes casos, administram-se vacinas codificando quer proteínas do próprio (*self*), quer outros componentes do sistema imune, como sejam citocinas e quimioquinas (25). As estratégias de indução de tolerância em doenças autoimunes e alérgicas, utilizando

baixas doses de autoantígenos, são bem conhecidas do ponto de vista experimental, e utilizadas na clínica pelo menos para as segundas. Teoricamente, a administração continuada de baixas doses de um antígeno, sem adjuvantes apropriados, leva à anergiação da população de linfócitos autorreactivos, e consequentemente à melhoria da condição clínica. Deste ponto de vista, a vacina de ADN é uma forma simples de administrar antígenos do *self* sem recorrer aos métodos morosos de purificação de proteínas e péptidos, e consiste noutra forma de terapêutica antígeno-específica, tal como os ligandos peptídeos alterados. Por outro lado, as vacinas de ADN podem também ser utilizadas como forma de terapia génica local, induzindo a produção pelas células somáticas de moléculas imunomoduladoras, como citocinas, com efeitos regulatórios parácrinos (26).

A eficácia da vacinação com ADN foi já demonstrada em vários modelos animais de doença autoimune (25), como sejam a diabetes em ratinhos NOD – modelo de diabetes melitus insulino-dependente – (27-29), artrite adjuvante – o modelo de artrite reumatóide – (30-33), neuropatia autoimune experimental – modelo de Síndrome de Guillain-Barré – (34), e na encefalomielite autoimune experimental (EAE), o modelo animal de Esclerose Múltipla. Nestes vários modelos, as estratégias de vacinação têm variado: administração do autoantígeno responsável, como por exemplo a cadeia beta da insulina ou a molécula GAD65 ligada à porção Fc da IgG no caso da diabetes (27,28) ou a proteína de choque térmico hsp60 na artrite adjuvante (31); quebra de tolerância contra quimioquinas C-C (30) ou TNF- α (33), com a produção de anticorpos neutralizantes contra estas moléculas; por último, a administração de sequências "vazias" de plasmídeo, ou mesmo somente oligonucleótidos CpG foram utilizados para modular a resposta imune de forma inespecífica no modelo de diabetes (29). No seu conjunto, estes autores demonstraram a capacidade da vacinação com ADN influir de forma benéfica em doenças autoimunes. Os mecanismos deste efeito são atribuíveis, por um lado, à modulação da resposta imune antígeno-específica, em que a sequência codificada na vacina é a correspondente ao autoantígeno implicável na patogénese da doença; noutra tipo de experiências o alvo da vacinação foi a indução de efeitos não-antígeno específicos, como sejam o bloquear da acção de quimioquinas, ou mesmo apenas a modificação da actividade do sistema imune inato através dos efeitos moduladores dos motivos CpG.

No que diz respeito à EAE, a eficácia da vacinação com ADN foi demonstrada por vários autores (tabela 1) (35-49), utilizando diferentes modelos de doença, em ratos e ratinhos, incluindo formas agudas, e formas crónicas com e



Tabela I. Experiências de vacinação com ADN na Encefalomielite Autoimune Experimental

Animal	Forma clínica	Estratégia	Vacina DNA	Resultado	Referência
Ratinho PL/J	Crónica	Prevenção	TCR V β 8.2	Melhoria	Waisman et al 1996 ³⁵
Rato Lewis	Aguda	Prevenção	MIP1 α MCP-1 MIP1 β RANTES	Melhoria Agravamento Sem efeito	Youssef et al 1998 ³⁷
Rato Lewis	Aguda	Prevenção	MBP68-85	Melhoria	Lobell et al 1998 ³⁶
Ratos Lewis	Aguda	Prevenção	Vector vazio	Melhoria	Boccaccio et al 1999 ³⁹
Ratinho SJL/J	Crónica com surtos	Prevenção	PLP139-151	Melhoria	Ruiz et al 1999 ³⁸
Rato Lewis	Aguda	Prevenção	MBP68-85 com vector alterado	Melhoria	Lobell et al 1999 ⁴⁰
Ratinho SJL/J	Crónica com surtos	Prevenção	MOG	Agravamento	Bourquin et al 2000 ⁴³
Rato Lewis	Aguda	Prevenção	Ligando Fas	Melhoria	Wildbaum et al 2000 ⁴²
Ratinho SJL/J	Crónica com surtos	Prevenção	PLP	Melhoria +/- Agravamento	Selmaj et al 2000 ⁴¹
Ratinho SJL/J Ratinho C57BL/6	Crónica com e sem surtos	Prevenção Tratamento	PLP139-151 + IL-4 MOG + IL-4	Melhoria	Garren et al 2001 ⁴⁵
Ratinho SJL/J	Crónica com surtos	Prevenção	IP-10	Melhoria	Wildbaum et al 2002 ⁴⁶
Ratos Lewis congenicos LEW.IAV1	Aguda	Prevenção	MOG91-108	Melhoria	Lobell et al 2003 ⁴⁷
Ratinhos SJL/J	Crónica com surtos	Prevenção Tratamento	Oligonucleótido GpG	Melhoria	Ho et al 2003 ⁴⁸
Ratinhos SJL/J	Crónica com surtos	Tratamento	PLP, MOG, MBP, MAG + IL-4	Melhoria taxa surtos	Robinson et al 2003 ⁴⁹
Ratinhos SJL/J Ratinhos C57BL/6	Crónica com e sem surtos	Tratamento	PLP, MOG, MBP, MAG + IL-4 + GpG	Melhoria	Ho, Fontoura et al ^{66,67}

sem surtos. De uma forma geral, podem agrupar-se as experiências em vacinação antígeno-específica e outros tipos, tal como para os modelos anteriores. Do ponto de vista da eficácia, a vacinação com ADN é quase unanimemente eficaz na prevenção da EAE (i.e. quando a vacinação com ADN precede a indução da doença), com duas excepções (41, 43): em ambos os casos, os protocolos de indução de doença, e os esquemas de vacinação, diferiram dos habitualmente utilizados, pelo que a comparação com os restantes resultados se torna difícil. Naturalmente que as excepções ilustram um dos pontos fundamentais no que diz respeito à imunomodulação com qualquer tipo de agente i.e. que as regras de regulação da resposta imune são ainda em grande parte desconhecidas, e que é difícil prever o resultado biológico de uma terapia com múltiplas potenciais acções no sistema imune, sobretudo num modelo experimental artificialmente induzido, no qual outros variados factores condicionam a imunopatogénese. Como se pode igualmente constatar, a maioria das experiências foram de prevenção da EAE, e só recentemente trabalhos do nosso grupo, que passarei a descrever mais em pormenor, abordaram a questão do tratamento das formas crónicas com surtos após o aparecimento da doença, ou seja, as formas clinicamente mais semelhantes à Esclerose Múltipla.

Vacinação com ADN codificador de proteínas de mielina na prevenção e tratamento da EAE

No nosso trabalho inicial de administração de vacinas de ADN antígeno-específicas, foi utilizada uma vacina

codificadora de PLP139-151, a sequência antigénica imunodominante para a estirpe de ratinho SJL/J (38). Neste grupo de experiências, foi possível demonstrar uma redução na severidade da doença induzida após vacinação com ADN intramuscular, concomitantemente com uma redução na capacidade de produção de citocinas tipo *Thelper1* e de proliferação de linhas celulares T isoladas dos animais vacinados. Igualmente, a incubação de esplenócitos (no seu papel de APC) com a vacina de ADN reduziu a expressão de moléculas co-estimuladoras tais como a CD80 (B7.1) e CD86 (B7.2). No seu conjunto, estes resultados indicam que a pré-vacinação com ADN induz um estado de anergia funcional dos linfócitos T, atribuível possivelmente à ausência de co-estimulação adequada – denominada, por isso, de vacinação supressora (figura 4).

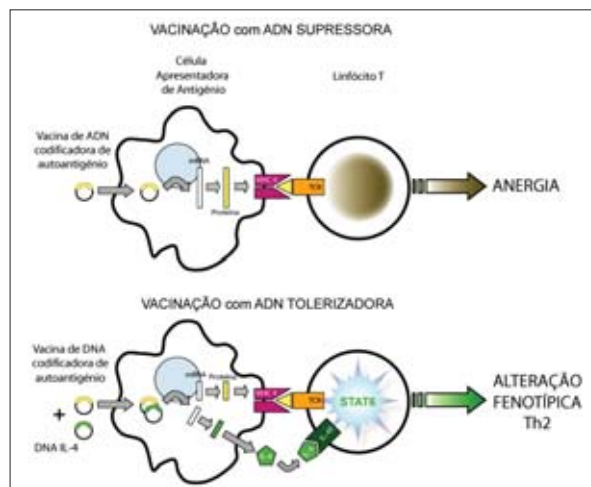


Figura 4. Mecanismos de acção da vacinação com ADN supressora e tolerizadora.



Numa fase seguinte, foram iniciadas tentativas de tratamento de EAE já estabelecida, bem como de co-vacinação com vários constructos codificando citocinas *Thelper2*, cujo papel benéfico na EAE tivesse sido amplamente demonstrado. De entre as vacinas tentadas – IL-4, IL-10, IL-13 – apenas a vacina de IL-4 demonstrou potencial em ensaios piloto, enquanto que as restantes não se revelaram eficazes (Ruiz PJ e Ho PP, dados não publicados), de acordo com o papel central desta molécula na regulação da EAE (50). Num conjunto de experiências *in vitro* e *in vivo*, foi-nos possível demonstrar que a vacina codificadora de IL-4 era traduzida em IL-4 funcional, com capacidade de ser secretada pela APC tradutora e de estimular o linfócito-alvo para se diferenciar para um fenótipo Th2, como se evidenciou pela activação da proteína STAT6 (45, 51). De igual forma, somente a vacina contendo o segmento secretório da IL-4 (capaz de gerar uma proteína secretada, por oposição a apresentada em MHC) demonstrou eficácia clínica na prevenção da EAE crónica com surtos (estirpe de ratinho SJL/J induzida com o péptido PLP139-151), quando co-administrada com a vacina codificando PLP139-151. Esta estratégia de co-vacinação com as sequências de ADN para PLP139-151 e IL-4 resultou na manutenção da capacidade proliferativa dos linfócitos T (ao contrário das experiências anteriores, que induziram anergia), mas levou à sua diferenciação para um fenótipo *Thelper2*; estes mesmos linfócitos, quando transferidos para recipientes a quem tinha sido induzida EAE foram capazes de prevenir o aparecimento de doença (45, 51). Por último, no modelo de EAE crónico sem surtos (estirpe de ratinho C57BL/6 induzida com o péptido MOG35-55), a co-administração de vacinas MOG e IL-4 foi capaz de tratar a EAE estabelecida, levando à recuperação dos animais tratados (redução de incidência de 81 para 38%, pontuação na escala EAE média 1.8 ± 0.2 , $p < 0.002$ em comparação com IL-4 e < 0.0062 em relação com MOG) (45,51).

Em comparação com o até então estabelecido, estes dados propuseram que 1) a administração de vacinas codificadoras de citocinas Th2 poderia actuar como forma de terapia génica local, levando à produção de pequenas quantidades de moléculas com capacidade de actuar de forma parácrina na sinapse imunológica entre APC e linfócito T, condicionando a sua diferenciação; 2) a co-vacinação com genes de mielina e citocinas Th2 não induz anergia, mantendo a capacidade proliferativa e induzindo a diferenciação Th2; 3) o tratamento de formas estabelecidas de EAE é possível com estratégias de co-vacinação, provavelmente pela geração de linhas celulares Th2 *in vivo*, capazes de exercer efeitos protectores e regular a acção das linhas celulares Th1 patogénicas – denominada, como tal, de vacinação tolerizadora (figura 4).

Um dos problemas relacionados com a utilização de terapêuticas antígeno-específicas é a diversificação da resposta imune para outros antígenos que não estejam abrangidos pela terapêutica administrada. Na EAE, a diversificação de epítomos é um fenómeno bem estudado, e foi possível demonstrar em diversos modelos o aparecimento de reactividade T contra novos epítomos dentro da mesma molécula (diversificação intramolecular) e para novas moléculas de mielina (diversificação intermolecular) (52-54). Experiências por nós realizadas mostraram, de facto, que a utilização de constructos contendo minigenes (PLP139-151, MOG35-55) era menos eficaz na prevenção da EAE do que constructos codificando a molécula de mielina inteira (55).

A existência deste fenómeno de alastramento da autoimunidade ao nível não apenas da resposta linfocitária T, mas também da resposta B (produção de anticorpos), foi por nós demonstrada recentemente, através da utilização de métodos de análise *multiplex* automatizados – *myelin proteome arrays* – para a detecção de autoanticorpos (49). A tecnologia necessária foi desenvolvida com base nos *spotted arrays* de Brown e Botstein, e consiste na aplicação de quantidades microscópicas de antígeno peptídico em lâminas de vidro cobertas de poli-L lisina através de um *robot* controlado por computador. Dessa forma, consegue-se colocar com precisão várias dezenas de antígenos diferentes na mesma lâmina, sendo possível detectar a presença de múltiplos anticorpos diferentes, na mesma amostra, por métodos de imunofluorescência (56-58). Os nossos resultados mostram que em modelos de EAE crónica com surtos (induzida com homogeneizado de medula espinhal e os péptidos MBP85-99 e PLP139-151 em ratinhos SJL/J), há uma progressiva diversificação de epítomos da resposta B, a partir do antígeno original para múltiplas outras proteínas e péptidos de mielina, e que a dimensão deste alastramento se correlaciona com a taxa de surtos (49) – ou seja, que na EAE crónica a ocorrência de novos surtos parece estar relacionada com o progressivo aparecimento de anticorpos contra outros antígenos de mielina. O papel patogénico dos anticorpos anti-mielina na EAE e EM tem assumido recentemente uma nova importância, com a caracterização de subtipos neuropatológicos com lesões devidas à deposição de imunoglobulina e complemento (59), a implicação directa de anticorpos anti-MOG na imunopatogénese da doença (60) e o papel prognóstico que a presença de anticorpos anti-MOG e anti-MBP tem na passagem de surto clínico isolado a formas definitivas de EM (61).

Como tal, na tentativa de evitar a diversificação de epítomos, resolvemos adoptar uma estratégia de vacinação multigénica, utilizando conjuntamente vacinas codificando



todos os antígenos major da mielina – MBP, MAG, MOG, PLP – e adicionando a este *cocktail* a vacina IL-4. Uma estratégia de vacinação multigénica teria também, teoricamente, vantagens em situações nas quais o(s) antígeno(s) imunodominante(s) não fossem conhecidos, e se pretendesse uma imunomodulação dirigida a vários alvos candidatos. Num modelo de EAE crónica com surtos, induzida em ratinhos SJL/J, comparámos a administração de vacinas ADN com o minigene PLP139-151 e IL-4, com a administração de vacina *cocktail* (MBP, MOG, MAG, PLP) com e sem IL-4. Os resultados demonstraram uma redução marcada da taxa de surtos nos ratinhos vacinados com cocktail e IL-4 em comparação com a administração de excipiente (2.6 para 0.9, $p < 0.001$), mas igualmente em relação à vacinação com minigene (2.1 para 0.9, $p < 0.0064$) e com cocktail sem IL-4 (1.5 para 0.9, $p < 0.1498$) (49, 62). Concomitantemente, detectou-se uma redução da diversificação de epítomos da resposta B, correlacionável com a redução da taxa de surtos (49, 62). Estes resultados demonstraram, pela primeira vez, que a vacinação com ADN tem eficácia no tratamento de modelos de EAE crónica com surtos, e que um dos mecanismos de acção seria a modulação da resposta linfocitária B contra antígenos de mielina, com redução da diversificação de epítomos.

Curiosamente, não foi possível demonstrar uma redução eficaz da gravidade da doença nestas experiências, i.e., o efeito clínico da vacinação com ADN consistiu numa redução da taxa de surtos mas sem impacto na incapacidade a longo termo, à semelhança do que é conhecido para outras terapêuticas imunomoduladoras actualmente em utilização. Igualmente, a caracterização do fenótipo celular T no final destas experiências de administração prolongada de vacinas de ADN revelou que mesmo nos animais com redução da taxa de surtos, existia predominantemente um fenótipo *Thelper1*, com elevada produção de $IFN\gamma$ e redução na produção de IL-4 e IL-10 (Fontoura P, dados não publicados). A nossa interpretação deste fenómeno foi a de que a presença de motivos imunoestimuladores CpG no vector de expressão da vacina leva a que, na administração a longo termo de vacinas de ADN, haja uma modulação da resposta imune para Th1 como efeito secundário não-antígeno específico, com possível redução da eficácia da vacinação. Uma forma de contrariar este efeito indesejável surgiu de experiências com pequenas sequências de oligonucleótidos com capacidade de contrariar o efeito das sequências CpG presentes nos vectores de expressão.

Oligonucleótidos imunoestimuladores e imunomoduladores na EAE - combinação com vacinação com ADN

Como anteriormente referimos, a presença de motivos CpG no ADN bacteriano é um dos "sinais de perigo"

reconhecidos pelo sistema imune inato, levando à sua activação através do receptor TLR9 e modulação da resposta adaptativa para fenótipos *Thelper1* (2-5). A administração de motivos CpG não-metilados, em oligonucleótidos sintetizados, tem sido utilizada em modelos animais de doença alérgica como forma de contrariar o viés *Thelper2* da resposta imune nestas doenças, e na vacinação contra agentes microbianos como agente adjuvante para potenciar a resposta imune (2). Experiências realizadas pelo nosso grupo levaram ao reconhecimento de que a alteração do motivo CpG para GpG em oligonucleótidos sintetizados artificialmente (substituindo a primeira citosina por uma guanina) tinha efeitos imunomoduladores totalmente diferentes (48, 63).

O oligonucleótido GpG tem a capacidade de inibir a proliferação de esplenócitos induzida por motivos CpG, mas não por endotoxina (implicando uma acção directa no receptor TLR9), diminui a expressão de MHC-II e moléculas co-estimulatórias (CD40, CD80, CD86) por parte das APCs, e diminui a produção de citocinas *Thelper1* (IL-6, IL12p40) em ensaios *in vitro* (48). Todos estes efeitos estão relacionados aparentemente com o antagonismo dos efeitos estimuladores de oligonucleótidos CpG a nível do receptor TLR9 e seus mecanismos de sinalização (48). Existem, no entanto, efeitos próprios dos GpG, que parecem ser independentes desta acção antagonística; a administração de GpG leva ao aumento da expressão da molécula apresentadora de antígeno CD1d em APCs, e tem efeitos preferenciais de estimulação da proliferação de linhas celulares *Thelper2* estabelecidas, não exibindo os mesmos efeitos sobre linhas celulares *Thelper1* (48,63). A CD1d é uma molécula apresentadora de antígeno não-MHC, não-polimórfica, implicada na apresentação de antígenos lipídicos (glicolípidos, fosfolípidos) a uma população de células T reguladoras com características fenotípicas semelhantes a células NK, denominadas por isso de células NK-T (64,65). A activação destas células tem sido apontada como um dos mecanismos naturais de regulação da resposta imune, e foi demonstrada a sua eficácia terapêutica na prevenção da EAE (64,65). Por fim, demonstrámos a eficácia terapêutica da administração de oligonucleótidos CpG quer na prevenção, quer no tratamento de modelos de EAE crónica induzida em ratinhos SJL/J (48). Como tal, a simples modificação de uma única base (C para G) em oligonucleótidos poderia não só contrariar os efeitos pró-inflamatórios dos motivos CpG presentes nas vacinas de ADN, mas também potenciar a sua acção tolerizadora pela estimulação da proliferação de linhas celulares *Thelper2* e pela activação de células NK-T específicas para antígenos lipídicos presentes na mielina do SNC.



De forma a explorar as potenciais sinergias terapêuticas entre a vacinação com ADN e a administração de oligonucleótidos GpG, realizámos uma série de experiências de tratamento, utilizando combinações de vacinação *cocktail* com IL-4 e GpG. Os resultados destas experiências revelaram que, em comparação com a administração isolada de ambos estes tratamentos, a sua combinação levou a uma marcada redução da incapacidade neurológica em modelos de EAE crónica (66, 67). A análise do fenótipo T induzido confirmou que, ao contrário do observado na administração de vacinas de ADN isoladamente, a sua combinação com GpG reverte o viés Th1 e leva à produção de grandes quantidades de IL-4 e IL-10. Foi igualmente possível demonstrar uma redução significativa do número de focos de desmielinização e de infiltrados celulares no SNC, correspondendo a uma melhoria neuropatológica (66,67).

No seu conjunto, estes resultados confirmam a eficácia da combinação destas duas aplicações dos efeitos imunomoduladores de sequências de ADN, quer antigénio-específicas através vacinas codificadoras de antígenos de mielina, quer não-antigénio específicas com oligonucleótidos imunomoduladores, não só na prevenção, mas também no tratamento de doenças autoimunes desmielinizantes do SNC. Os mecanismos sugeridos anteriormente para explicar a acção das vacinas de ADN devem ser, portanto, modificados para incluir as acções antagonísticas e próprias das sequências GpG (figura 5), que parecem não só evitar os potenciais efeitos secundários da vacinação, mas também activar mecanismos independentes de regulação imune.

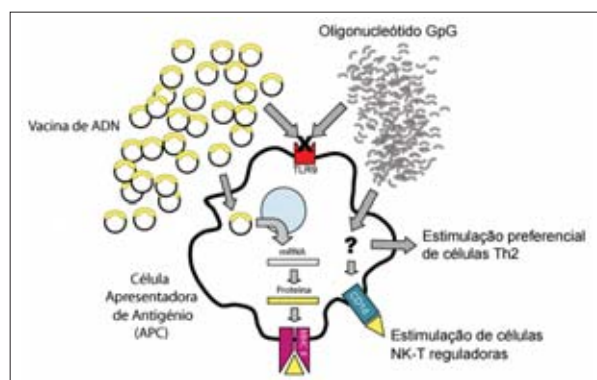


Figura 5. Mecanismos de acção na combinação de vacinação com ADN e administração de oligonucleótidos imunomodulatórios.

Conclusões e aplicações futuras

A terapia das doenças autoimunes é actualmente baseada sobretudo num conjunto de estratégias imunossupressoras ou imunomoduladoras de efeitos globais no sistema imune, com eficácia relativa e efeitos adversos frequentemente graves. No que diz respeito à

Esclerose Múltipla, os fármacos utilizados para imunomodulação – interferão beta e copolímero-1 – resultaram de processos de descoberta frequentemente pouco racionais, e não são personalizáveis ao doente específico. Cada vez mais se torna aparente que a resposta aos fármacos imunomoduladores é variável de doente para doente, dependendo de múltiplos factores ainda desconhecidos, mas entre os quais estarão, certamente, componentes da resposta imune associados ao *background* genético (incluindo genes de resposta imune como os do grupo HLA, mas também polimorfismos nos genes de citocinas, quimioquinas, metaloproteinasas, moléculas de adesão, etc.). A determinação dos padrões de resposta genómica nos doentes com Esclerose Múltipla é o foco actual de vários projectos de investigação, cujos resultados poderão ajudar à personalização da terapêutica (68).

Por outro lado, diferenças individuais no alvo primário da resposta autoimune, e nos padrões de diversificação de epítomos entre doentes, deverão também estar relacionados com o curso da doença e a resposta à terapêutica. A determinação dos alvos antigénicos individuais é neste momento tecnicamente laboriosa no que diz respeito à resposta T, pelo que abordagens de rastreio com painéis de antígenos serão dificilmente aplicáveis em grande escala nos doentes com EM (69). Em relação à resposta linfocitária B, no entanto, o desenvolvimento da tecnologia de *myelin proteome arrays* permite com facilidade a avaliação da presença de anticorpos anti-mielina, e o seguimento do padrão de diversificação. Como tal, torna-se possível a individualização da terapêutica antígeno-específica com base no padrão de reactividade B encontrado, numa abordagem denominada de "genómica reversa" (70). As vacinas de ADN (aliadas ou não a oligonucleótidos imunomoduladores), dada a sua facilidade de construção, modificação e produção em massa, têm claras vantagens em relação a outras terapias antígeno-específicas, permitindo facilmente a personalização da terapêutica e sua modificação ao longo do curso da doença, de forma a evitar o fenómeno de diversificação de epítomos. Conforme referimos anteriormente, em modelos animais a vacinação com ADN de proteínas do *self* não tem sido associada a reacções autoimunes deletérias, embora em um caso isolado tenham sido gerados anticorpos anti-MOG com capacidade desmielinizante (43). Encontra-se em curso, neste momento, um ensaio clínico de fase I de utilização de vacinas de ADN tolerizadoras em alguns centros de Esclerose Múltipla nos EUA e Canadá (71), e cujos resultados permitirão avaliar a sua segurança, bem como determinar a potencialidade de utilização desta terapêutica no tratamento das doenças desmielinizantes humanas. ■



Referências

1. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990; 247(4949): 1465-1468.
2. Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annual Reviews in Immunology* 2002; 20: 709-760.
3. Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clinical Microbiology Reviews* 2003 Oct; 16(4): 637-646.
4. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda H, Akira S. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 408(7): 740-745.
5. Wagner H. Toll meets bacterial CpG-DNA. *Immunity* 2001; 14: 499-502.
6. Seder RA, Guranathan S. DNA vaccines – designer vaccines for the 21st century. *New England Journal of Medicine* 1999; 341(4): 277-278.
7. Guranathan S, Wu C-Y, Freidag B, Seder RA. DNA vaccines: a key for inducing long-term cellular immunity. *Current Opinion in Immunology* 2000; 12: 442-447.
8. Donnelly JJ, Ulmer JB, Shiver JW, Liu MA. DNA vaccines. *Annual Reviews in Immunology* 1997; 15: 617-648.
9. Manders P, Thomas R. Immunology of DNA vaccines: CpG motifs and antigen presentation. *Inflammation Research* 2000; 49: 199-205.
10. Guranathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA vaccines: immunology, application and optimization. *Annual Reviews in Immunology* 2000; 18:927-974.
11. Koide Y, Nagata T, Yoshida A, Uchijima M. DNA vaccines. *Japanese Journal of Pharmacology* 2000; 83: 167-174.
12. Stevenson FK, Ottensmeier CH, Johnson P, Zhu D, Buchan SL, McCann KJ, Roddick JS, King AT, McNicholl F, Savelyeva N, Rice J. DNA vaccines to attack cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Oct 5;101 Suppl 2:14646-14652.
13. Estcourt MJ, McMichael AJ, Hanke T. DNA vaccines against human immunodeficiency virus type 1. *Immunology Reviews* 2004 Jun; 199: 144-155.
14. Rottinghaus ST, Poland GA, Jacobson RM, Barr LJ, Roy MJ. Hepatitis B DNA vaccine induces protective antibody responses in human non-responders to conventional vaccination. *Vaccine* 2003 Nov 7; 21(31): 4604-4608.
15. Smooker PM, Rainczuk A, Kennedy N, Spithill TW. DNA vaccines and their application against parasites – promise, limitations and potential solutions. *Biotechnology Annual Reviews* 2004; 10: 189-236.
16. Marques Gomes MJ. Tuberculose. Perspectivas futuras. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2004 Mar-Apr; 10(2): 135-144.
17. Nor NM, Musa M. Approaches towards the development of a vaccine against tuberculosis: recombinant BCG and DNA vaccine. *Tuberculosis* 2004; 84(1-2): 102-9.
18. Kent SJ, Zhao A, Best SJ, Chandler JD, Boyle DB, Ramshaw IA. Enhanced T-cell immunogenicity and protective efficacy of a human immunodeficiency virus type 1 vaccine regimen consisting of consecutive priming with DNA and boosting with recombinant fowlpox virus. *Journal of Virology* 1998 Dec; 72(12): 10180-8.
19. Amara RR, Villinger F, Altman JD, Lydy SL, O'Neil SP, Staprans SI, Montefiori DC, Xu Y, Herndon JG, Wyatt LS, Candido MA, Kozyr NL, Earl PL, Smith JM, Ma HL, Grimm BD, Hulseley ML, Miller J, McClure HM, McNicholl JM, Moss B, Robinson HL. Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine. *Science* 2001 Apr 6; 292(5514): 69-74.
20. Amara RR, Villinger F, Staprans SI, Altman JD, Montefiori DC, Kozyr NL, Xu Y, Wyatt LS, Earl PL, Herndon JG, McClure HM, Moss B, Robinson HL. Different patterns of immune responses but similar control of a simian-human immunodeficiency virus 89.6P mucosal challenge by modified vaccinia virus Ankara (MVA) and DNA/MVA vaccines. *Journal of Virology* 2002 Aug; 76(15): 7625-31.
21. Robertson JS, Cichutek K. European Union guidance on the quality, safety and efficacy of DNA vaccines and regulatory requirements. *Developmental Biology (Basel)* 2000; 104: 53-6.
22. Smith HA, Klinman DM. The regulation of DNA vaccines. *Current Opinion in Biotechnology* 2001; 12: 299-303.
23. Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, Barnum AB, Pauley CJ, Griffiths TG 2nd, Harper LB, Schock HB, Zhang H, Farris JE, Way PA, Beare CM, Bagdon WJ, Nichols WW. Plasmid DNA vaccines: assay for integration into host genomic DNA. *Developmental Biology (Basel)* 2000; 104: 33-43.
24. Mor G, Singla M, Steinberg AD, Hoffman SL, Okuda K, Klinman DM. Do DNA vaccines induce autoimmune disease? *Human Gene Therapy* 1997 Feb 10; 8(3): 293-300.
25. Garren H, Steinman L. DNA vaccination in the treatment of autoimmune disease. *Current Directions in Autoimmunology* 2000; 2: 203-16.
26. Prud'homme GJ, Lawson BR, Chang Y, Theofilopoulos AN. Immunotherapeutic gene transfer into muscle. *Trends in Immunology* 2001; 22(3): 149-155.
27. Tisch R, Wang B, Weaver DJ, Liu B, Bui T, Arthos J, Serreze DV. Antigen-specific mediated suppression of B cell autoimmunity by plasmid DNA vaccination. *Journal of Immunology* 2001; 166: 2122-2132.
28. Bot A, Smith D, Bot S, Hughes A, Wolfe T, Wang L, Woods C, von Herrath M. Plasmid vaccination with insulin B chain prevents autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *Journal of Immunology* 2001; 167: 2950-2955.
29. Quintana FJ, Rotem A, Carmi P, Cohen IR. Vaccination with empty plasmid DNA or CpG oligonucleotide inhibits diabetes in nonobese diabetic mice: modulation of spontaneous 60-kDa heat shock protein autoimmunity. *Journal of Immunology* 2000; 165: 6148-6155.
30. Youssef S, Maor G, Wildbaum G, Grabie N, Gour-Lavie A, Karin N. C-C chemokine-encoding DNA vaccines enhance breakdown of tolerance to their gene products and treat ongoing adjuvant arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106: 361-371.
31. Quintana FJ, Carmi P, Mor F, Cohen IR. Inhibition of adjuvant arthritis by a DNA vaccine encoding human heat shock protein 60. *Journal of Immunology* 2002 Sep 15; 169(6): 3422-3428.
32. Mirman A, Mor F, Carmi P, Quintana FJ, Rotter V, Cohen IR. DNA vaccination with CD25 protects rats from adjuvant arthritis and induces an antiergotypic response. *Journal of Clinical Investigation* 113(6): 924-932.
33. Wildbaum G, Youssef S, Karin N. A targeted DNA vaccine augments the natural immune response to self TNF- α and suppresses ongoing adjuvant arthritis. *Journal of Immunology* 2000; 165: 5860-5866.
34. Matsumoto Y, Kim G, Tanuma N. Characterization of T cell receptor associated with the development of P2 peptide-induced autoimmune neuritis. *Journal of Neuroimmunology* 2000 Jan 3; 102(1): 67-72.
35. Waisman A, Ruiz PJ, Hirschberg DL, Gelman A, Oksenberg JR, Brocke S, Mor F, Cohen IR, Steinman L. Suppressive vaccination with DNA encoding a variable region gene of the T-cell receptor prevents autoimmune encephalomyelitis and activates Th2 immunity. *Nature Medicine* 1996 Aug; 2(8): 899-905.
36. Lobell A, Weissert R, Storch MK, Svanholm C, de Graaf KL, Lassmann H, Andersson R, Olsson T, Wigzell H. Vaccination with DNA encoding an immunodominant myelin basic protein peptide targeted to Fc of immunoglobulin G suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Experimental Medicine* 1998; 187(9): 1543-1548.
37. Youssef S, Wildbaum G, Maor G, Lanir N, Gour-Lavie A, Grabie N, Karin N. Long-lasting protective immunity to experimental autoimmune encephalomyelitis following vaccination with naked DNA encoding C-C chemokines. *Journal of Immunology* 1998; 161: 3870-3879.
38. Ruiz PJ, Garren H, Ruiz IU, Hirschberg D, Nguyen L-VT, Karpuz MV, Cooper MT, Mitchell DJ, Fathman CG, Steinman L. Suppressive immunization with DNA encoding a self-peptide prevents autoimmune disease: modulation of T cell costimulation. *Journal of Immunology* 1999; 162: 3336-3341.
39. Boccaccio GL, Mor F, Steinman L. Non-coding plasmid DNA induces IFN γ in vivo and suppresses autoimmune encephalomyelitis. *International Immunology* 1999; 11(2): 189-196.
40. Lobell A, Weissert R, Eltayeb S, Svanholm C, Olsson T, Wigzell H. Presence of CpG DNA and the local cytokine milieu determine the efficacy of suppressive DNA vaccination in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Immunology* 1999; 163: 4754-4762.
41. Selmaj J, Kowal C, Walczak A, Nowicka J, Raine CS. Naked DNA vaccination differentially modulates autoimmune responses in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology* 2000; 111: 34-44.
42. Wildbaum G, Westermann J, Maor G, Karin N. A targeted DNA vaccine encoding Fas ligand defines its dual role in the regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106: 671-679.
43. Bourquin C, Iglesias A, Berger T, Wekerle H, Linington C. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-DNA vaccination induces antibody-mediated autoaggression in experimental autoimmune encephalomyelitis. *European Journal of Immunology* 2000; 30: 3663-3671.
44. Lobell A, Weissert R, de Graaf KL, Eltayeb S, Andersson R, Olsson T, Wigzell H. Protective DNA vaccination against organ-specific autoimmunity is highly specific and discriminates between single amino acid substitutions in the peptide autoantigen. *Proceedings National Academy Sciences USA* 2000; 97(4): 1689-1694.
45. Garren H, Ruiz PJ, Watkins TA, Fontoura P, Nguyen L-VT, Estline ER, Hirschberg D, Steinman L. Combination of gene delivery and DNA vaccination to protect from and reverse Th1 autoimmune disease via deviation to the Th2 pathway. *Immunity* 2001; 15: 15-22.
46. Wildbaum G, Netzer N, Karin N. Plasmid DNA encoding IFN γ -inducible protein 10 redirects antigen-specific T cell polarization and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Immunology* 2002; 168: 5885-5892.
47. Lobell A, Weissert R, Eltayeb S, de Graaf KL, Wefer J, Storch MK, Lassmann H, Wigzell H, Olsson T. Suppressive DNA vaccination in myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide-induced experimental autoimmune encephalomyelitis involves a T1-biased immune response. *Journal of Immunology* 2003 Feb 15;170(4):1806-1813.
48. Ho PP, Fontoura P, Ruiz PJ, Steinman L, Garren H. An immunomodulatory GpG oligonucleotide for the treatment of autoimmunity via the innate and adaptive immune systems. *Journal of Immunology* 2003 Nov 1; 171(9): 4920-4926.
49. Robinson WH, Fontoura P, Lee BJ, de Vegvar HE, Tom J, Pedotti R, DiGennaro CD, Mitchell DJ, Fong D, Ho PP, Ruiz PJ, Mavarakis E, Stevens DB, Bernard CC, Martin R, Kuchroo VK, van Noort JM, Genain CP, Amor S, Olsson T, Utz PJ, Garren H, Steinman L. Protein microarrays guide tolerizing DNA vaccine treatment of autoimmune encephalomyelitis. *Nature Biotechnology* 2003 Sep; 21(9): 1033-1039.
50. Falcone M, Rajan AJ, Bloom BR, Brosnan CF. A critical role for IL-4 in regulating disease severity in experimental allergic encephalomyelitis as demonstrated in IL-4 deficient C57BL/6 mice and BALB/c mice. *Journal of Immunology* 1998; 160: 4822-4830.
51. Fontoura P, Garren H, Ruiz PJ, Steinman L. Tolerizing myelin DNA vaccination reverses active experimental autoimmune encephalomyelitis by deviation to the Th2 pathway. *Abstract Neurology* 2002 April; Suppl 3: A383.
52. Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature* 1992; 358: 155-157.
53. McRae BL, Vanderlugt CL, Dal Canto MC, Miller SD. Functional evidence for epitope spreading in the relapsing pathology of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Experimental Medicine* 1995; 182: 75-85.
54. Yu M, Johnson JM, Tuohy V. A predictable sequential determinant spreading cascade invariably accompanies progression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: a basis for peptide specific therapy after onset of clinical disease. *Journal of Experimental Medicine* 1996; 183: 1777-1788.
55. Fontoura P, Garren H, Ruiz PJ, Steinman L. Tolerizing myelin DNA vaccination in the prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis: full-length versus minigene constructs. *Abstract Neurology* 2002 April; Suppl 3: A383.
56. Robinson WH, DiGennaro C, Hueber W, Haab BB, Kamachi M, Dean EJ, Fournel S, Fong D, Genovese MC, de Vegvar HE, Skinner K, Hirschberg DL, Morris RI, Muller S, Pruijn GJ, van Venrooij WJ, Smolen JS, Brown PO, Steinman L, Utz PJ. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses. *Nature Medicine* 2002 Mar; 8(3): 295-301.
57. Borrebaeck CAK. Antibodies in diagnostics – from immunoassays to protein chips. *Immunology Today* 2000; 21(8): 379-382.
58. Fontoura P, Robinson WH, Steinman L. Utilização de myelin proteome arrays no estudo da resposta B em modelos animais de esclerose múltipla. Reunião do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla 2003, Livro de resumos.
59. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology* 2000 Jun; 47(6): 707-717.
60. Bernard CC, Johns TG, Slavina A, Ichikawa M, Ewing C, Liu J, Bettadapura J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: a novel candidate autoantigen in multiple sclerosis. *Journal of Molecular Medicine* 1997 Feb; 75(2): 77-88.
61. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, Dilitz E, Deisenhammer F, Reindl M. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10; 349(2):139-145.
62. Fontoura P, Garren H, Ho P, Robinson WH, Steinman L. Vacinação tolerizante com DNA codificador de proteínas de mielina como tratamento para modelos experimentais de esclerose múltipla. *Resumo Sinapse* 2003; 3(1): 88.
63. Fontoura P, Ho P, Ruiz PJ, Steinman L, Garren H. Um Oligonucleotídeo Imunomodulatório GpG para a Prevenção e Tratamento da Encefalomielite Autoimune Experimental. *Resumo Sinapse* 2003; 3(2): 98.
64. Singh AK, Wilson MT, Hong S, Olivares-Villagómez D, Du C, Stanic AK, Joyce S, Sriram S, Koezuka Y, Van Kaer L. Natural Killer T cell activation protects mice against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Experimental*



- Medicine* 2001; 194(12): 1801-1811.
65. Mars LT, Laloux V, Goude K, Desbois S, Saoudi A, Van Kaer L, Lassmann H, Herbelin A, Lehuen A, Liblau RS. Vα14-Jα281 NKT cells naturally regulate experimental autoimmune encephalomyelitis in nonobese diabetic mice. *Journal of Immunology* 2002; 168: 6007-6011.
 66. Fontoura P, Ho PP, Garren H, Robinson WH, Sobel RA, Steinman L. Terapêutica de combinação com vacinação de DNA tolerizadora e oligonucleótidos GpG imunomoduladores no tratamento da encefalomielite autoimune experimental (EAE). *Resumo Sinapse* 2004; 4(2): 131.
 67. Ho PP, Fontoura P, Platten M, Sobel RA, DeVoss JJ, Lee LY, Kidd BA, Tomooka B, Capers J, Agrawal A, Gupta R, Zernik Y, Yee MK, Lee BJ, Garren H, Robinson WH, Steinman L. An inhibitory GpG-ODN enhances the efficacy of myelin cocktail/IL-4 tolerizing DNA vaccination and treats autoimmune disease. Manuscrito em preparação.
 68. Martin R, Sturzebecher CS, McFarland HF. Immunotherapy of multiple sclerosis: where are we? Where should we go? *Nature Immunology* 2001 Sep; 2(9): 785-788.
 69. Zhao Y, Gran B, Pinilla C, Markovic-Plese S, Hemmer B, Tzou A, Whitney LW, Biddison WE, Martin R, Simon R. Combinatorial peptide libraries and biometric score matrices permit the quantitative analysis of specific and degenerate interactions between clonotypic TCR and MHC peptide ligands. *Journal of Immunology* 2001 Aug 15; 167(4): 2130-2141.
 70. Robinson WH, Garren H, Utz PJ, Steinman L. Millennium Award. Proteomics for the development of DNA tolerizing vaccines to treat autoimmune disease. *Clinical Immunology* 2002 Apr; 103(1): 7-12.
 71. Informações sobre o ensaio clínico BHT-3009-01 podem ser obtidas no site http://www.bayhilltherapeutics.com/pt_info.html

Agradecimentos: Os autores desejam agradecer aos membros do laboratório Steinman, a BJ Lee e Dee Dee Adratkas pelo seu trabalho com os *myelin proteome arrays*, Dennis Mitchell pela síntese de péptidos, Raymond Sobel pelos estudos anatomopatológicos, e Guy Hermans pelos comentários e inspiração científica.

Patrocínios: Este trabalho foi custeado em parte por bolsas da Fundação Fulbright, Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento, Fundação Calouste Gulbenkian e pela Roman Reed California Spinal Cord Injury Research Consortium.

Correspondência:

Paulo Fontoura
Hospital de São Bernardo
Serviço de Neurologia
Rua Camilo Castelo Branco
2900 Setúbal, Portugal
Correio electrónico: pfontoura@netcabo.pt ou
pfontoura@igc.gulbenkian.pt

Pesquisa protocolada de Foramen Oval Patente com Doppler Transcraniano codificado a cor e sua comparação com o Ecocardiograma Transesofágico

Standardized method for the detection of patent foramen ovale using transcranial colour-coded sonography, and comparison of the results with transesophageal echocardiography

Joana Guimarães, Rosa Santos, Graça Sousa, Pardal de Oliveira, Elsa Azevedo
Serviço de Neurologia, Hospital São João, Porto.

Recepção do trabalho: 30 de Dezembro de 2004 | Aceitação definitiva: 7 de Abril de 2005

Introdução

O Foramen Ovale Patente (FOP) é descrito como um potencial factor de risco para o AVC criptogénico do adulto jovem. O Doppler transcraniano (DTC) com contraste gasoso e.v. para detecção de shunt direito-esquerdo pode ser um exame de grande acuidade diagnóstica, sendo para isso recomendada uma metodologia estandardizada para que os resultados sejam reprodutíveis.

Objectivo

Seguindo as recomendações da Conferência de Consenso de 1999 da European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH), comparar os resultados do DTC e do ecocardiograma transesofágico (ETE) na detecção de FOP.

Métodos

Numa série consecutiva de doentes adultos jovens internados por AIT ou AVC isquémico de etiologia indeterminada, procedeu-se a monitorização com DTC codificado a cor do fluxo da artéria cerebral média (ACM) direita, simultaneamente a injeção de uma mistura agitada de 9cc SF + 1cc ar + umas gotas de sangue do doente para emulsionar. O doente inicia 10" de manobra de Valsava (MV) 5" segundos após a injeção da solução de microbolhas, sendo a força controlada com esfigmomanómetro para 40mm Hg. A resposta é quantificada de acordo com o número de sinais microembólicos (SME) registados na ACM: 0 – negativo; 1-10; >10 mas sem cortina; cortina (chuva de SME não individualizados). Todos os doentes realizaram ecocardiograma transesofágico.

Resultados

Foram avaliados com esta metodologia 13 doentes consecutivos (8 homens e 5 mulheres; média etária 36 anos), dos quais 8 (62%) tiveram manobra positiva (4 com 1-10 SME, 1 >10 SME sem cortina e 3 com cortina). O ETE detectou a presença de FOP em 7 dos 8 doentes; o doente com FOP não detectado apresentava apenas 2 SMS no DTC.

Discussão

Utilizando a presente metodologia, o DTC tem apresentado uma alta sensibilidade (93-96%) e especificidade (59-73%), segundo dados da literatura. Apesar da série pequena, os nossos resultados são concordantes com esta alta acuidade diagnóstica. Tem ainda a vantagem, em relação ao ETE, de permitir uma manobra de Valsava mais confortável e eficaz para a comprovação do shunt direito-esquerdo, para além de tornar possível, através da quantificação dos SME, avaliar a relevância funcional da comunicação intracárdica, com possível repercussão na orientação terapêutica.

Palavras-chave: EcoDoppler transcraniano; Foramen Ovale Patente; Ecocardiograma transesofágico.

Introduction

Patent foramen ovale (PFO) has been identified as a potential risk factor for stroke in young adults. Contrast-enhanced transcranial Doppler sonography (TCD) for the detection of cardiac right-to-left shunts (RLS) seems to be a high diagnostic acuity technique. Nevertheless, one should follow a standardized methodology for a more generalized acceptance of the method, and for its reproducibility.

Purpose

Following recommendations from Consensus Conference of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH), in 1999, to compare TCD and transesophageal echocardiography (TEE) in PFO detection.

Methods

Consecutive young adults patients admitted in our department with cryptogenic stroke or transient ischemic attack were included. Patients were examined with contrast transcranial colour-coded sonography (c-TCCS) and TEE. C-TCCS was performed insonating middle cerebral artery while injecting an agitated saline contrast solution (9cc SF + 1cc air) in the cubital vein. Five seconds after this injection the patient starts a 10s calibrated Valsalva manoeuvre, with strength controlled by a manometer. Four level categorization was considered according to the number of microembolic signals (MES) appearance in the TCD spectrum: (1) 0 MES (negative result); (2) 1-10 MES; (3) >10MES and no curtain; (4) curtain (a single MES cannot be identified).

Results

Thirteen patients were evaluated using this methodology (8 man and 5 woman; mean age 36 years); 8 patients (62%) presented a positive test (4 with 1-10MB; 1>10MB with no curtain and 3 with curtain). In 7 of the 8 patients TEE confirmed PFO; the case not detected by TEE had only 2 MES in c-TCCS.

Discussion

With the presented methodology, contrast TCD has been shown in the literature to detect TEE-proven RLS with a sensitivity of over 93-96% and a specificity of 59-73%. Our small series agrees with this high diagnostic acuity. Moreover, VM can be more comfortably applied during TCD than TEE, and therefore functional relevance of RLS can be more easily assessed with this method, which might influence therapeutic decision.

Keywords: Transcranial Doppler sonography; patent foramen ovale; Transesophageal echocardiography.

Introdução

O foramen oval patente (FOP), com ou sem aneurisma do septo interauricular, tem sido descrito como potencial factor de risco associado ao AVC isquémico do adulto jovem. A incidência de shunt direito-esquerdo (SDE) associado ao FOP é de 40% em doentes com história de AVC e em 10% na população em geral (1). Estes valores revelam o interesse da pesquisa sistemática do SDE em doentes jovens com AVC sem factores de risco adicionais. O embolismo paradoxal de material trombótico organizado de veias profundas dos membros inferiores ou da região pélvica para a circulação cerebral por shunt cardíaco direito-esquerdo é um mecanismo de AVC isquémico embólico conhecido desde há longa data (2-3). No entanto, a identificação precisa do SDE e a sua relevância funcional são dados que, apesar de fundamentais na caracterização do embolismo paradoxal, são ainda assunto de alguma discussão. A pesquisa e caracterização do SDE pode ser realizada através do ecocardiograma transesofágico (ETE), ecocardiograma transtorácico (ETT) e do Doppler transcraniano (DTC), métodos que, independentemente da acuidade diagnóstica que apresentam, se podem complementar. O ETE é considerado o método *gold-standard* na pesquisa do SDE, permitindo a visualização directa da passagem de fluxo através do FOP de forma mais sensível que o ETT; tem no entanto o inconveniente de se tratar de um exame invasivo e desconfortável para o doente. O DTC permite a detecção de sinais microembólicos (SME), relacionados com a presença de microbolhas, no espectro de velocidades do fluxo sanguíneo cerebral, detectando assim indirectamente a presença de shunt direito-esquerdo após injeção e.v. de contraste gasoso, pois na ausência de shunt as microbolhas desapareceriam entretanto na circulação; este exame tem a vantagem de ser mais cómodo para o doente e permitir quantificar o impacto do shunt através do número de SME detectados. A manobra de Valsalva é efectuada tanto no decurso do ETE como do DTC para facilitar o eventual shunt direito-esquerdo ao aumentar a pressão intratorácica. O DTC com contraste gasoso e.v. tem vindo a ser considerado um exame de grande importância no diagnóstico e na caracterização funcional do SDE, como se pode verificar nas várias séries publicadas nesta área nos últimos anos (4-16). As referências à utilização do DTC codificado a cor (DTCC) no diagnóstico do SDE são mais escassas (17).

O uso em vários centros do DTC com contraste gasoso e.v. no estudo do SDE gerou a necessidade de uma metodologia estandardizada, pelo que em reunião de consenso da *European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* (ESNCH), em 1999, ficaram estabelecidas as

normas deste procedimento (18). A prática de um protocolo estandardizado na aplicação do DTC com contraste gasoso e.v. na pesquisa de SDE permite os benefícios inerentes à prática repetida das mesmas fases de um método: facilidade da aplicabilidade da técnica, reprodutibilidade dos resultados e comparação de resultados entre os vários métodos de diagnóstico.

O objectivo do presente estudo é comparar os resultados do DTCC e do ecocardiograma transesofágico (ETE) na detecção de FOP, seguindo o protocolo recomendado na Conferência de Consenso de 1999 da ESNCH.

Métodos

Foram incluídos no estudo os doentes adultos jovens (18-45 anos) consecutivamente internados por AIT ou AVC isquémico, de Janeiro a Agosto de 2004. Foram excluídos os doentes que apresentavam alguma etiologia definida segundo os critérios TOAST após estudo incluindo: hemograma, velocidade de sedimentação, perfil glicémico e lipídico, estudo serológico (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, vírus de hepatite B, C e da imunodeficiência humana) i imunológico (atc anti-nucleares, atc anti DNA-ds, ANCA); estudo da coagulação e protrombótico (proteínas C e S da coagulação, resistência à activação da proteína C, antitrombina III, gene da protrombina e da metiltetrahidrofolicil-redutase, homocisteína, atc antifosfolipídicos – inibidor lúpico; anticardiolipina, β_2 -glicoproteína); electrocardiograma; ecocardiograma transtorácico, ecoDoppler cervical e transcraniano. Os doentes sem etiologia evidente neste protocolo foram submetidos a monitorização com DTCC simultânea a injeção e.v. de contraste gasoso e manobra de Valsalva, para pesquisa de sinais microembólicos na circulação cerebral, e a ETE para evidência directa de FOP ou outra alteração morfológica cardíaca. O estudo com Doppler transcraniano codificado a cor (DTCC) foi realizado em ecógrafo ATL 5000 HDI, utilizando sonda de Doppler pulsado de 2-4MHz. De acordo com o protocolo (fig.1), procede-se a monitorização contínua da análise espectral de velocidades de fluxo da artéria cerebral média (ACM)

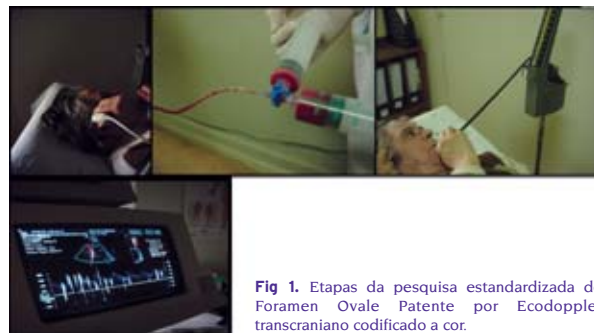


Fig 1. Etapas da pesquisa estandardizada do Foramen Oval Patente por Ecodoppler transcraniano codificado a cor.

direita; simultaneamente, após cateterização da veia cubital e com o doente em posição supina, injecta-se uma mistura (previamente agitada entre duas seringas) de 9cc de soro fisiológico, 1cc de ar e umas gotas de sangue do doente (para melhor estabilização das microbolhas formadas). Cinco segundos após a injeção deste contraste gasoso o doente inicia manobra de Valsava (MV), durante dez segundos, soprando para esfigmomanómetro de forma a que mantenha uma pressão estável de cerca de 40mm Hg. A monitorização com DTCC mantém-se durante cerca de mais um minuto após a manobra de Valsava. Regista-se o aparecimento de sinais microembólicos antes e após o início da manobra de Valsava. Os sinais microembólicos, para além de provocarem um ruído característico facilmente identificável pelo examinador, reconhecem-se como sinais de alta intensidade e curta duração no espectro do sinal Doppler. Todo este registo é gravado em filme de forma a que se possa contar *offline* o número de SME. A resposta é quantificada de acordo com o número de sinais microembólicos (SME) registados na ACM: 0 – negativo; 1-10; >10 mas sem cortina; cortina, que traduz chuva de SME não individualizados (Fig. 2). Toda a sequência do exame é



Fig 2. Quantificação do número de sinais microembólicos detectados na artéria cerebral média.

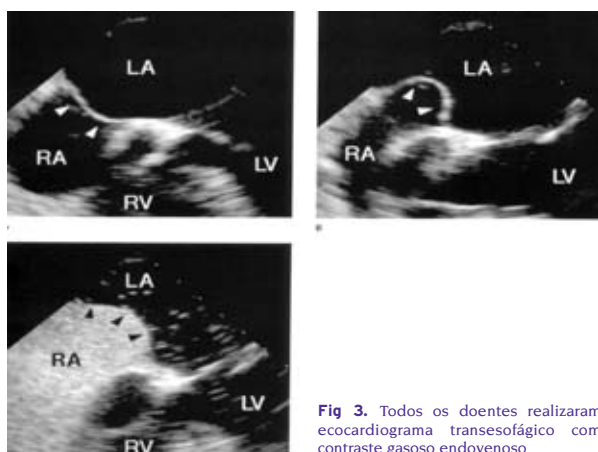


Fig 3. Todos os doentes realizaram ecocardiograma transesofágico com contraste gasoso endovenoso

repetida mais duas vezes no caso da primeira monitorização ser negativa para SME. O ecocardiograma

transesofágico efectuou-se em ecógrafo Agilent HP Sonos 5500. No decurso desta avaliação foi também injectado contraste gasoso e.v. e realizada manobra de Valsava, embora esta seja menos eficaz pela presença do tubo endoscópico (Fig. 3). Estas duas avaliações foram efectuadas com ocultação mútua dos resultados.

Resultados

Foram avaliados com a metodologia apresentada 13 doentes (fig.4), 8 homens e 5 mulheres; com uma média

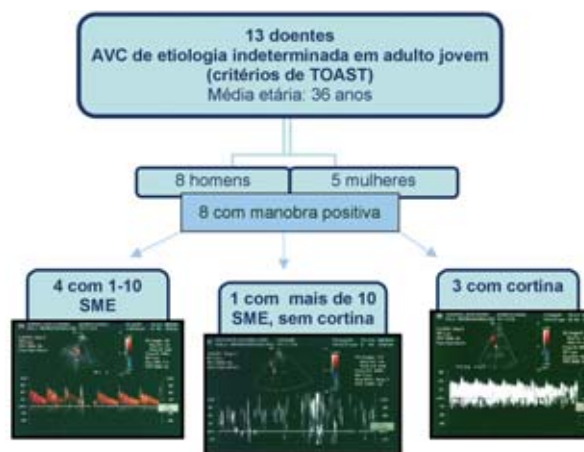


Fig 4. Resultados.

etária de 36 ($\pm 3,4$) anos. O DTCC com contraste gasoso e.v. mostrou a presença de SDE patente em 8 dos 13 doentes (62%). O número de sinais microembólicos detectados neste grupo foi: 1-10 SME em 4 doentes; mais de 10 SME sem cortina em 1 doente; cortina em 3 doentes (Fig. 4). Nos casos com cortina de SME estes começaram a ser visualizados na circulação cerebral mesmo antes da MV, por isso <5s após injeção de contraste, enquanto que os classificados como pequeno shunt o foram após pelo menos 9s, ou seja, apenas após a MV. O ETE com contraste gasoso e.v. detectou o SDE em 7 dos 8 doentes com manobra positiva no DTCC, sendo negativo nos restantes. Não se observaram outras fontes potenciais de embolismo cardíaco, nomeadamente a presença de aneurisma do septo interauricular ou alterações da aurícula esquerda. Verificou-se que todos os SDE detectados pelo DTCC correspondiam a FOP no ETE, com excepção de um caso em que a manobra com o DTCC detectou SME (inferior a 10) sem que contudo no ETE se detectasse qualquer alteração.

Discussão

À semelhança do que tem vindo a ser descrito, a presente série revela também que a incidência de foramen oval patente em doentes adultos jovens com eventos isquémicos cerebrais criptogénicos é superior à da população em geral.

Utilizando a presente metodologia, os dados da literatura evidenciam para o DTC uma alta sensibilidade (93-96%) e especificidade (69-73%). O nosso estudo, apesar do número ainda pequeno da amostra, tem resultados concordantes com a alta acuidade de diagnóstico descrita desta técnica. Nos nossos resultados, se utilizarmos o ETE como *gold-standard*, o DTCC teria tido uma sensibilidade de 100% e um falso-positivo correspondendo a uma especificidade de 87,5%. No entanto, apesar do pequeno número de SME no doente em questão, a sua detecção durante a monitorização da ACM traduz a presença ou de SDE cardíaco, não visualizado durante a realização do TEE, ou de shunt intrapulmonar. Este ponto levanta algumas questões em relação ao papel fisiopatológico dos shunts pulmonares na etiologia do AVC isquémico, pouco descrito na literatura (19). Spencer (20) publicou recentemente uma série de 100 manobras positivas para SDE diagnosticadas por DTC, sendo todos os casos submetidos a cateterismo para encerramento do FOP; verificou que 3 casos tinham DTC positivo não se encontrando com o catéter FOP patente, e em 2 deles a injeção de contraste na artéria pulmonar revelou presença de shunt pulmonar. Será interessante no futuro aprofundar o estudo desta potencial fonte embólica eventualmente subdiagnosticada.

Sem dúvida que o ETE e o DTC são técnicas complementares (21-23). Só o estudo ecocardiográfico permite a detecção de outras fontes potencialmente cardioembólicas além da presença do SDE, sendo o transesofágico importante para a detecção nomeadamente de trombos na aurícula esquerda e o aneurisma do septo interauricular. Por outro lado, a relevância funcional do shunt pode ser melhor traduzida pela quantificação dos SME detectados durante a monitorização da ACM por DTC. Esta avaliação funcional durante a realização do ETE é menos objectiva já que é semiquantitativa, traduzindo-se pela estimativa em termos globais da quantidade de contraste gasoso que chega à aurícula esquerda. Um outro aspecto que favorece uma avaliação mais objectiva da repercussão funcional do SDE por DTC é o facto de a manobra de Valsava poder ser realizada de uma forma mais eficaz pelo doente, podendo ser mantida a uma pressão constante, enquanto no ETE a presença do tubo endoscópico dificulta a realização desta prova.

Assim, a acuidade diagnóstica e a comodidade de realização da técnica, aliadas à objectividade e reprodutibilidade conferidas pela prática de uma metodologia estandardizada, tornam o Doppler transcraniano como estudo de primeira linha na avaliação da presença de shunt direito-esquerdo em doentes com patologia vascular cerebral. ■

Bibliografia

1. Cabanes L, Mas JL, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865-1873
2. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52. Hypercoagulable states and cerebrovascular disease
3. Hausman D, et al. Diagnosis of foramen ovale patent by transesophageal and association with cerebral and peripheral events. *Am J Cardiology* 1992;70:668-672
4. Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991;22:740-745.
5. Droste DW, Reisener M, Kemeny V, Dittrich R, Shulte-Alterdorneburg GJ, Wichter T, Ringelstein E. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999;30:1014-1018
6. Karnik R, Stollberger C, Valentin A, Winkler W-B, Slany J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J of Cardiol.* 1992;69:560-562.
7. Moehring MA, Spencer MP Power m-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. *Ultrasound Med. & Biol.* 2002;28:49-57.
8. Spencer MP Improved diagnosis of PFO with power m-mode Transcranial Doppler (pmTCD). *Stroke* 2003;34(1):266. (Abstract)
9. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS. Insonation method and diagnostic flow signatures for transcranial power motion (m-mode) Doppler. *J Neuroimaging* 2002;12:236-244.
10. Klotzsch C, Janssen G, and Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: Experiences with 111 patients. *Neurology* 1994; 44:1603-1606.
11. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbusch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994;25:1265-1267.
12. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Basaganyas J, Molins A, Davalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case control study. *Stroke* 1998;29:1322-1328.
13. Moehring MA, Spencer MP Power m-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. *Ultrasound Med. & Biol.* 2002;28:49-57.
14. Spencer MP Improved diagnosis of PFO with power m-mode Transcranial Doppler (pmTCD). *Stroke* 2003;34(1):266. (Abstract)
15. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS. Insonation method and diagnostic flow signatures for transcranial power motion (m-mode) Doppler. *J Neuroimaging* 2002;12:236-244.
16. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 1995;26:1123.
17. Blersch WK, Draganski BM, et al. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002; 225(3):693-9.
18. M. Jauss, E. Zanette. Detection of right-to-left shunt with Ultrasound Contrast Agent and Transcranial Doppler Sonography. *Cerebrovascular Diseases.* 2000;10:490-496
19. Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Duft M, Niederkorn K. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *Journal of Neurological Sciences* 1997;150:49-57.
20. Merrill P, Spencer MD, Mark A, Moehring Ph.D., Jill Jesurum Ph.D., William A. Gray MD, John V. Olsen MD, Mark Reisman MD. Power m-mode tcd for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 2004;14:342-349
21. Nemeč JJ, Marwick TH, Lorig, RJ, Davison MB, Chimowitz MI, Litowitz H, Salcedo EE. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal Contrast Echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol.* 1991;68:1498-1502.
22. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmans A, Hanrath P. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol.* 1994;74:381-384.
23. Devust G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol.* 1997;38:21-25.

Correspondência:

Elsa Azevedo
 Serviço de Neurologia
 Hospital de São João
 Alameda Prof. Hernâni Monteiro
 4202-451 Porto
 Correio electrónico: jguimraes9@hotmail.com



Adesão à Terapêutica Antiplaquetária na Prevenção Secundária do Acidente Isquémico Transitório

Compliance With Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Transient Ischaemic Attack

João Paulo Gabriel¹, Ignácio Martin², Paula Ribeiro¹, Mário Rui Silva¹, Manuel Correia³

1-Serviço de Neurologia e 2-Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Vila Real/Peso da Régua, Vila Real. 3- Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto.

Recepção do trabalho: 31 de Dezembro de 2004 | Aceitação definitiva: 25 de Março de 2005

Introdução

A terapêutica com antiplaquetares após um Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Acidente Isquémico Transitório (AIT) reduz em 22% o risco de novo AVC, enfarte agudo do miocárdio ou morte de causa vascular. No entanto estes valores são obtidos em ensaios clínicos nos quais a adesão terapêutica é monitorizada.

Objectivos

Medir a adesão à terapêutica antiplaquetária após um AIT e determinar as principais razões que motivam o incumprimento terapêutico.

Metodologia

Foram incluídos 133 doentes com AIT consecutivamente observados no ambulatório por referência dos cuidados primários de saúde, serviço de urgência e internamento hospitalar. Em consulta externa ou por questionário postal foi avaliada aos 3 e 12 meses o cumprimento da medicação antiplaquetária. No caso de abandono da terapêutica, foi averiguado se a iniciativa da suspensão da medicação partiu do doente, sem que fosse claro o aparecimento de efeitos laterais, ou do médico assistente, devido à constatação de efeitos adversos, ou se existiram outros motivos que levaram ao não cumprimento.

Resultados

Obteve-se informação em 102 doentes (em 31 houve perda de informação), foram excluídos 13 doentes por ocorrência de AVC isquémico. O total de doentes analisados foi de 89 doentes. Aos 3 meses 44.9% dos doentes tinham cessado a terapêutica antiplaquetária e aos 12 meses 78.6%. Na maior parte dos casos a iniciativa do abandono da terapêutica partiu do doente (abandono voluntário), na ausência clara da ocorrência de efeitos laterais.

Conclusões

O número de doentes que após um AIT se mantêm sob medicação antiplaquetária na nossa comunidade é reduzido e tende a diminuir ao longo do tempo. A melhoria da comunicação médico-doente, em todos os níveis da estrutura da saúde, no sentido de compreender a necessidade de uma medicação crónica é uma das estratégias a desenvolver para melhorar a adesão ao tratamento.

Palavras-Chave: Acidente isquémico transitório, adesão terapêutica, terapêutica antiplaquetária.

Introduction

Antiplatelet therapy after an ischemic stroke or a Transient Ischaemic Attack (TIA) is associated with a 22% reduction in the risk of a new Ischaemic Stroke, acute myocardial infarction or vascular death. This data exist regarding only patients inside controlled clinical trials.

Objective

The aim of this study was to assess the rate of compliance with antiplatelet therapy after TIA and to identify the main reasons for noncompliance.

Methodology

133 consecutive patients with a diagnosis of TIA evaluated at the ambulatory, referred by general practitioners, at the emergency room and in our stroke unit, were prospectively enrolled 3 month and 1 year after. Follow-up information was obtained through a questionnaire during a medical consultation or mailed to the patient. In the case of noncompliance, the questionnaire was extended to reveal if it was the patient who initiated the discontinuation, without the obvious evidence of side effects, or if it was the general practitioner because of the presence of side effects, or if it happened by other reasons.

Results

31 patients were lost for follow-up and 13 were excluded due ischemic stroke, so only the remaining 89 patient were evaluated. At 3 month, 44.9% of patients showed noncompliance with the medication and after 1 year this value was 78.6%. In the majority of the cases the discontinuation was initiated by the patient in the absence of side effects (voluntary discontinuation).

Conclusions

Our patients' compliance with antiplatelet therapy after TIA is low and decrees over time. We should try efforts in every levels of our health care system in order to improve our relationship with the patients, to make them understand properly the need to comply a chronic medication.

Key-words: Transient Ischaemic Attack, compliance with therapy, antiplatelet therapy.



Introdução

A terapêutica antiplaquetária após um Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Acidente Isquémico Transitório (AIT) reduz em 22% o risco de novo AVC, enfarte agudo do miocárdio ou morte de causa vascular (1). No entanto estes valores são obtidos em ensaios clínicos nos quais a adesão à terapêutica é monitorizada.

A experiência clínica que temos vindo a acumular com relação à abordagem terapêutica inicial e ao seguimento dos doentes com AIT, tem-nos mostrado que o benefício clínico da terapia antiplaquetária nos nossos doentes poderá estar, na realidade, a ser subaproveitado por razões que se prendem com a não adesão à terapêutica. Este receio, adquire uma relevância acrescida e incontornável pelo facto de o AVC continuar a ser no nosso país a principal causa de mortalidade (2) e porque, dados epidemiológicos recentes (3) terem revelado que a nossa comunidade, quando comparada com outras regiões da Europa ocidental, tem relativamente ao AVC, valores elevados de incidência e de mortalidade.

O estudo que aqui apresentamos surge pois, da necessidade de clarificar esta questão. Tem por isso como objectivos determinar a adesão à terapêutica antiplaquetária na prevenção secundária do AIT nos nossos doentes e averiguar quais as principais motivações que conduzem ao eventual incumprimento terapêutico.

Metodologia

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, descritivo e de base hospitalar no qual participaram 133 indivíduos com AIT, consecutivamente observados no âmbito da Unidade de Acidente Vascular Cerebral (UAVC) do Centro Hospitalar Vila Real – Peso da Régua (CHVRPR), em ambulatório após referência dos cuidados primários, em ambiente de urgência e em regime de internamento, no período compreendido entre Janeiro e Novembro de 2002, inclusivé. Apenas foram incluídos para estudo os doentes que cumprissem a definição clínica de AIT (4).

Foram avaliadas as características dos participantes, relativamente à idade, género, territórios vasculares cerebrais envolvidos e esquema de antiagregação plaquetária instituída à data da alta, apenas para fins descritivos. Os territórios vasculares cerebrais atingidos, foram determinados através da classificação de Warlow (5), considerando-se os pacientes cuja clínica não permitiu distinguir seguramente entre os territórios carotídeo e vertebrobasilar como tendo tido um AIT em território vascular cerebral indeterminado. Não foram avaliados parâmetros relativos à existência de co-morbilidades, incluindo a presença quer de vasculopatia noutros territórios da circulação, quer de outros factores de risco vasculares, parâmetros sócio-culturais, económicos, recursos familiares ou comunitários ou outros.

A adesão à terapêutica antiplaquetária foi avaliada aos 3 meses e 1 ano após a alta, em consulta externa ou por questionário postal. Nos casos em que se verificou incumprimento de qualquer um dos fármacos antiplaquetares prescritos à data da alta, foi questionado se tal se deveu a recomendação do médico assistente ou se, por outro lado, teve por base a iniciativa do doente. Em quaisquer dos casos, se procurou determinar se a suspensão da medicação terá sido motivada pela ocorrência de efeitos laterais ou por outras razões.

Para além dos indivíduos em que houve perda de informação, foram ainda excluídos aqueles em que se verificou ter ocorrido um evento vascular isquémico não transitório, durante o período de seguimento.

Resultados

Dos 133 indivíduos inicialmente observados, apenas 89 foram avaliados, tendo os demais sido excluídos por perda para *follow-up* ou pela ocorrência de AVC durante o seguimento (tabela I).

Tabela I. Doentes excluídos para estudo

	n
Doentes inicialmente avaliados	133
Doentes perdidos para follow-up	31
Perda de contacto com o doente	20
Perda de contacto com o médico de família	7
Ausência de resposta ao questionário	4
Doentes excluídos por AVC (a)	13
TACI	3
PACI	2
LACI	4
POCI	4
Doentes incluídos para estudo	89

a) Os diferentes subtipos de AVC isquémico encontram-se categorizados segundo a classificação de Bamford (5), como TACI – enfarte total da circulação anterior, PACI, enfarte parcial da circulação anterior, LACI – enfarte lacunar e POCI enfarte da circulação posterior.

Tabela II. Características dos doentes incluídos

	n	%
Género		
Masculino	59	66.3
Feminino	30	33.7
Idade média (em anos)		
Masculino	73.5	
Feminino	69	
Territórios vasculares		
Carotídeo	58	65.2
Vertebrobasilar	22	24.7
Indeterminado	9	10.1
Esquema de antiplaquetares		
Aspirina (AAS)	61	68.5
Ticlopidina	13	14.6
Dipiridamol	7	7.9
Triflusal	6	6.7
AAS+Dipiridamol	2	2.3



Tabela III. Súmula dos resultados

	Aos 3 meses		Após 1 ano	
	n	%	n	%
Adesão à terapêutica	49	55.1	19	21.4
Não adesão à terapêutica	40	44.9	70	78.6
Circunstâncias e motivos de não adesão				
Abandono voluntário	30	75	52	74.2
Indicação do Médico de Família por efeitos laterais	6	15	10	14.2
Indicação do Médico de Família sem razão aparente	2	5	3	4.3
Outras	2	5	5	7.1

Tabela IV. Análise comparativa entre 4 estudos de adesão à terapêutica antiplaquetar na doença cerebrovascular

Estudo	Doentes incluídos	AVC %	AIT %	Adesão %	Não Adesão %	País	Ano de Publicação
Gabriel, <i>et al</i>	89	0	100	21.4	78.6	Portugal	2004
Silva, <i>et al</i>	712	100	0	38	62	Portugal	2001
Hamman, <i>et al</i>	2640	100	0	96	4	Alemanha	2003
Sappok, <i>et al</i>	470	73.8	26.2	87.6	12.4	Alemanha	2001

As características dos nossos doentes relativamente à idade, género, territórios vasculares cerebrais atingidos e esquema terapêutico antiplaquetário prescrito à data da alta encontram-se reproduzidas na tabela II.

A Taxa de adesão à terapêutica antiplaquetária foi de 55.1% aos 3 meses e de 21,4% após 1 ano, o que equivale a dizer que, 44.9% doentes aos 3 meses e 78.6% após 1 ano, não faziam qualquer medicação antiplaquetária prescrita à data da alta. Estes valores, bem como os resultados obtidos relativamente às circunstâncias e aos motivos referidos como justificação para a interrupção da medicação, encontram-se reunidos na tabela III.

Embora os motivos que categorizamos sob a designação genérica de outras razões, não terem sido alvo de uma avaliação suficientemente objectiva de forma a poderem ser apresentados de forma sistematizada, enunciamos aqui alguns, apenas a título ilustrativo: descrença na eficácia da medicação, impossibilidade de renovação da medicação por falta de acessibilidade ao médico, desinteresse, quantidade excessiva de medicação a cumprir ou equívocos sobre o tempo de duração da terapêutica, entendido como apenas confinado ao tempo de duração das embalagens prescritas.

Discussão

Os resultados apresentados suscitam três grandes motivos de discussão. Em primeiro lugar, constata-se que a adesão à terapêutica antiplaquetária pós AIT nos nossos doente é preocupante e que, consequentemente o benefício da prevenção secundária do AIT estará, nesta população, a ser efectivamente subaproveitado. Não obstante este facto, verifica-se ainda que a adesão à terapêutica antiplaquetária tem tendência a diminuir ao

longo do tempo. Por último, observou-se que na maioria dos casos, a não adesão à terapêutica se deve ao abandono voluntário da medicação por parte do doente, na ausência de efeitos laterais da medicação ou outra razão aparente.

Comparamos os nossos resultados com três estudos de adesão à terapêutica antiplaquetária, prospectivos e de base hospitalar da autoria de Silva *et al* (6), Hamman *et al* (7) e Sappok *et al* (8). O estudo de Silva *et al* teve como alvo uma população portuguesa, tendo os dois outros decorrido na Alemanha. Os trabalhos de Silva *et al* e Hamman *et al*, incidiram num contexto exclusivo de pacientes com AVC isquémico, ao passo a investigação de Sappok *et al* versou sobre uma população mista de pacientes com AIT e AVC. A análise comparativa encontra-se reproduzida na tabela IV.

É evidente que não seria necessário comparar os nossos resultados com os de outros autores para se perceber o quão insuficiente foi a adesão terapêutica manifestada pelos nossos doentes. Embora os nossos resultados, ainda que piores em termos de adesão, possam ser comparados com aqueles obtidos na população portuguesa, a disparidade é óbvia em relação aos valores obtidos nas populações alemãs. O estudo conduzido por Sappok *et al* individualiza a gravidade dos défices neurológicos como um dos factores independentes associado, mas não preditivo, de uma melhor adesão terapêutica (os factores idade avançada e etiologia cardioembólica são também referidos como independentemente associados, sendo ainda considerados como preditivos de uma melhor adesão). Com este dado, poderia especular-se em torno das diferenças observadas entre os nossos doentes e aqueles estudados por Silva *et al*, embora nada se possa concluir a esse respeito por insuficiência de dados objectivos.



Contudo, jamais se poderá argumentar a este respeito em relação aos resultados alemães dada a magnitude da desigualdade entre os resultados observados. Ressalvamos também que, embora esta análise comparativa se proponha a ser observada pelo ponto de vista do contraponto entre dois estudos portugueses e dois alemães, o que de imediato torna visível uma clara assimetria, não foi nosso objectivo nem consideramos lícito, face à informação disponível, fazer tal analogia, que entendemos depender sobretudo de uma falácia da nossa pesquisa bibliográfica, mais do que de uma eventual correspondência com a realidade.

No que respeita à tendência decrescente da adesão terapêutica ao longo do tempo, os nossos resultados são corroborados pelo estudo de Silva *et al* e, ainda que com menor ênfase, pelo de Hamman *et al*. Já no que toca à iniciativa da interrupção da medicação, as observações de Sappok *et al*, mostram que, ao contrário da nossa população, as alterações à prescrição da alta, incluindo a descontinuação da terapêutica, na sua população dependem sobretudo da recomendação clínica (em 77.4% dos casos face aos 12.2% dos casos operadas por iniciativa do doente e aos 10.4% por razões desconhecidas).

Comparamos ainda os nossos resultados com as taxas de abandono voluntário da medicação observadas em de 10 ensaios clínicos de terapêuticas antiplaquetárias no âmbito da prevenção secundária do AVC isquémico. Como esperado são visivelmente inferiores aqueles por nós obtidos, cifrando-se na ordem dos 4.2 a 7.8% dos casos (9).

Cumpramos justificar duas limitações atribuíveis à nossa investigação. Em primeiro lugar, o facto de ter sido cega relativamente a variáveis sócio-culturais, económicas e de recursos, sublinhando contudo, que se tratou de um estudo descritivo e não analítico. Depois, relativamente à ausência de uma revisão sistemática das "outras" razões invocadas para incumprimento terapêutico por parte dos doentes e o porquê da suspensão da medicação sem motivo aparente, invocar que, tal recolha de informação foi condicionada pelo carácter lacónico e pouco informativo das repostas dos doentes quando confrontados.

De uma forma ou de outra é incontornável que existe um óbvio viés na transmissão da informação médica e que este se poderá, em última análise, atribuir à existência de deficiências na relação médico-doente.

De futuro, pensamos que seria útil debruçarmo-nos sobre este problema, procurando responder a algumas questões que permanecem ainda por explorar, designadamente: Traduzirão estes resultados apenas particularidades desta comunidade ou, por outro lado, reflectem o panorama nacional nesta matéria? Existirão padrões sociais, educacionais, económicos ou outros que possam justificar

eventuais assimetrias? Quais os fundamentos realmente subjacentes à falta de adesão terapêutica? Como se comportaram estes indivíduos relativamente ao cumprimento da terapêutica específica de outros factores de risco vasculares susceptíveis de modificação farmacológica? Qual o impacto da dimensão da não adesão terapêutica na morbimortalidade destes doentes?

No imediato urge implementar estratégias de correcção visando inverter esta situação. Necessariamente estas terão que passar pela melhoria da comunicação médico-doente de forma a otimizar a consciencialização do doente face à doença e ao seu tratamento. Não menos importante será actuar também ao nível dos prestadores de cuidados médicos, na tentativa de desmistificar a aura de benignidade associada ao AIT, sublinhando a gravidade do risco que acarreta e a urgência de abordagens correctas no domínio da sua investigação, terapêutica e vigilância (10). De forma complementar, deverá ser ponderada a introdução de medidas específicas de incentivo à toma da medicação, das quais são exemplo, o agendamento de visitas domiciliárias ou de contactos telefónicos com o objectivo de sensibilizar e reforçar o cumprimento terapêutico, ou a implementação de sistemas de controlo de distribuição de medicamentos e recuperação de embalagens. ■

Bibliografia

1. Antithrombotic trialists' Collaboration: Efficacy of Antiplatelet Therapy on Vascular Events. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
2. Risco de morrer em Portugal, 1999. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2001.
3. Correia M, Silva MR, Matos I, *et al*. Prospective Community-Based Study of Stroke in Northern Portugal: Incidence and Case Fatality in Rural and Urban Populations. *Stroke* 2004; 35: 2048-2053.
4. Hankey GJ. Stroke: Your Questions Answered. London: Churchill Livingstone 2002: 2-3.
5. Warlow CP, Denis MS, van Gijn J, *et al*. Stroke: a practical guide to management, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2001:106-146.
6. Silva MR, Correia M. Secondary Stroke Prevention with Antiplatelets: The patient and doctor adhere to treatment. Abstract. *Cerebrovascular Dis* 2001; 11(suppl 4): 90.
7. Hamann G, Weimar C, Glahn J, *et al*. Adherence to Secondary Stroke Prevention Strategies – Results from German Data Bank. Abstract. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 15: 282-288.
8. Sappok T, Faulstich ES, Kruck H, *et al*. Compliance With Secondary Prevention of Ischemic Stroke – A Prospective Evaluation. *Stroke* 2001; 32: 1884-1889.
9. Gencheva E, Sloan M, Leurgans S, *et al*. Attrition and Non-Compliance in Secondary Stroke Prevention Trials. Abstract. *Neuroepidemiology*. 2004;23:61-66.
10. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli, *et al*. Stoke. 2005 Feb 24; (Epub ahead of print).

Agradecimento: Ao Dr. Rui Chorão, pela forma simpática e disponível com que colaborou na revisão do manuscrito.

Correspondência:

João Paulo Gabriel
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Vila Real/Peso da Régua
Av. da Noruega, 5000-508 VILA REAL
Correio electrónico: jp.sequeira@iol.pt



Medulloblastomas em idade tardia - série de cinco adultos com mais de 40 anos

Medulloblastomas in adulthood - a series of 5 patients above the age of forty

Paulo Bugalho¹, Francisco Mascarenhas², José Pimentel¹

1- Laboratório de Neuropatologia, Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa. 2- Serviço de Radioterapia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recepção do trabalho: 5 de Janeiro de 2005 | Aceitação definitiva: 20 de Abril de 2005

Introdução

Os medulloblastomas são tumores de origem embrionária neuroepitelial, frequentes na infância, com uma prevalência de 3.3 por 100 000 habitantes. Nos adultos, os medulloblastomas tem uma prevalência dez vezes menor, com um pico entre os 16 e os 20 anos de idade, sendo raros a partir dos 40 anos. São também mais frequentemente de tipo desmoplástico e têm localização hemisférica cerebelosa predominante. Os medulloblastomas de início tardio (acima dos 40 anos) estão mal caracterizados.

Objectivos

Caracterização dos casos de medulloblastoma em doentes com mais de 40 anos, constantes dos arquivos do Laboratório de Neuropatologia do Hospital de Santa Maria, no que se refere à topografia, histologia e evolução; ainda comparação com a literatura referente aos medulloblastomas do adulto em geral.

Metodologia

Recolha de casos a partir da base de dados do Laboratório de Neuropatologia do Hospital de Santa Maria. Revisão de processos clínicos. Revisão de lâminas. Revisão da literatura publicada sobre os medulloblastomas do adulto em geral publicada nos últimos 5 anos, a partir da Medline.

Resultados

Foram recolhidos 5 casos. Verificou-se predomínio de tumores desmoplásticos e dos hemisférios cerebelosos. Dois dos casos foram ilustrativos da possibilidade de sobrevida longa apesar de remoção cirúrgica incompleta ou de recidiva local. De uma forma geral, a nossa série revelou maior sobrevida e maior tempo livre de recidiva em comparação com séries idênticas da literatura.

Conclusão

O número reduzido de doentes não permite estabelecer qualquer inferência estatística; as diferenças encontradas poder-se-ão dever à predominância, na nossa série, de doentes com factores de bom prognóstico (sem lesão residual após a cirurgia e sem metástases). Por outro lado, este prognóstico mais favorável poderá estar relacionado com características histológicas do próprio tumor, como seja uma menor agressividade biológica do medulloblastoma nestas idades.

Palavras chave: Medulloblastomas, desmoplasia, radioterapia, quimioterapia, cirurgia.

Introduction

Medulloblastoma are aggressive tumours that originate in neuroepithelial germinative cells. They are common in infancy, with an estimated prevalence of 3.3 per 100000. In adults, medulloblastoma have a prevalence of about one tenth of children's, which is higher between 16 and 20 years of age, being very low after the fourth decade. Desmoplastic histopathologic findings and a lateral location is more frequent in adult medulloblastoma. There is few data on late onset medulloblastoma (above the age of forty).

Objectives

To describe the topographic, histologic and evolutive characteristics of medulloblastoma cases above the age of forty, registered in the Neuropathology Laboratory of Santa Maria Hospital data base and review of the literature on adult medulloblastoma in general published in the last five years.

Methods

Medulloblastoma cases over the age of forty were collected from the records of Hospital Sta. Maria Neuropathology Laboratory. Pathological and clinical data was revised. Review of adult medulloblastoma literature published over the last five years, using Medline.

Results

We found 5 patients. Desmoplastic and hemispheric cases predominated. Two cases illustrated the possibility of long survival even in spite of incomplete tumour resection or relapse. In general, our cases showed better prognosis than that described in most series on adult medulloblastoma in general.

Conclusion

This small sample of patients does not allow for statistically significant conclusions; these findings could be related to the predominance of good prognostic factors in our sample (no residual lesion, no metastases). However, a less aggressive biological behaviour can also account for this better prognosis.

Keywords: Medulloblastomas, desmoplasia, radiotherapy, chemotherapy, surgery.



Introdução / Objectivos

Os meduloblastomas são neoplasias malignas do cerebelo, de origem embrionária neuroepitelial, com capacidade de diferenciação múltipla, mais frequentemente nas linhagens glial e/ou neuronal. Distinguem-se dois sub-tipos histológicos principais, clássico e desmoplástico, e três menos frequentes, de células grandes, melanótico e medulomioblastoma. São mais comuns na infância, com uma prevalência de 3.3/100000⁽¹⁾, e neste grupo etário mais frequentemente de tipo clássico e de localização vermiana, mediana⁽²⁾. Nos adultos, têm uma prevalência dez vezes menor, com um pico de incidência entre os 16 e os 20 anos de idade, reduzindo-se progressivamente, de tal maneira que é muito baixa após os 40 anos⁽³⁾. Na idade adulta, estes tumores apresentam-se mais frequentemente sob a forma desmoplástica e têm preferencialmente localização hemisférica cerebelosa^(2,3). Os casos de doentes com meduloblastomas do adulto de início tardio, acima dos 40 anos, são raros⁽³⁾, razão porque se encontram mal caracterizados.

Tivemos como objectivos a caracterização topográfica, histopatológica e evolutiva dos meduloblastomas de início adulto tardio, constantes dos arquivos do Laboratório de Neuropatologia do Hospital de Santa Maria desde 1989 até 2003, bem como a comparação dos dados obtidos neste grupo com os publicados na literatura sobre os meduloblastomas do adulto em geral.

Metodologia

Recolha de casos de doentes com meduloblastomas diagnosticados acima dos 40 anos de idade, a partir da base de dados do Laboratório de Neuropatologia do Hospital de Santa Maria, desde 1989 a 2003. Revisão de lâminas e realização das colorações ou estudos imunocitoquímicos julgados necessários para melhor caracterização do sub-tipo histológico. Revisão dos processos clínicos dos Serviços de Neurologia e Radioterapia, e dos protocolos cirúrgicos do Serviço de Neurocirurgia do Hospital de Santa Maria, e recolha de informação referente à evolução pós-cirúrgica junto a outras instituições nas quais o doente foi também seguido.

Resultados

Foram obtidos 5 casos de meduloblastomas em doentes com mais de 40 anos, correspondentes a 19,9% de todos os casos de meduloblastoma em doentes adultos (mais de 16 anos) constantes na base de dados, no mesmo período de tempo.

A Tabela 1. resume as suas principais características, no que se refere à idade, sexo, topografia, tipo histológico,

extensão da remoção cirúrgica, tipo de radioterapia, tempo de sobrevida após cirurgia, tempo para recidiva e tipo desta. Na maioria dos doentes, o tumor tinha localização hemisférica. Verificou-se predominância de formas desmoplásticas em relação às formas clássicas. A remoção do tumor foi total em todos os doentes, excepto no caso 2, de localização vermiana. Todos os doentes foram sujeitos a radioterapia de todo o neuroeixo. Os doentes com forma clássica de meduloblastoma tiveram maior sobrevida. São de salientar o caso 2, no qual se verifica uma sobrevida longa (12 anos) apesar de remoção incompleta do tumor, e o caso 4, com uma sobrevida de 6 anos apesar de ter havido recidiva local precoce do tumor (tendo então sido sujeito a reintervenção cirúrgica e radioterapia local e de todo neuroeixo).

A Tabela 2. compara os dados da literatura dos meduloblastomas do adulto em geral dos últimos 5 anos, com os obtidos no nosso grupo, no que se refere à idade, sub-tipo histológico, topografia do tumor, percentagem de doentes livre de recidiva ao fim de 1,5 e 10 anos, percentagem de doentes vivos ao fim de 1,5 e 10 anos, tempo médio livre de recidiva e tempo médio de sobrevida. Constata-se, no nosso grupo, e em relação à grande maioria das séries, maior percentagem de formas desmoplásticas e hemisféricas, maior percentagem de doentes vivos ao fim de 1 e 5 anos, e ainda maior percentagem de doentes livres de recidiva ao fim de 1 ano.

Discussão

Os meduloblastomas são neoplasias de grande agressividade biológica, com ocorrência frequente de disseminação leptomeníngea, de recidivas e de metastização no neuroeixo. A possibilidade de ressecção cirúrgica total, a introdução de radioterapia de todo o neuroeixo e, posteriormente, de esquemas de quimioterapia eficazes, vieram melhorar substancialmente o prognóstico dos meduloblastomas. Actualmente está preconizada a cirurgia precoce, com remoção o mais alargada possível da lesão, complementada com radioterapia dirigida ao leito tumoral bem como ao restante neuroeixo, a fim de evitar recidivas ou metastização. Em crianças com menos de 3 anos de idade, sempre que a remoção cirúrgica não for completa ou existir doença disseminada, está ainda indicada a utilização de quimioterapia com o objectivo de reduzir a dose de radiação necessária (a fim de evitar sequelas cognitivas) ou meramente com intenção paliativa, ainda que não exista um protocolo terapêutico consensual. São considerados factores de mau prognóstico pós-cirúrgico a existência de lesão residual maior do que 1,5 cm², a ocorrência de



Tabela I. Caracterização clínica dos casos de meduloblastoma acima dos 40 anos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Idade	43	45	45	70	41
Sexo	M	F	F	F	M
Topografia	hemisférica	vérmis	hemisférica	hemisférica	hemisférica
Histologia	clássico	clássico	desmoplástico	desmoplástico	desmoplástico
Remoção	total	sub-total	total	total	total
Radioterapia	neuroeixo	neuroeixo	neuroeixo	neuroeixo	neuroeixo
Recidiva	não	não	frontal e sistémica	local (8 meses)	frontal e leptomeningea (3 anos)
Sobrevida	vivo (12 anos)	vivo (12 anos)	falecido (9 anos)	falecido (6anos)	falecido (6 anos)

Tabela II. Comparação dos dados obtidos com os dados constantes de séries de meduloblastomas do adulto (>16 anos)

	Idades em anos (média)	Histologia (desmoplásticos)	Topografia (hemisféricos)	% Livre recidiva (1/5/10 anos)	% Sobrevida (1/5/10 anos)	Tempo médio livre de recidiva (anos)	Sobrevida média (anos)
Meduloblastomas acima dos 40 anos	48.8	60%	80%	80/80/40	100/100/40	7.1	9
Brandes, 2003 (4)	26	34%	39%	83/65/-	-/75/-	6.7	8.15
Abacioglu, 2002(5)	27	45%	50%	-/63/50	-/65/51	2.1	-
Malheiros, 2002 (6)	34	80%	73%	80/80/68	86/72/72	-	-
Coulbois, 2001(7)	30	50%	77%	81/81/63	-/81/-	3.6	5
Jenkin, 2000 (8)	21.5	21%	42%	-	-/65/-	-	-
Chan, 2000 (9)	25.5	38%	59%	80/83/45	95/57/40	-	-
Boiardí, 2000 (10)	30	29%	71%	-/85/63	-/45/29	4.1	7.7
Giordana, 1999 (3)	29	44%	67%	-	-/69/-	-	-

metastização e uma idade inferior a três anos ⁽¹⁾.

No que se refere aos adultos, existe menos informação quanto às modalidades terapêuticas e prognóstico, utilizando-se, por analogia, os protocolos propostos para as crianças. Algumas séries têm sugerido um melhor prognóstico dos meduloblastomas do adulto em relação aos das crianças ^(9,5,8), o que no entanto tem sido negado por outras ⁽⁴⁾. Como explicação para este eventual melhor prognóstico têm sido apontadas várias características que diferenciariam os meduloblastomas neste grupo etário dos das crianças, como seja a menor agressividade da forma desmoplástica e a maior facilidade de remoção cirúrgica conferida pela localização periférica ⁽¹¹⁾. Alguns autores encontraram também algumas características histológicas supostamente favoráveis nos meduloblastomas do adulto, como um índice proliferativo menor e um maior índice de apoptose ⁽²⁾.

O reduzido número de casos recolhidos não permite fazer inferências estatísticas. O caso 2 é ilustrativo da possibilidade de sobrevida longa, livre de recidiva, apesar da existência de tumor residual após cirurgia, a qual tem sido considerada como um dos principais factores de mau prognóstico. Recentemente este factor foi minorado, sendo apontado apenas como determinante a existência de metastização a quando do diagnóstico ⁽⁸⁾. O caso 4 ilustra ainda a importância da radioterapia e reintervenção

cirúrgica precoce no controlo da recidiva, como tem sido apontado por outros autores ^(9,6) para os meduloblastomas do adulto no seu conjunto. Os dados obtidos são ainda sugestivos de um melhor prognóstico neste sub-grupo etário quando comparados com os dos meduloblastomas do adulto em geral, particularmente no primeiro e quinto ano após a cirurgia. Este facto poderá dever-se, no entanto, às características da nossa amostra, composta por uma grande percentagem de doentes com factores de bom prognóstico (apenas o caso 2 poderia ser considerado de alto risco pela existência de doença residual após a cirurgia). Deve ainda referir-se a menor uniformidade das médias etárias na nossa amostra, o que dificulta a comparação dos resultados com as médias colhidas na literatura. Por outro lado, outros factores poderão estar na base deste melhor prognóstico, como seja uma menor agressividade biológica do meduloblastoma em idades avançadas. Esta hipótese, no entanto, carece de confirmação por intermédio de estudos prospectivos com maior número de casos. ■



Bibliografia

1. Gilbertson RJ. Meduloblastoma: signalling a change in treatment. *The Lancet Oncology* 2004; 5: 209-218
2. Sarkar C, Pukalesh P, Karak AS, et al. Are childhood and adult medulloblastomas different? A comparative study of clinicopathological features, proliferation index and apoptotic index. *J Neurooncol* 2002; 59: 49-61
3. Giordana MT, Schiffer P, Lanotte M, et al. Epidemiology of adult medulloblastoma. *Int J Cancer* 1999; 80: 689-692
4. Brandes AA, Ermani M, Amista O, et al. The treatment of adult with medulloblastoma: a prospective study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 57: 755-761
5. Abacioglu U, Uzel O, Sengoz M, et al. Medulloblastoma in adults: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54: 855-860
6. Malheiros SMF, Franco CMR, Stávale JN, et al. Medulloblastoma in adults: a series from Brazil. *J Neurooncol* 2002; 60: 247-253
7. Coulbois S, Civit T, Grignon Y, et al. Medulloblastoma de L'Adulte: a propos de 22 cas, revue de la littérature et perspectives thérapeutiques. *Neurochirurgie* 2001;47:6-12
8. Jenkin D, Shabanah M, Shail E et al. Prognostic factors for medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phy* 2000 ; 47: 573-584
9. Chan AW, Tarbell JN, Black PM et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 2000; 47: 623-632
10. Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Fariselli L, Zappacosta B, Salmaggi. Embryonal tumors in the adult population: implications in therapeutic planning. *Neuro Sci* 2000; 21: 23-30
11. Peterson K, Russel WW. Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology* 1995; 45: 440-442

Correspondência:

Paulo Bugalho
Serviço de Neurologia
Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira, nº 126
1349-019 Lisboa
Correspondência: paulobugalho@sapo.pt

Distrofia Muscular das Cinturas tipo 21: Apresentação dos primeiros casos clínicos portugueses

Limb-girdle muscular dystrophy type 21: Report of the first Portuguese clinical cases

Luís Negrão¹, Argemiro Geraldo¹, Olinda Rebelo¹, Anabela Marques¹, Rosário Santos², Luís Cunha¹

1- Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra; 2-Unidade de Genética Molecular do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães, Porto.

Recepção do trabalho: 27 de Dezembro de 2004 | Aceitação definitiva: 14 de Março de 2005

Introdução

A Distrofia Muscular das Cinturas tipo 21 é uma nova forma de Distrofia Muscular das Cinturas autossómica recessiva, causada por mutações no gene da proteína relacionada à fukutina, localizado no cromossoma 19q13.3. Descrita inicialmente no ano de 2000, é uma doença de distribuição geográfica universal.

Objectivos

Apresentar as características clínicas e laboratoriais de cinco doentes portugueses pertencendo a diferentes famílias com doença muscular e mutações no gene da proteína relacionada à fukutina.

Material e Métodos

Foram analisados cinco doentes com a mutação C826A (Leu276Ileu) no gene da proteína relacionada à fukutina, relativamente às manifestações clínicas e exames complementares de diagnóstico.

Resultados

Um doente apresenta sintomas de fadiga e cansaço fáceis, mas sem sinais de fraqueza muscular; nos outros doentes, a fraqueza muscular tem uma idade de início variável, é lentamente progressiva, predominando e localizando-se inicialmente ao nível dos músculos da cintura pélvica, com dificuldade progressiva, mas sem perda da marcha autónoma. A hipertrofia do grupo muscular gémeo-solhar, a maior fraqueza dos músculos adutores da coxa, comparativamente aos abdutores e a fraqueza muscular menos acentuada dos músculos da cintura escapular, do braço e dos flexores da cabeça, salientam-se no quadro clínico. Laboratorialmente, os valores séricos de creatina kinase estão elevados. Quatro doentes apresentam uma diminuição igual ou superior a 50% da fracção de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo. A análise histológica muscular revelou um padrão distrófico geral, ligeiro, com normal localização da distrofina, sarcoglicanos e disferlina. Em dois doentes, observou-se irregularidade da marcação da merosina na lâmina basal das fibras musculares.

Conclusão

Este grupo de doentes é semelhante, nas suas características clínico-laboratoriais, ao que tem sido referido na literatura. A doença salienta-se pela sua evolução benigna, com preservação da marcha e compromisso cardíaco frequente. A mutação C826A é a mais frequente nos países europeus e a ela se associa uma menor gravidade da doença.

Palavras-chaves: Distrofia muscular das cinturas autossómica recessiva, Distrofia muscular das cinturas 21, FKRP, α -distróglicano.

Título de cabeçalho: Distrofia Muscular das Cinturas tipo 21: Apresentação dos primeiros casos clínicos portugueses.

Introduction

Limb-girdle muscular dystrophy type 21 is a new form of muscle disease, caused by mutations in the fukutin-related protein gene, mapping to chromosome 19q13.3. The first clinical report appeared in 2000 and it is a worldwide disease.

Objectives

To present the clinical and laboratory findings of five Portuguese patients from five not related families with muscle disease and mutations in the fukutin-related protein gene.

Patients and Methods

The clinical and laboratory findings of five patients with the mutation C826A (Leu276Ileu) in the fukutin-related protein gene were analysed.

Results

One patient presented with easy fatigability, without muscle weakness. Four other patients had a slowly progressive proximal muscle weakness of lower-limbs-onset, causing moderate gait disturbance, with variable age of presentation. Muscle hypertrophy of the gastrocnemius-soleus complex, the greatest adductor muscle weakness of the thighs than of the abductor muscles and the less pronounced weakness at the scapular girdle, arm and neck flexors were features that completed the clinical deficit. The serum creatine kinase values were elevated in all patients and four patients presented a reduction of 50% or more of the left ventricular ejection fraction. Histologically the muscle showed changes characteristic of a muscle dystrophy, with normal characterization and localization of dystrophin, sarcoglycans and dysferline. In three patients an irregular pattern of merosine labeling was observed.

Conclusion

This group of patients is similar, from a clinical and laboratory point of view, to other clinical series published in literature. It is characterized by benign evolution, with preserved walking until late in life, frequent cardiac compromise and the mutation C826A (Leu276Ileu), which is the most frequent in European countries and the one which carries a more benign prognosis.

Keywords: Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 21, limb-girdle muscular dystrophy type 21, FKRP, α -dystroglycan.

Running title: Limb-girdle muscular dystrophy type 21: Report of the first Portuguese clinical cases.

Introdução

As Distrofias Musculares das Cinturas (DMC) são doenças musculares geneticamente heterogêneas, de transmissão autossômica dominante ou recessiva (1), sendo as últimas significativamente mais frequentes. Caracterizam-se pelo desenvolvimento de fraqueza muscular primária e progressiva ao nível das cinturas pélvica e escapular, de grande variabilidade quanto à gravidade e rapidez de progressão clínica.

Em 2000, Driss et al. (2) descreveram uma nova forma de DMC, de transmissão autossômica recessiva, em 13 indivíduos de uma família tunisina consanguínea. O locus da doença foi mapeado no cromossoma 19q13.3 e proposta a designação de DMC2I para a doença. Em 2001 Brockington et al. (3), após estabelecer uma relação de causalidade entre mutações no gene da proteína relacionada à fukutina (FKRP), localizado no cromossoma 19q13.3 e a Distrofia Muscular Congénita 1C (DMC1C), identificou a DMC2I como uma variante alélica, de menor gravidade, da DMC1C (4).

A DMC2I está associada a uma perturbação da glicosilação da glicoproteína membranar α -dístroglicano, com repercussão secundária na estabilidade do complexo glicoproteína associada à distrofina (DAG) (5). Daqui resulta uma diminuição da resistência mecânica da fibra muscular aos ciclos repetitivos de activação-relaxamento musculares (6), com conseqüente necrose da fibra muscular e, mais tarde, fraqueza muscular clinicamente evidente. A DMC2I engloba-se no grupo mais vasto de doenças humanas genericamente designadas por α -dístroglicanopatias (7).

No Arquivo Clínico da Consulta Externa de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia dos HUC tivemos a oportunidade de identificar cinco doentes com DMC2I, ainda não descrita na população portuguesa e que são o objecto deste artigo.

Material e Métodos

Foram observados regularmente na Consulta Externa de Doenças Neuromusculares cinco doentes, dos quais três do sexo feminino, com idades actuais compreendidas entre os 28 e 45 anos e com o diagnóstico recente de Distrofia Muscular das Cinturas tipo 2I, durante períodos que variaram entre os 2 e 30 anos. Foram analisadas as histórias clínicas e a avaliação manual da força muscular, de acordo com a Escala do Medical Research Council.

A determinação sérica da creatina kinase (CK), a avaliação da função respiratória na posição sentado, o estudo cardíaco, electrocardiográfico e ecocardiográfico, assim como o estudo electromiográfico, tinham sido realizados e estavam disponíveis para análise nos cinco doentes. Três doentes efectuaram estudo muscular da

cintura pélvica e coxa por ressonância magnética, com imagens axiais ponderadas em T1.

Os cinco doentes realizaram biópsia muscular no músculo Deltóide, tendo os fragmentos de biópsia muscular sido congelados em isopentano arrefecido em azoto líquido e armazenados a -70°C . Foram efectuados cortes de congelação a 8μ de espessura, transversais e longitudinais e corados por técnicas de rotina nomeadamente, histoquímica (H/E, PAS, Red-oil, e Tricrómio de Gomori) e histoenzimologia (NADH-TR, SDH, ATPase pH4.35 e pH9.4). O estudo imunohistoquímico foi efectuado em cortes de congelação transversais a 4μ de espessura aos quais foram aplicados anticorpos anti-distrofina (Dys1, Dys2 e Dys3 – Novocastra), anti-sarcoglicanos (α , β , γ , δ – Novocastra), anti-disferlina (Novocastra) e anti-merosina (Novocastra).

No estudo de genética molecular, procedeu-se ao rastreio sistemático do gene da *fukutin-related protein*, onde todas as regiões exónicas e junções exão-intrão foram submetidas a sequenciação directa, em ambos os sentidos.

Para distinguir polimorfismos de mutações causais, foram efectuados rastreios populacionais (110 indivíduos controlo) para todas as alterações não documentadas.

Resultados

Casos clínicos

Doente 1: Doente do sexo feminino, raça caucasiana, nascido em 1972 de pais não consanguíneos. História familiar de doença muscular semelhante (ver caso clínico 5). Desenvolvimento motor na infância e adolescência normal. Na primeira metade da 3ª década de vida inicia queixas de mialgias de esforço nos membros inferiores e lombalgias e, aos 25 anos de idade, dificuldades na corrida, subida de escadas e elevação a partir de planos inferiores e quedas ocasionais. Fraqueza muscular lentamente progressiva num período de 7 anos. O exame neurológico revela uma tetraparésia flácida, de predomínio proximal, grau 4 a nível da cintura escapular e do braço; grau 3 a nível da flexão da coxa; grau 4 a nível dos músculos da perna e na flexão da cabeça. Arreflexia miotática nos membros inferiores. A marcha, que realiza sem apoio, é impossível em calcanhares e evidencia agravamento da lordose lombar fisiológica e bamboleio das ancas. A manobra de Gowers é positiva. Está presente hipertrofia do grupo muscular gêmeo-solhar. Não há retracções tendinosas nem contracturas articulares. O fenómeno miotónico é negativo; não se observam fasciculações e o exame do sistema sensorial é normal.

Doente 2: Doente do sexo feminino, raça caucasiana, nascido em 1976 de pais consanguíneos, primos em 2º grau. Sem história familiar relevante. Desenvolvimento motor na infância normal. No início da segunda metade da 2ª década

de vida inicia queixas de cansaço fácil, dificuldades na corrida e na subida de escadas e quedas ocasionais. Fraqueza muscular lentamente progressiva num período de 11 anos. O exame neurológico revela uma tetraparésia flácida, de predomínio proximal, grau 4 a nível da cintura escapular e braço, grau 2 a nível da flexão da coxa e grau 4 a nível dos músculos da perna e na flexão da cabeça. Regista-se uma assimetria na força muscular dos grupos musculares adutores e abdutores da coxa, grau 1 e 4, respectivamente. Arreflexia miotática patelar. A marcha, que realiza sem apoio, é impossível em calcanhars e apresenta agravamento da lordose lombar fisiológica e bamboleio das ancas. A manobra de Gowers é positiva. Está presente hipertrofia do grupo muscular gémeo-solhar (Fig.1). Não há



Fig 1. Hipertrofia do complexo muscular gémeo-solhar (doente 2).

retracções tendinosas nem contracturas articulares. O fenómeno miotónico é negativo; não se observam fasciculações e o exame do sistema sensorial é normal.

Doente 3: Doente do sexo masculino, raça caucasiana, nascido em 1971 de pais consanguíneos, primos em 1º grau. Sem história familiar relevante. Desenvolvimento motor na infância normal. Na segunda metade da 2ª década de vida inicia queixas de dores lombares, cansaço fácil e dificuldades na subida de escadas. Fraqueza muscular lentamente progressiva, num período de 8 anos. O exame neurológico revela uma tetraparésia flácida, de predomínio proximal, grau 3 a nível da cintura escapular e braço, grau 1 a nível da flexão da coxa e grau 4- a nível dos músculos da perna e grau 3 na flexão da cabeça. Regista-se uma assimetria na força muscular desenvolvida pelos grupos musculares adutores e abdutores da coxa, grau 0 e 2, respectivamente. Arreflexia miotática generalizada. A marcha, que realiza sem apoio, é impossível em calcanhars e pontas, apresenta agravamento da lordose lombar fisiológica e bamboleio das ancas. A manobra de Gowers é positiva. Regista-se hipertrofia do grupo muscular gémeo-solhar. Não há retracções tendinosas nem contracturas articulares. O fenómeno miotónico é negativo;

não se observam fasciculações e o exame do sistema sensorial é normal.

Doente 4: Doente do sexo masculino, raça caucasiana, nascido em 1959 de pais consanguíneos, primos em 1º grau. História familiar de doença muscular semelhante no irmão mais velho (sem registo clínico hospitalar). Desenvolvimento motor na 1ª infância normal. No início da 2ª década de vida, refere alterações na marcha, com diminuição nas actividades físicas de recreio. Os amigos notavam que "as pernas pareciam os braços de Popeye". Fraqueza muscular lentamente progressiva num período de 35 anos. O exame neurológico revela uma tetraparésia flácida, de predomínio proximal, grau 3 e 2 a nível da cintura escapular e braço, respectivamente e grau 1 a nível da flexão da coxa e grau 4- e 3 a nível dos músculos da perna e flexão da cabeça, respectivamente. Regista-se uma assimetria na força muscular desenvolvida pelos grupos musculares adutores e abdutores da coxa, grau 1 e 4, respectivamente. Arreflexia miotática generalizada. A marcha que realiza com apoio, desenvolve-se lentamente, é impossível em calcanhars e pontas, apresenta agravamento da lordose lombar fisiológica e bamboleio das ancas. A manobra de Gowers é positiva. Observa-se hipertrofia do grupo muscular gémeo-solhar. Não há retracções tendinosas nem contracturas articulares. O fenómeno miotónico é negativo, não se observam fasciculações e o exame do sistema sensorial é normal.

Doente 5: Doente do sexo feminino, raça caucasiana, nascido em 1970, de pais não consanguíneos. História familiar de doença muscular semelhante (prima em 4º grau, não consanguíneo, do doente do caso clínico 1). Desenvolvimento motor na infância e adolescência normal. No final da 3ª década de vida, inicia queixas de mialgias de esforço nos membros inferiores e cansaço fácil. O exame neurológico é normal, nomeadamente ausência de hipertrofia do grupo muscular gémeo-solhar ou fraqueza muscular. Não apresenta retracções tendinosas nem contracturas articulares. O fenómeno miotónico é negativo, não se observam fasciculações e o exame do sistema sensorial é normal.

Exames Complementares de Diagnóstico:

Determinação sérica de CK

Os valores séricos estavam elevados em todos os doentes nas várias determinações seriadas efectuadas, com valores máximos de: 2 458 U/L (doente 1), 20 680 U/L (doente 2), 1 613 U/L (doente 3), 1 256 U/L (doente 4) e 4 796 U/L (doente 5).

Estudo Electromiográfico

O estudo de condução nervosa motora e sensitiva foi

normal em todos os doentes. No exame muscular com eléctrodo-agulha, os músculos proximais dos membros superiores e inferiores, apresentaram potenciais de unidade motora polifásicos (PUM), de duração e amplitude diminuídos, característicos de lesão da fibra muscular. No doente 5 esta alteração da morfologia dos PUM estava limitado ao músculo Iliopsoas e era de grau ligeiro.

Função Respiratória

As provas ventilatórias efectuadas com os doentes sentados revelaram valores normais nos parâmetros capacidade vital forçada e do volume expiratório forçado médio no primeiro segundo em quatro doentes e discreta diminuição do primeiro parâmetro no doente 4.

Função Cardíaca

No doente 1, a fracção de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo e as paredes das cavidades cardíacas eram normais. Nos outros doentes, a fracção de ejeção sistólica estava reduzida: doente 2 – 45%; doente 3 – 30%; doente 4 – 15% e doente 5 – 50%. As cavidades cardíacas estavam aumentadas nos doentes 3 e 4, e eram normais nos doentes 2 e 5 e observava-se hipocinésia do septo interventricular e da parede anterior do ventrículo esquerdo no doente 2 e hipocontractilidade acentuada, generalizada, no doente 4.

Os sinais de disfunção cardíaca descritos parecem ser independentes da duração ou gravidade da doença.

O estudo electrocardiográfico era normal ou apresentou alterações inespecíficas nos 5 doentes.

Biopsia Muscular

O padrão histológico geral era semelhante em todos os doentes na natureza e gravidade das alterações observadas e aparentemente independente do tempo de evolução da doença (Fig.2). Predominava a variabilidade do tamanho das fibras musculares, com fibras atrofiadas e hipertrofia de

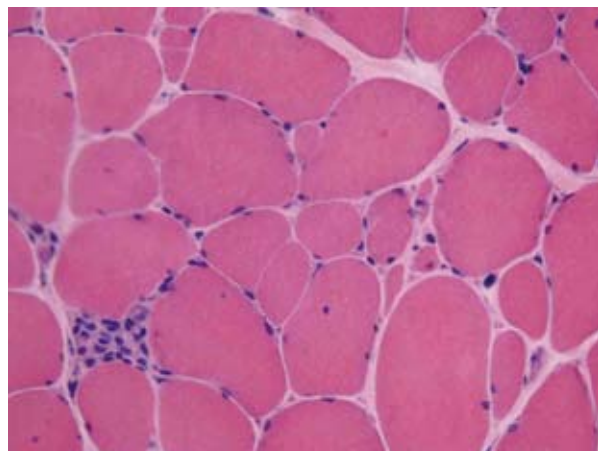


Fig 2. Hematoxilina/Eosina, X400 (Músculo Deltóide direito, Doente 1).

fibras e aumento das centralizações nucleares. Observavam-se raras fibras em necrose e o aumento da fibrose endomisial e/ou perimisial era ligeira ou estava ausente (doente 2) e o infiltrado adiposo, em grau moderado, só se observou no doente 4.

A estrutura interna das fibras estava preservada, não havia predomínio do tipo de fibras, infiltrados inflamatórios ou alterações vasculares. O estudo imunohistoquímico mostrou localização normal das proteínas distrofina, sarcoglicanos e disferlina. O estudo imunohistoquímico com anticorpos anti-merosina mostrou um padrão irregular nos doentes 1 e 5, era normal no doente 4 e não foi possível, por dificuldades técnicas, a sua análise nos outros dois doentes.

Ressonância Magnética Muscular

O estudo muscular por ressonância magnética realizada nos doentes 1, 3 e 4 revelou uma infiltração adiposa, grau 4 (substituição do tecido muscular por gordura) nos músculos nadegueiros, adutores e paravertebrais, com extensão aos abdutores da coxa. A infiltração adiposa era de grau 2 (quantidade de gordura semelhante ao tecido muscular) nos músculos da coxa, faces anterior e posterior, terço proximal, sendo normal no seu terço distal. As alterações eram relativamente simétricas.

Análise Genética

Foi detectada a alteração C826A (Leu276Ileu), em homozigotia, no exão 4 do gene da *fukutin-related protein*, nos cinco doentes.

Discussão

Segundo Poppe e col. (8) esta nova forma de DMC corresponde a uma percentagem significativa, no conjunto mais vasto das Distrofias Musculares das Cinturas. O mesmo se verifica na nossa consulta, só sendo ultrapassada, em número, pelas formas secundárias a défice de calpaina e disferlina.

A doença muscular secundária a mutações no gene FKRП pode manifestar-se como Distrofia Muscular Congénita 1C (DMC1C) (3) ou sob a forma de DMC2I, sendo as duas consideradas doenças alélicas (4). No primeiro caso, DMC1C, a doença é clinicamente mais grave, com os doentes a não adquirirem a capacidade de marcha autónoma e com diminuição da esperança de vida. No segundo caso, a idade de início da doença é variável, podendo subdividir-se em dois grupos (9): o primeiro manifesta os primeiros sinais da doença no fim da primeira década de vida, adquirindo características clínicas e de prognóstico semelhantes à Distrofia Muscular de Duchenne; o segundo, com início da doença no fim da adolescência e

vida adulta, associa-se a um melhor prognóstico funcional permitindo considerar a doença como benigna. Cedo se reconheceu a variabilidade fenotípica inter-familiar da doença (4) e mais recentemente foi salientada a variabilidade fenotípica intra-familiar (10), o que sendo comum nas DMC em geral, parece ser mais frequente nesta forma de DMC.

As correlações genótipo-fenótipo foram analisadas por Mercuri e col. (9). As formas adultas estão frequentemente associadas à mutação pontual C826A (Leu276Ileu), o que nunca se verifica nas formas congénitas e a gravidade da doença é maior nos heterozigóticos compostos do que nos casos homozigóticos para a substituição da Leucina pela Isoleucina. A gravidade fenotípica na DMC21 parece ser determinada, em parte, pela segunda mutação alélica.

Um outro aspecto significativo da doença e referido na literatura (11) é a presença de mutações no gene da FKRP não associadas a manifestações clínicas, nomeadamente fraqueza muscular. É uma situação semelhante ao que verificámos no doente 5, apesar de os resultados de vários exames complementares de diagnóstico serem anormais. Não há certeza de que a doença não se torne clinicamente evidente mais tarde (8) e por outro lado, este facto, sugere que outros mecanismos moduladores da gravidade do fenótipo, que não a mutação patogénica, poderão ser importantes na determinação do fenótipo.

Um aspecto exaustivamente estudado e importante na caracterização inicial e compreensão do mecanismo patogénico subjacente à doença, é a expressão muscular da glicoproteína α -dístroglicano nas biopsias musculares (3,12). Esta glicoproteína apresenta reduzida imunoreactividade ou está ausente na DMC1C e na DMC2I a sua expressão na lâmina basal da fibra muscular está também frequentemente diminuída. A merosina, em consequência da relação estrutural directa com o α -dístroglicano, é secundariamente afectada, mas em menor grau e pode ser normal nas formas clínicas mais ligeiras. O α -dístroglicano é um componente estrutural do DAG, importante na sua preservação e, em último lugar, da própria fibra muscular. Depende do produto proteico do gene da FKRP para a sua normal glicosilação, que é deficiente nestas duas doenças alélicas, assim como na Distrofia Muscular de Fukuyama, na Doença "Muscle Eye-Brain", no Síndrome Walker-Warburg e Miosite Hereditária de Corpos de Inclusão, hoje designadas em conjunto como α -dístroglicanopatias (7).

A confirmação imunohistoquímica da redução ou ausência de imunoreactividade destas duas proteínas foi importante na definição e individualização inicial deste grupo de doenças e é uma alteração importante para a suspeita diagnóstica inicial. Não tivemos oportunidade de

realizar o estudo imunohistoquímico para o α -dístroglicano, mas os resultados obtidos na análise imunohistoquímica da merosina sugerem, indirectamente, a sua alteração. A possibilidade de aplicação de rotina das técnicas de imunohistoquímica para o α -dístroglicano, permitirá um diagnóstico mais precoce desta doença.

O resultado do estudo muscular por ressonância magnética é concordante com a avaliação manual da força muscular, revelando selectividade no envolvimento dos diferentes grupos musculares da cintura pélvica e que contribuem para algumas das especificidades clínicas da doença.

O quadro clínico-laboratorial da DMC21 é mais ou menos uniforme nas formas com início na adolescência e vida adulta e está presente neste conjunto de doentes, salientando-se: 1- a grande variabilidade na idade de início da fraqueza muscular; 2- a evolução clínica lentamente progressiva e de gravidade ligeira, permitindo a todos os doentes a marcha autónoma vários anos após o início das manifestações (só um doente necessitando de apoio ao fim de 35 anos de evolução clínica); 3- a hipertrofia do complexo muscular gémeo-solhar; 4- a assimetria da fraqueza entre os grupos musculares abdutores e adutores da coxa; 5- a fraqueza muscular mais acentuada ao nível da cintura pélvica, comparativamente à cintura escapular; 6- a preservação da força muscular distalmente nos membros superiores e inferiores até estádios avançados da doença; 7- a cardiomiopatia dilatada, sem relação com a gravidade ou duração da doença; 8- a elevação variável, mas significativa dos valores séricos da creatina quinase; 9- o padrão miopático no exame muscular com eléctrodo-agulha nos músculos proximais dos membros superiores e inferiores e 10- o padrão histológico do tipo distrófico, ligeiro.

Em resumo, a DMC21 é uma forma de distrofia muscular secundária a mutações no gene da FKRP, com hipoglicosilação do α -dístroglicano e consequente disrupção do complexo glicoproteína associado à distrofina. Recentemente descrita, é frequente, de gravidade benigna quando as primeiras manifestações são na vida adulta, com uma significativa variabilidade fenotípica e com uma elevada incidência de compromisso cardio-respiratório nos doentes ainda ambulatorios. ■



Bibliografia

1. Beckmann JS, Brown RH, Muntoni F, et al. 66th/67th sponsored international workshop: The limb-girdle muscular dystrophies, 26-28 March 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1999;9:436-445.
2. Driss A, Amouri R, Bem Hamida C, et al. A new locus for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in a large consanguineous Tunisian family maps to chromosome 19q13.3. *Neuromuscular Disord* 2000;10:240-246.
3. Brockington M, Blake DJ, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1198-1209.
4. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2l as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001;10:2851-2859.
5. Muntoni F, Brockington M, Blake DJ, et al. Defective glycosylation in muscular dystrophies. *Lancet* 2002;360:1419-1421.
6. Bushby KMD, Beckmann JS. The 105th ENMC sponsored workshop: pathogenesis in the non-sarcoglycan limb-girdle muscular dystrophies, Naarden 12.4.-4.4.02. *Neuromuscul Disord* 2003;13:80-90.
7. Muntoni F. Journey into muscular dystrophies caused by abnormal glycosylation. *Acta Myologica* 2004; XXIII:79-84.
8. Poppe M, Cree L, Bourke J, et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2l. *Neurology* 2003;60:1246-1251.
9. Mercuri E, Brockington M, Straub V, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations in the Fukutin-related protein gene. *Ann Neurol* 2003;53:537-542.
10. Harel T, Goldberg Y, Shalev S, et al. Limb-girdle muscular dystrophy 2l: phenotypic variability within a large consanguineous Bedouin family associated with a novel mutation. *Euro J Hum Genet* 2004;12:38.43.
11. de Paula F, Vieira N, Starling A, et al. Asymptomatic carriers for homozygous novel mutations in the FKRP gene: the other end of the spectrum. *Euro J Hum Genet* 2003;11:923-930.
12. Brown SC, Torelli S, Brockington M et al. Abnormalities in α -Dystroglycan Expression in MDC1C and LGMD2l Muscular Dystrophies. *Am J Pathol* 2004;164:727-737.

Correspondência:

Luís Negrão
Serviço de Neurologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Correio electrónico: luis.negrao@netvisao.pt



Doenças Neuromusculares na etnia cigana em Portugal. Resultados preliminares de um inquérito aos neuropediatras e neurologistas portugueses *Neuromuscular Disorders in gypsy community in Portugal. Preliminary results of an inquire performed to Portuguese Neuropaediatricians and Neurologists*

Manuela Santos
Serviço de Neuropediatria

Recepção do trabalho: 30 de Dezembro de 2004 | Aceitação definitiva: 3 de Maio de 2005

Resumo

Têm sido descritas várias doenças neuromusculares na etnia cigana, algumas das quais com erros genético característico.

Pretendemos conhecer o número de doentes, bem como o tipo de patologia neuromuscular, observados em consultas de neuropediatria e de neurologia.

Foi pedido por correio electrónico aos neuropediatras e aos neurologistas que referenciassem os doentes.

Do total de cerca de 320 colegas contactados responderam 63. Foram referenciados 25 doentes, 16 dos quais com gamasarcoglinopatia, 7 com neuropatias e 2 com miopatia de multicolore.

O correio electrónico funcionou como um método fácil mas incompleto, de levantamento deste tipo de patologia. A caracterização das miopatias foi simples dado ser possível uma classificação quer pela existência de alterações estruturais na biopsia muscular quer por haver um marcador genético. Contudo, nos casos das neuropatias isto não foi possível. Este método de levantamento embora rápido, revelou-se insuficiente para uma caracterização adequada de algumas das doenças neuromusculares.

Palavras chave: ciganos, miopatia, neuropatia, neuromusculares

Abstract

Neuromuscular disorders have been described in gypsies, some of them with a characteristic genetic error.

Our propose was to establish the number and type of neuromuscular disorders in gypsy patients followed by child neurologists and neurologists.

It was asked to child neurologists and neurologists, by email, to report cases.

From of a total of 320 colleagues, 63 answered. Twenty five patients were reported, 16 had gamasarcoglinopathy, 7 had neuropathy and 2 had multiminicore disease.

Email was an ease, but incomplete, way to make a preliminar search for these patients. Characterization of myopathies was possible since there were either strutral changes in muscular biopsy or a gene marker of a disorder. In any of the cases of neuropathies, characterization was available. Although this was a quick method it revealed to be insufficient in order to charaterize neuromuscular disorders.

Key words: gypsies, myopathy, neuropathy, neuromuscular disorders

Introdução

Após as primeiras descrições de doença neuromuscular em ciganos [1,2] várias outras têm sido publicadas. As formas cujo defeito genético está bem caracterizado e que são características desta etnia são: a HMSN-Lom (mutação R148X no NDRG1 [3], a γ -sarcoglicanopatia (LGMD2C) com mutação C283Y no SQCG [2], o síndrome miastênico congénito (CMS) com mutação ϵ 1267delG no CHRNE [4], o síndrome de cataractas congénitas, dismorfia facial e neuropatia (CCFDN) com mutação IVS6 +389C>T no CTDP1 [5]. Existe ainda um outro tipo de neuropatia – HSMN tipo Russe cujo gene ainda não está completamente identificado [6]. Até este momento, apenas havia referência, no nosso país, a existência de doentes com γ -sarcoglicanopatia [7]. Atendendo a que se trata de um povo com uma mobilidade entre fronteiras e existindo famílias, com membros residentes em Portugal e outros em Espanha seria de esperar que fossem encontrados os mesmos tipos de doenças neuromusculares em ambos os países.

Objectivo

Pretendeu-se com este trabalho, saber o número de doentes neuromusculares de etnia cigana, o seu diagnóstico e distribuição geográfica.

Material e Métodos

Foi enviado um protocolo, por correio electrónico, aos membros da Sociedade Portuguesa de Neurologia e aos membros da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria, solicitando o número de casos conhecidos. Numa segunda fase foi enviado nova mensagem por correio electrónico pedindo uma resposta, mesmo que não tivessem doentes. Do protocolo constava o diagnóstico, nome de família, residência, origem, número de doentes prováveis, número de doentes observados, idade e nome do médico assistente do doente. Foi ainda solicitada a participação do Departamento de Genética Molecular do Instituto de Genética Médica do Porto, onde se realizam os estudos moleculares para a maioria das miopatias.

Resultados

Dos 320 colegas neuropediatras e neurologistas contactados, obtivemos resposta de 63 que constam nas listas de participantes. Foram comunicados 25 doentes: 16 com γ -sarcoglicanopatia, sete com neuropatia, dois com miopatia *multiminicore*. Nem todos os colegas preencheram o questionário e um dos casos não foi referenciado pelos clínicos.

Dos 16 doentes com γ -sarcoglicanopatia, um era heterozigoto (283Y/del252T) e os restantes homozigotos

para a mutação 283Y. Sete destes doentes residiam na área de Lisboa, dois no Porto, dois em Coimbra, um em Bragança, um em Viseu, um na Covilhã, um em Santarém e um em Évora. Estes doentes, correspondem a 13 famílias ou menos, pois em alguns casos, os nomes de família são muito semelhantes, embora alguns sejam nomes comuns em Portugal. Foram referenciados mais 21 familiares, alguns já falecidos e que teriam a mesma doença. Estes 21 doentes, todos adultos, não eram seguidos em consultas de neurologia. Pelo menos dois doentes foram referenciados por mais de um colega de zonas diversas do país. À excepção dum caso da consulta do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, todos foram referenciados por neuropediatras (consultas dos Serviços de Neuropediatria do Hospital Maria Pia, Hospital Santa Maria, Hospital Pediátrico de Coimbra e Hospital de Estefânia).

Quanto às neuropatias e dado que se trata da primeira vez que são referenciadas, serão descritas de forma mais pormenorizada:

Um doente de 14 anos, com neuropatia desmielinizante, ligeira, PMP22 negativa, seguido na consulta do Hospital Santa Maria

Uma doente adulta, com clínica de HSMN observada em Vila Verde Ficalho e com família em Espanha, referenciada pelo Rastreo de Ataxias e Paraparésias Hereditárias em Portugal.

Um doente de sete anos com neuropatia sensitivo-motora e com uma história de ter mais três primos com doença semelhante, seguido na consulta do Hospital Estefânia.

Um doente de sete anos com ataxia recessiva com neuropatia, com referência a mais dez familiares doentes, cinco dos quais falecidos, da área de Lisboa, referenciados pelo rastreio já nomeado.

Uma criança com neuropatia sensitiva com anidrose e hiperlaxidez, da Figueira Foz, seguida na consulta do Hospital Pediátrico de Coimbra.

Uma criança com neuropatia num contexto de défice do complexo IV, também com hiperlaxidez e tal como a anterior seguida na consulta do Hospital Pediátrico de Coimbra.

Os doentes com miopatia *multicore* são dois irmãos residentes em Vila Real, seguidos na consulta do Hospital Maria Pia.

Discussão

O número de pessoas de etnia cigana, no nosso país, não é conhecido. Numa revisão de estudos genéticos nesta população é referido que em Portugal serão menos de 40.000 [7]. Na publicação SOS Racismo [8], são referidos 22.000 pessoas, mas baseada em dados que os autores



consideraram insuficientes. A distribuição parece ser semelhante aos outros cidadãos portugueses mas com a particularidade de haver uma menor distinção entre litoral e interior. De facto são referenciadas diversas famílias nas áreas junto à fronteira com Espanha.

Em relação ao número de doentes, é possível que não esteja correcto dado que, apesar da boa participação, apenas representa 20% do total de colegas contactados. Contudo o maior número de doentes habita na área de Lisboa foram referenciados vários doentes no interior do país, o que está de acordo com a distribuição geográfica desta população.

As miopatias representam o maior grupo, estando melhor caracterizadas do que o segundo grupo mais frequente, as neuropatias. Nenhuma das neuropatias está completamente estudada mas, pelo menos dois dos casos, poderão corresponder a HSMN-Lom ou HSMN-Russe. Recentemente foram descritas em Espanha, neuropatias familiares investigadas e ainda sem etiologia [9]. Contudo, embora existam neuropatias particulares nesta etnia, existem outras neuropatias familiares que não são forçosamente exclusivas desta etnia. Ao contrário de outros países, nomeadamente da nossa vizinha Espanha, não foi comunicado qualquer caso com miastenia congénita.

Duma forma geral todos os doentes foram referenciados durante a idade pediátrica, sendo referido a elevada taxa de abandono das consultas. Os doentes não são aparentemente seguidos em consultas de Neurologia.

Este tipo de colaboração foi importante, pois constituiu uma forma rápida dum levantamento inicial desta patologia, tendo igualmente sido importante a resposta mesmo que negativa, nomeadamente em áreas onde sabíamos que existiam cidadãos de etnia cigana. Não é um método completo pois não nos permite uma caracterização para todo o tipo de doenças neuromusculares. Pensamos que será um método interessante a ser utilizado como abordagem inicial, após a qual se poderia seguir um trabalho do tipo rastreio.

Participantes, com informação de doentes:

Manuela Santos, Paula Coutinho, José Barros, Assunção Tuna, Ilda Matos, Olavo Gonçalves, Isabel Fineza, Teresa Moreno, António Levy Gomes, Mamede Carvalho, Eulália Calado, Teresinha Evangelista, Rosário Santos.

Outros participantes:

Norte – C. Almeida Garrett, R. Almeida, C. Alves, E Azevedo, C. Barbot, MM. Campos, I. Carrilho, R. Chorão, V Cruz, A Guimarães, A Jorge, M Lima, B. Nunes, M. Palmeira, Pereira Monteiro, J. Pinheiro, M Pinto, Melo Pires, Ramalho

Fontes (em nome do seu Serviço), M José Sá, J. Sequeiros.

Centro – J. Bettencourt, C. Macário, M. Marinho, I. Santana, Consulta de Metabolismo do Hospital Pediátrico de Coimbra.

Sul – E. Baeta, C. Barroso, P. Breia, P. Bugalho, P. Cabral, C. Carmona, A. Dias, K. Dias, L. Gomes, C. Guarda, R. Guerreiro, ML. Sales Luís, JC Ferreira, J. Ferreira, J. Fonseca, P. Fontoura, J. Machado, J. Monteiro, A. Moreira, V. Oliveira, E. Parreira, F. Pita, L. Santos, J. Vieira, A. Valença.

Açores – F. Fagundes. ■

Bibliografia

1. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, et al. (1996) Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996; 14:214-217.
2. Piccolo F, Jeanpierre M, Leturcq F, et al. A founder mutation in the gamma-sarcoglycan gene of gypsies possibly predating their migration out of India. *Hum Mol Genet* 1996; 5:2019-2022.
3. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000; 67:47-58.
4. Abicht A, Stucka R, Karcagi V, et al. (1999) A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* 1999; 53:1564-1569.
5. Varon R, Gooding R, Steglich C, et al. Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nature Genet* 2003; 35:185-189.
6. Thomas PK, Kalaydjieva L, Youl B, et al. (2001) Hereditary motor and sensory neuropathy-Russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol* 2001;50:452-457.
7. Kalaydjieva L, Gresham D, Calafell F. Genetic studies of the Roma (Gypsies): a review. *BMC Med Genet* 2001; 2:5.
8. Ciganos, números, abordagem e realidades, ed SOS Racismo, 2001
9. Kalaydjieva L, Lochmuller H, Tournev I, et al. 125th ENMC International workshop: Neuromuscular Disorders in the Roma (Gypsy) population. 23-25 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscl Disord* 2005;15: 65-71

Correspondência:

Manuela Santos
Serviço de Neuropediatria
Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia
Rua Boavista 827
4050-111 PORTO
Correio electrónico: neurop@hmariapia.min-saude.pt



Fibrinólise local em trombose venosa cerebral num doente com contra-indicação para anticoagulação

Local Thrombolysis in a case of cerebral vein and dural sinus thrombosis and contraindication for anticoagulation

Ana Paiva Nunes¹, Luísa Albuquerque¹, Luísa Biscoito², Jorge Campos², José Ferro¹

1- Serviços de Neurologia e 2- Imagiologia Neurológica, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Recepção do trabalho: 30 de Dezembro de 2004 | Aceitação definitiva: 18 de Março de 2005

Resumo

Alguns doentes com trombozes venosas cerebrais (TVC) pioram sob anticoagulação. Nestes casos a fibrinólise local poderá ser benéfica, apesar da inexistência de ensaios clínicos aleatorizados (RCT).

Apresenta-se o caso clínico de uma doente de sexo feminino, de 62 anos de idade, internada com um quadro de trombose venosa cerebral. A angioRM revelou envolvimento do sistema venoso superficial e profundo. A doente desenvolveu contra-indicação para terapêutica anticoagulante, por episódio de rectorragia abundante após a primeira toma de fraxiparina em dose terapêutica, não tendo sido objectivada por colonoscopia a fonte de hemorragia. Por agravamento do estado de consciência nas 24 horas seguintes, optou-se pela fibrinólise local com rt-PA, que teve como consequência uma hemorragia digestiva baixa grave mas com excelente recuperação do ponto de vista neurológico, apresentando a doente um Rankin de 1 aos 5 meses. Não foi identificado nenhum estado protrombótico.

Discute-se o potencial benefício da trombólise local em doentes com TVC, factores de mau prognóstico e agravamento clínico sob terapêutica anticoagulante, ou quando esta esteja contra-indicada.

Palavras Chave: Trombose venosa cerebral, fibrinólise local, anticoagulação, rtPA, alteplase.

Abstract

Some patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis (CVT) worsen despite anticoagulation. In these cases, local thrombolysis may be beneficial although not based in randomized controlled trials (RCT).

The authors present the case of a 62 years old female admitted with a CVT. The angioMRI disclosed extensive involvement of the deep and superficial venous system. After the first therapeutic dosage of low molecular weight heparin, an episode of rectal bleeding occurred, precluding further anticoagulation. Colonoscopic examination and abdominal angiogram were normal.

Local thrombolysis with rtPA was decided and performed the following day because of clinical aggravation with conscience deterioration and bad prognostic factors. The patient suffered a second and single massive gastrointestinal haemorrhage. A few days later prophylactic LMWH and aspirin were started empirically, and replaced by oral anticoagulation after another two months, with no further haemorrhagic events. Follow up evolution was excellent (Rankin 1 at 5 months). No prothrombotic status, including occult neoplasia, was identified.

The potential benefit of local thrombolysis in CVT is discussed in patients harbouring increased risk for a bad outcome and clinical progression under anticoagulation, or when anticoagulation is contraindicated.

Keywords: Cerebral vein and dural sinus thrombosis, local thrombolysis, rtPA, alteplase, anticoagulation.

Introdução

A anticoagulação dos doentes com trombose venosa cerebral (TVC) é uma prática corrente que parece ser segura e associada a uma redução importante no risco de morte e dependência, embora não baseada em estudos randomizados controlados (RCT)(1). No ISCVT(2) 83% dos doentes foram anticoagulados em fase aguda com dose terapêutica de heparina. Contudo, apesar do prognóstico favorável das trombozes venosas cerebrais verificado nesta série prospectiva (recuperação completa à data da alta em 65.7% dos casos), alguns doentes pioram em fase aguda sob anticoagulação. Existem factores de mau prognóstico identificados, nomeadamente: idade > 37 anos, sexo masculino, alteração do estado mental, Glasgow Coma Scale (GCS) <9, trombose do sistema venoso profundo, hemorragia intracraniana, neoplasia sistémica e infecção do Sistema Nervoso Central (SNC). A terapêutica das TVC destes doentes com mau prognóstico também não é baseada em evidência de RCT, admitindo-se que a fibrinólise local poderá ser benéfica(3).

Caso Clínico

Doente, do sexo feminino, de 62 anos de idade, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial medicada e controlada, e de trombose venosa profunda do membro inferior 4 anos antes do internamento. Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro com duração de cerca de seis dias de estado confusional, cefaleias e vômitos. No exame objectivo a doente apresentava-se vigil, desorientada no tempo, com rigidez da nuca e parésia do VI par direito. Não apresentava quaisquer outros sinais focais nem estase papilar. Realizou Tomografia Computorizada (TC) de crânio que revelou densidades hemáticas na tenda do cerebelo, perimesencefálicas, na fenda inter-hemisférica e nos sulcos corticais parietotemporais à direita (Figura1), compatíveis com hemorragia subaracnoideia. A angiografia arterial não

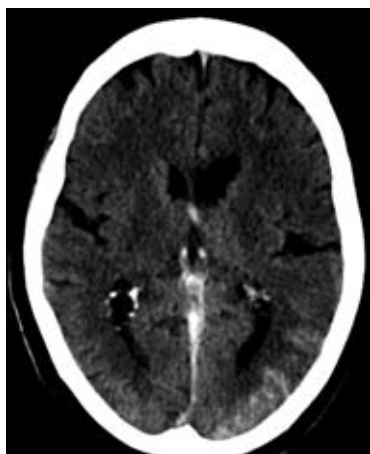


Figura 1. TC crânio à entrada.

revelou quaisquer alterações.

No 3º dia de internamento registou-se um agravamento do estado de consciência, com GCS de 13 e hemiparésia esquerda "de novo". A TC realizada nesta altura revela uma hipodensidade bitalâmica e a Ressonância Magnética (RM) uma trombose completa dos seios longitudinal superior, inferior, recto, veia de Galeno e veias cerebrais internas, seio lateral esquerdo e trombose parcial do seio lateral direito. (Figura 2, 3 e 4)

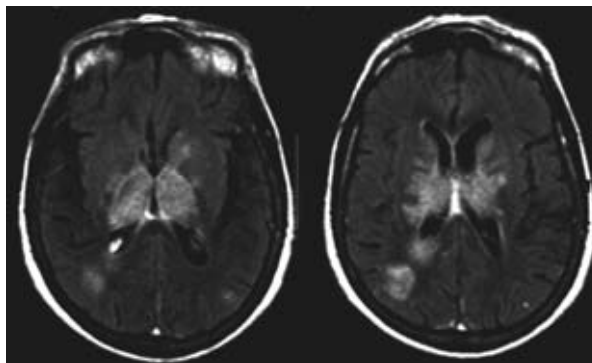


Figura 2. RM Flair – Hiperintensidade bitalâmica, hiperintensidade parieto-occipital esquerda.

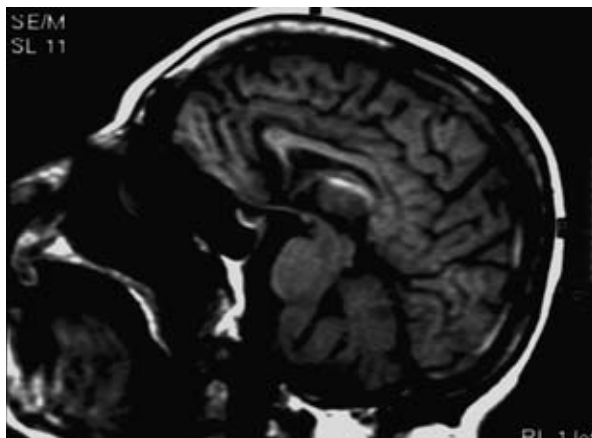


Figura 3. RM Flair sagital – Hiperintensidade na veia cerebral interna e no seio longitudinal superior.

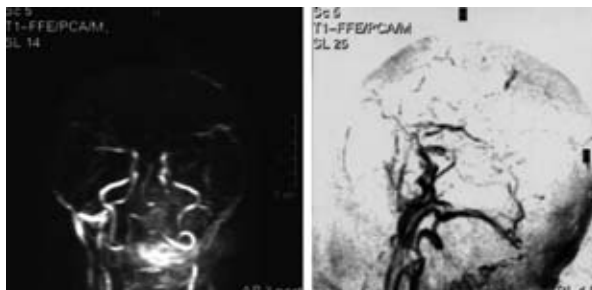


Figura 4. AngioRM – Oclusão parcial do seio lateral direito e trombose dos seios lateral esquerdo longitudinal superior, inferior e recto.

Iniciou-se anticoagulação com fraxiparina em dose terapêutica. Como complicação imediata verificou-se episódio de rectorragia abundante, auto-limitado e sem repercussões hemodinâmicas. Efectuou-se colonoscopia

total que não revelou fonte da hemorragia, optando-se por suspender a anticoagulação. No 10º dia de internamento observou-se novo agravamento do estado de consciência, apresentando a doente um GCS de 10. Nesta altura optou-se por proceder a fibrinólise local por cateterização retrógrada da veia femoral até ao golfo da jugular, seio recto e seio longitudinal superior com rtPA na dose de 5mg em bólus e 45mg em perfusão durante 1 hora. Na angiografia imediatamente pós-fibrinólise observa-se um seio lateral direito já parcialmente permeável sem haver contudo reperfusão do seio longitudinal superior (figura 5). Às 24h regista-se reperfusão do seio lateral esquerdo.

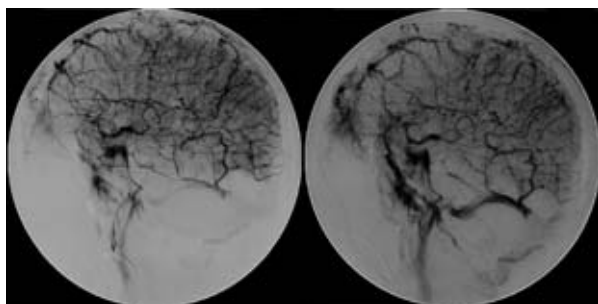


Figura 5. Angiografia pré- (esquerda) e pós- fibrinólise (direita).

Imediatamente pós-fibrinólise ocorreu uma hemorragia digestiva baixa maciça com choque hipovolémico, sendo a angiografia abdominal normal, mas necessitando a doente de aporte transfusional e suporte médico intensivo. No 4º dia pós-rtPA (14º dia internamento) inicia-se terapêutica empírica com ácido acetilsalicílico 250mg e fraxiparina em dose profilática.

No 21º dia de internamento registam-se ainda um episódio de tromboembolismo pulmonar e um trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo, confirmadas imagiologicamente, mas sem repercussões relevantes.

A investigação efectuada foi normal, incluindo: exames analíticos de rotina com fibrinogénio e tempos de coagulação seriados; estudo dos autoanticorpos, marcadores tumorais, estudo dos factores pro-trombóticos (proteína C e S, antitrombina III, homocisteína) e estudo genético (mutação do Factor V Leiden, mutação G20210A

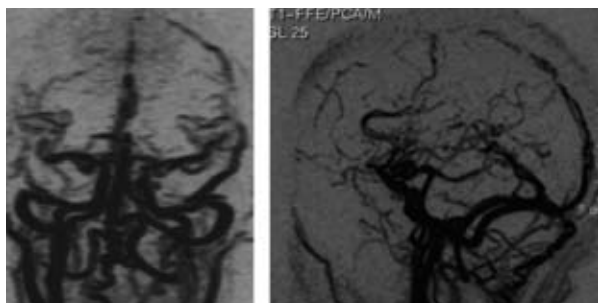


Figura 6. AngioRM aos 5 meses – Repermeabilização de ambos os seios laterais, seio recto, e repermeabilização parcial do seio longitudinal superior.

protrombina, mutação PAI-I e MTHFR). O despiste de neoplasia oculta por endoscopia digestiva alta, colonoscopias, TC toraco-abdomino-pélvica e trânsito intestinal, foi negativo.

A anticoagulação foi reintroduzida no 3º mês, sem mais complicações, evoluindo a doente para um índice de Rankin 2 aos 3 meses e 1 aos 5 meses. A reperfusão do seio longitudinal superior foi apenas parcial (Figura 6). Apesar de se admitir um estado protrombótico, durante o seguimento não se registaram novas queixas sistémicas, nem foi identificado nenhum factor protrombótico.

Discussão

A trombólise não é a terapêutica de 1ª linha nas situações de TVC, não existindo RCT que a tenham avaliado. O caso que descrevemos é semelhante a outros nos quais se tentou a trombólise local no que respeita ao agravamento clínico e factores de mau prognóstico(4), mas é peculiar na presença de contra-indicações para anticoagulação. Na pesquisa da literatura efectuada não foi encontrado outro caso nas mesmas condições.

A doente apresentava uma contra-indicação relativa para anticoagulação já que tinha sangrado recentemente em local não compressível e não identificado mas sem repercussões hemodinâmicas. Considerámos que o mau prognóstico deste caso (progressão clínica com: idade>37, alteração do estado mental e de consciência, trombose do sistema venoso profundo, hemorragia intracraniana) (3) justificava o risco da terapêutica fibrinolítica local. Apesar da ocorrência de hemorragia digestiva baixa maciça, que colocou em perigo a vida da doente, a evolução clínica foi excelente, estando praticamente assintomática aos 5 meses, dando suporte à nossa opção de preferir correr o risco de uma hemorragia ao de uma extensão fatal da TVC.

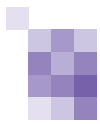
Não está ainda definido se as contra-indicações para anticoagulação são exactamente idênticas às contra-indicações para procedimentos fibrinolíticos locais. Considerando que o rtPA é um fármaco fibrinolítico que actua por contacto com o coágulo de fibrina e que tem uma semi-vida entre 5 e 10 minutos(5), pretendia-se uma lise local eficaz e rápida. Desconhece-se ainda qual a dose óptima de rtPA com efeito local e sem repercussão sistémica. Os dados publicados de "fibrinólise local" são muito variáveis (8-300mg com uma dose média de 78.4 ± 64.7mg), e não há uma fundamentação evidente para as diferentes escolhas(4).

Admite-se que a trombólise local possa ser potencialmente benéfica em doentes com TVC com factores de mau prognóstico e agravamento clínico com ou sem terapêutica anticoagulante prévia, ou com factores de mau prognóstico, agravamento clínico e contra-indicações para anticoagulação. ■

Bibliografia

1. Stam J, de Bruijn SFTM, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2004.
2. Ferro JM, Canhão P, Stam MD, Boussier MG, Barinagarrementeria F: Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. Stroke 2004; 35: 664-670.
3. Ciccone A, Canhão P, Falcão F, Ferro JM, Sterzi R: Thrombolysis for Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2004.
4. Canhão P, Falcão F, Ferro JM: Thrombolytics for Cerebral Sinus Thrombosis. Cerebrovasc Dis 2003; 15: 159-166.
5. Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw-Hill, 2001, Ch 55, p1532.

Correspondência:
Ana Paiva Nunes
Serviço de Neurologia
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 LISBOA
Correio electrónico: acspsn@yahoo.com



A História do Senhor Sommer. Análise Linguística de um Discurso Afásico *Mr. Sommer Story. Linguistic Analysis of Speech*

José Fonseca, Luz Rocha

Laboratório de Estudos de Linguagem, Centro de Estudos Egas Moniz, Faculdade de Medicina de Lisboa.

Recepção do trabalho: 20 de Dezembro de 2004 | Aceitação definitiva: 4 de Abril de 2005

Introdução

A aplicação da análise linguística ao discurso afásico permite ter um conhecimento objectivo sobre o tipo de estruturas sintácticas e lexicais utilizadas.

Caso clínico

Trata-se de uma doente do sexo feminino de 63 anos de idade que sofreu acidente vascular cerebral hemorrágico temporo-parietal esquerdo de que resultou perda de força no hemicorpo direito e afasia transcortical sensorial. Apresenta-se a análise linguística do discurso com base na descrição da imagem "ladrão de biscoitos" de Goodglass e Kaplan, 1972 e do relato do livro "A história do Senhor Sommer" de Patrick Süskind. Como critérios de segmentação de enunciados utilizaram-se as regras de Lund e Duchan de 1988.

Conclusão

Com este tipo de avaliação é possível caracterizar as estruturas sintácticas, lexicais e pragmáticas utilizadas em discurso provocado e espontâneo, o que permite a elaboração de um plano terapêutico mais específico para as alterações linguísticas encontradas.

Palavras-chave: Afasia, Análise de discurso, Linguística

Título de cabeçalho: Análise linguística de discurso.

Introduction

The application of linguistics to aphasiology, provides an exactly knowledge of the syntactic and lexical structures used.

Clinic case

The patient, a woman aged 63 had a hemorrhagic cerebrovascular accident that left her with right-sided weakness and transcortical sensory aphasia.

We present the linguistic analysis of speech. Speech samples from description of "Cookies thief" image (Goodglass e Kaplan, 1972) and retelling of "Mr. Sommer story" (Patrick Süskind book) were segmented and tagged accordingly with Lund e Duchan rules.

Conclusions

This detailed evaluation of syntactic, lexical and pragmatics structures used in both induced and spontaneous speech provides an additional dimension in planning therapy for individual patients.

Key words: aphasia, speech analysis, linguistics.

Header title: Linguistic analysis of speech.



Introdução

Ao longo dos anos, a linguística tem contribuído para o estudo da afasiologia de diferentes formas. Saliente-se, por exemplo, a influência de Chomsky (1) na construção de modelos nas teorias psicolinguísticas, como é o caso da gramática de Quirk (2) que serve de base ao estudo da sintaxe na afasia. Por outro lado a avaliação da pragmática, desenvolvida nos últimos anos, tem por substrato a descrição de diferentes tipos de actividade linguística. As capacidades pragmáticas e sintácticas estão intimamente interconectadas, embora sejam apresentadas muitas vezes na literatura de forma oposta.

Nos últimos anos para além da investigação psicolinguística experimental ao nível da descrição e análise tem sido dado um relevo, em crescente, à informação que é recolhida e analisada para depois, ser transmitida e aplicada directamente à prática clínica.

A aplicação da análise linguística ao discurso afásico permite assim, obter um conhecimento objectivo sobre as estruturas sintácticas presentes, ausentes ou alteradas, bem como o modo como o léxico é utilizado.

Para que esta análise se efectue de um modo completo utiliza-se amostras de discurso provocado e espontâneo.

Caso clínico

HSA, sexo feminino, 63 anos de idade, médica pedopsiquiatra e terapeuta familiar. No dia 22 de Fevereiro de 1998, estando no cinema, subitamente, sofre perda de força no hemisfério direito e perda de conhecimento. É observada na urgência do Hospital de Santa Maria, onde lhe é detectado um hematoma intracerebral temporo-parietal esquerdo. No dia seguinte é sujeita a craniotomia temporo-parietal esquerda com drenagem do hematoma. Faz estudo angiográfico posterior onde lhe é diagnosticada uma malformação arterio-venosa cerebral rolândica esquerda que é embolizada em Agosto de 1998, tendo-se obtido oclusão parcial do nidus angiomatoso. Em 15 de Janeiro de 1999 é submetida, em Madrid, a radiocirurgia estereotáxica.

Foi seguida em programa de reabilitação em terapia da fala no Laboratório de Estudos de Linguagem, no Centro de Medicina de Reabilitação do Alcoitão e posteriormente a nível privado.

A doente foi sujeita a avaliação de linguagem e funções nervosas superiores em Abril de 2004 pela Bateria de Avaliação da Afasia de Lisboa, verificando-se um quadro clínico de afasia transcortical sensorial com presença de discurso fluente com predomínio de pausas anómicadas e um defeito acentuado de nomeação oral de objectos por confrontação visual. Apresentava ainda defeito moderado

de compreensão auditiva de material verbal simples e ausência de alterações na repetição de palavras (quadro I).

Quadro I. Avaliação de linguagem

Discurso	Fluente (pred. pausas anómicadas)
Linguagem serial	Sem alterações
Nomeação objectos	4/16
Identificação objectos	16/16
Compreensão ordens	4,5/8
Token teste	11/22
Repetição palavras	27/30
Repetição séries dígitos	1/14
Repetição frases	3/14
Empareamento palavra/objecto	16/16
Identificação letras	10/10
Leitura letras	10/10
Identificação palavras	8/8
Leitura palavras	8/8
Leitura texto	6/6
Escrita nome	Sem alterações
Escrita palavras espontâneo	Grave defeito
Praxia buço-facial	Sem alterações
Praxia membros	Sem alterações
Compreensão não-verbal	Sem alterações

AMOSTRA DE DISCURSO

Para a análise do discurso proposicional pediu-se à doente que descrevesse a imagem "Ladrão de biscoitos" de Goodglass H. e Kaplan E. (3) e para a análise da narrativa pediu-se que fizesse o resumo de um livro que lera recentemente: "A história do senhor Sommer" de Patrick Süskind, do qual se analisou apenas a primeira parte.

Descrição da Imagem "Ladrão de biscoitos"

T – Quería que a senhora olhasse para este desenho e me dissesse o que é que se passa aí? O que é que a senhora vê nesse desenho?

HSA – Muitas coisas que acontecem mal / nem percebo porquê as duas.

T – Não sei, então explique-me lá.

HSA – As duas / olhe estão os dois filhos a miúda e o rapaz que estão / ele subiu para comer as bolachas / bolachas porque está a trepar para isso mas entretanto cai / ele tá a cair porque tão os dois para fazer / pronto / ao mesmo tempo a mãe está a lavar a / rou / lavar a / lavar a / pratos / pratos mas entretanto a / a / cai a / como é que se chama isto? / tá cheia cheia e começa-se a sair.

T – Mas tá a sair donde?

HSA – No chão no chão.

T – Mas o que é que está cheio? Isso é que eu não percebi.

HSA – Aqui tá tudo che / tá tudo molhado / tá tudo cheio de água por ali fora.



T – Então e depois?

HSA – Ela estava a lavar a lavar / pratos / e depois agora não sabemos mas pensamos que têm fechada a coisa e a seguir têm que apanhar o chão / têm que apanhar as.

T – Têm que apanhar o chão?

HSA – Não. Têm que / vão apanhar.

T – O quê?

HSA – A água.

T – Apanhar a água do /

HSA – Sim

T – Pois não é apanhar o chão.

HSA – Sim.

T – Tá bem. Está tudo distraído ali.

HSA – Uma desgraça coitados.

Resumo do livro "A história do Senhor Sommer"

T – Então vai falar-me sobre a história do Sr. Sommer não é? Então conte-me lá se faz favor.

HSA – Foi / a / o rapaz que era XXX que ele tinha nessa altura / o miúdo tinha a / 10 não / 10 nem tanto não sei.

T – 10 anos?

HSA – Sim talvez um bocadinho menos / pronto / quando começam a falar / ele quando era assim pequeno e então começa a história a dizer que ela essa nessa idade ele andava com os / gostava de ir às árvores para cima subia subia subia subia e depois queriam pronto quando era assim pequenino ela ia depois ele tinha ele tinha a ideia de / como se fosse a voar pronto / porque ele tava pront ele descia ele trepava trepava trepava e depois ficava ali a fazer e é nessa altura que ele vai começar justamente quando vai na / a / a / trabalhar / a / como é que se chama as coisas? / na escola.

T – Ah!

HSA – Eles o miúdo trabalhava começa a trabalhar na escola e pronto / nesta primeira parte tão a falar que tá muito vento e quando nessa altura pensava nesse a / voar e as coisas dele / o tempo era muito / era muito vento e e fala / pronto / e depois começa-se a perceber onde é que ele / a casa onde estavam que iam iam para o jardim e que / pronto / e falam noutra sítio que estava na / na na na / no lago.

T – Num lago?

HSA – Ali ao pé / está a contar essas histórias desse referentes quanto a isso / e nessa altura vão falar ela vão falar um pouco / altura em que ele tem que / era muito pequeno não é as coisa nem sei exactamente quanto era que ele pesava / 23 / 23 coiso.

T – 23 quilos que ele pesava.

HSA – É / e andava primeiro no metro e dezoito.

T – o que é isso? Ah a altura um metro e dezoito.

HSA – Pronto / é na altura em que ele era pequenino.

T – Ainda pequeno.

HSA – Pequeno / quando começa a falar dessa história / pronto / nessa altura também se vai perceber que na aldeia havia o miúdo estava na lugar de de baixo e que havia outro sítio noutra aldeia ao lado / XXX havia duas pronto / que era nessa altura que se vai perceber o ra / o miúdo vai falar do senhor Sommer / do senhor Sommer que andava que havia uma mulher a madame Sommer e / a / senhora trabalhava numa coisa das / das bonecas a fazer.

T – Fazer bonecas? A senhora Sommer?

CRITÉRIOS DE SEGMENTAÇÃO DE ENUNCIADOS

Baseados nas regras de segmentação de enunciados de Lund e Duchan (4) adoptaram-se os seguintes critérios:

- Não se utilizou a pausa como critério de fim de enunciado por causa das pausas anómicadas,
- Seleccionou-se os enunciados inacabados na sequência de interrupções (perguntas) e com pausas anómicadas,
- Usou-se pistas contextuais e melódicas,
- Considerou-se o fim da frase como fim do enunciado,
- Identificou-se como enunciado uma frase um grupo de palavras que não pode ser mais dividido sem perder sentido,
- Contou-se como único enunciado uma frase com duas orações independentes unidas por uma conjunção coordenativa,
- Considerou-se enunciados únicos, frases com orações subordinadas,
- No enunciado 4 manteve-se a frase coordenada adversativa porque faz um todo no enunciado e segundo Lund e Duchan a primeira frase coordenada se mantém.

Enunciados da descrição da figura "Ladrão de biscoitos":

1. ∅muitas coisas que acontecem mal
2. ∅nem percebo porquê as duas
3. ∅olhe estão os dois filhos a miúda e o rapaz que estão
4. ele subiu para comer as bolachas porque está a trepar para isso mas entretanto cai
5. ∅ele (es)tá a cair porque (es)tão os dois para fazer
6. ao mesmo tempo a mãe está a lavar pratos
7. ∅ (es)tá cheia e começa-se a sair
8. no chão
9. aqui está tudo mal
10. (es)tá tudo molhado
11. (es)tá tudo cheio de água por ali fora
12. ∅ela que estava a lavar pratos
13. ∅agora não sabemos mas pensamos que têm fechada a coisa (...têm a coisa fechada)
14. e a seguir têm que apanhar o chão
15. ∅têm que apanhar as



16. \diamond vão apanhar
17. a água
18. sim
19. uma desgraça coitados

Enunciados da narrativa

1. foi o rapaz que tinha nessa altura dez
2. não nem tanto, não sei
3. sim, talvez um bocadinho menos
4. \diamond quando começam a falar ele era assim pequeno
5. \diamond e então começa a história a dizer que ela nessa idade gostava de ir às árvores para cima
6. \diamond subia
7. \diamond quando era assim pequenino ele tinha a ideia de como se fosse a voar
8. \diamond ele trepava trepava e depois ficava ali a fazer
9. e é nessa altura que ele vai começar justamente na escola
10. nesta primeira parte (es)tão a falar que (es)tá muito vento
11. \diamond e quando nessa altura pensava voar
12. \diamond era muito vento
13. \diamond começa-se a perceber onde é que ele
14. \diamond a casa onde estavam que iam para o jardim
15. \diamond e falam noutro sítio que estava no lago

16. ali ao pé
17. está a contar essas histórias referentes a isso
18. e nessa altura vão falar um pouco
19. altura em que ele era muito pequeno
20. nem sei exactamente quanto era que ele pesava vinte e três vinte e três coiso
21. é
22. e andava primeiro no metro e dezoito
23. é na altura em que ele era pequenino
24. \diamond quando começa a falar dessa história
25. nessa altura também se vai perceber que na aldeia havia o miúdo
26. estava no lugar de baixo
27. e que havia outro sítio noutra aldeia ao lado
28. \diamond XXX XXX ...havia duas
29. \diamond que era nessa altura que se vai perceber o miúdo vai falar do senhor Sommer
30. que havia uma mulher a madame Sommer
31. a senhora trabalhava numa coisa das bonecas a fazer
(a senhora trabalhava numa coisa a fazer bonecas)

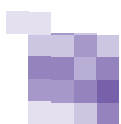
\diamond – frases agramaticais

(em *itálico*) – reconstrução possível

ANÁLISE DOS ENUNCIADOS

Quadro II. Análise dos enunciados da figura "Ladrão de biscoitos"

Enunciados	Funções sintáticas	Categorias sintagmáticas	Frases coordenadas	Frases subordinadas
1- \diamond muitas coisas que acontecem mal	Omissão verbo			
2- \diamond nem percebo porquê as duas	Omissão nome aposto no OD			
3- \diamond olhe estão os dois filhos a miúda e o rapaz que estão	Omissão pred.sujeito			
4-ele subiu para comer as bolachas porque está a trepar para isso mas entretanto cai			Coordenada adversativa	Subord. causal Subord. completiva
5- \diamond ele (es)tá a cair porque (es)tão os dois para fazer	Omissão OD	Sprep – troca		Subordinada adverbial causal
6-ao mesmo tempo a mãe está a lavar pratos			Coordenada copulativa	
7- \diamond (es)tá cheia e começa-se a sair	Omissão suj-1 Omissão suj-2	Sadj – não acordo Sflex reflexo – não necessário		
12- \diamond ela que estava a lavar pratos		Determ. Rel. – não necessário		
13- \diamond agora não sabemos mas pensamos que têm fechada a coisa	SV+OD	OD-Adj+Det+Nome	Coordenada adversativa	Subordinada relativa
15- \diamond têm que apanhar as	Omissão OD	Det – alteração acordo		
16- \diamond vão apanhar	Omissão OD			



Quadro III. Categorias lexicais na descrição da figura

Nomes	Verbos	Adjectivos	Preposições	Advérbios	Locuções						
Coisa	2	Acontecer	1	Mal	2	Nem	1	Entretanto	1	A seguir	1
Filho	1	Perceber	1	Cheio	2	Para	3	Mesmo	1		
Miúda	1	Olhar	1	Molhado	1	A	4	Aqui	1		
Rapaz	1	Estar	11	Fechado	1	No	1	Muito	1		
Bolachas	1	Subir	1			De	1	Ali	1		
Tempo	1	Comer	1			Por	1	Fora	1		
Mãe	1	Trepar	1			Ao	1	Agora	1		
Pratos	2	Cair	2					Não	1		
Chão	2	Fazer	1					Sim	1		
Água	2	Lavar	2								
Desgraça	1	Começar	1								
		Sair	1								
		Saber	1								
		Pensar	1								
		Ter	3								
		Apanhar	3								
		Ir	1								
	15	33	6				12	9	1		

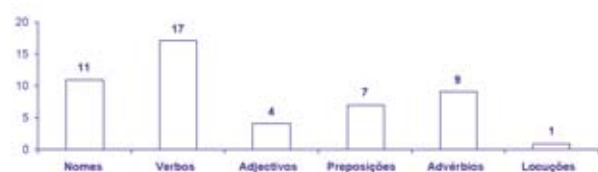
Na descrição da figura analisou-se 11 enunciados, 9 dos quais são agramaticais. Os enunciados contêm 7 frases complexas, 4 subordinadas e 3 coordenadas.

Os enunciados 8, 9, 10, 11, 17 e 18 não foram analisados porque correspondem a respostas ao terapeuta. O enunciado 8 é não contingente, porque decorre de um defeito de compreensão auditiva de material verbal. O enunciado 17 corresponde a uma resposta a uma pergunta, pelo que foi considerado frase gramatical e o 19 é uma resposta automática.

A doente descreve a situação com marcas de discurso narrativo utilizando predominantemente verbos (33 vezes) o que é relevante em comparação com o uso dos nomes (15 vezes). Este facto evidencia um dos problemas mais marcantes de HSA que é a dificuldade de evocação de nomes, que na amostra de discurso se reflecte por 12 pausas e 6 reformulações. A maior parte das vezes em que são feitas reformulações é por dificuldade de evocação do nome, tendo apenas num único caso o resultado sido a alteração da estrutura sintáctica "as duas/olhe estão os dois filhos a miúda e o rapaz...". A dificuldade em evocar o nome crianças (N V OD) resultou em V N omitindo o objecto directo. Aliás o objecto directo é omitido nos enunciados 5, 15 e 16.

Apesar de haver uma anomia marcada, salienta-se que dos 15 nomes produzidos 11 são diferentes. Relativamente aos verbos, dos 33 produzidos 17 são diferentes o que reflecte uma grande riqueza lexical do discurso (quadro IV).

Quadro IV. Diversidade de valores nas categorias lexicais.



Relativamente às categorias funcionais, verifica-se que são utilizados 12 artigos, 15 pronomes, 7 conjunções, 3 numerais e uma interjeição que corresponde a um comentário (quadro V).

Quadro V. Categorias funcionais na descrição da figura

Artigos	Pronomes	Conjugações	Numerais	Interjeições					
A	11	Que	6	E	3	Duas	3	Coitado	1
Um	1	Porquê	1	Porque	2				
		Ele	3	Mas	2				
		Isso	1						
		Se	1						
		Tudo	3						
	12	15	7	3	1				

Tal como foi referido anteriormente a análise da narrativa baseia-se na primeira parte do resumo do livro "A história do senhor Sommer".

Sendo a narrativa fundamentalmente a descrição de acções que ocorrem num determinado tempo, e não nomeação, verifica-se que na amostra estudada são utilizados 63 verbos e somente 41 nomes e 9 adjectivos de conteúdo semântico pobre, havendo portanto uma adequação das categorias lexicais ao tipo de estrutura de discurso (quadro VI). Quando a doente usa repetições, ex: "subia, subia, subia" e "trepava, trepava" fá-lo para enfatizar o sentido.

Deve-se salientar não só a diversidade de categorias lexicais; nomes, verbos, adjectivos, preposições, advérbios, etc. (ver quadro 7) mas também a variedade de cada uma delas, em particular no caso dos advérbios: usou 17 sendo 13 diferentes, 14 preposições diferentes em 38 produzidas e 3 locuções preposicionais distintas (quadro VII).

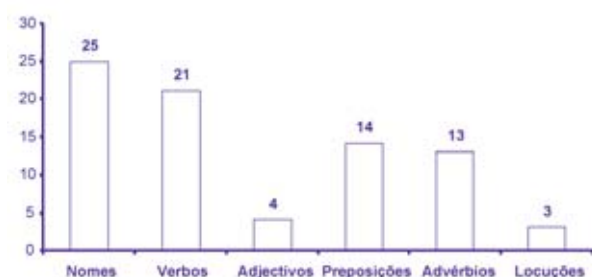
Nas categorias funcionais verifica-se a ocorrência de 13 artigos, 29 pronomes, 18 conjunções e 7 numerais. Dos 7 numerais produzidos, 6 são diferentes, o que



Quadro VI. Categorias lexicais na narrativa

Nomes		Verbos		Adjectivos		Preposições		Advérbios		Locuções	
Rapaz	1	Ser	12	Pequeno	4	Nessa	7	Não	2	Ao pé	1
Altura	8	Ter	2	Muito	3	Nem	2	Tanto	1	Para cima	1
Bocado	1	Saber	2	Referente	1	A	9	Sim	1	De baixo	1
História	3	Começar	5	Pouco	1	De	2	Talvez	1		
Idade	1	Falar	6			Às	1	Menos	1		
Árvores	1	Dizer	1			Para	1	Assim	2		
Ideia	1	Andar	1			Na	6	Então	1		
Escola	1	Gostar	1			Nesta	1	Depois	1		
Parte	1	Haver	4			Noutro	2	Ali	2		
Vento	2	Ir	8			Em	2	Justamente	1		
Casa	1	Trabalhar	1			Dessa	1	Onde	2		
Jardim	1	Subir	1			Ao	1	Exactamente	1		
Sítio	2	Voar	2			Do	2	Também	1		
Lago	1	Trepar	2			Num	1				
Coiso	2	Ficar	1								
Metro	1	Fazer	2								
Aldeia	2	Estar	6								
Miúdo	2	Pensar	1								
Lugar	1	Perceber	3								
Lado	1	Contar	1								
Senhor	2	Pesar	1								
Sommer	2										
Mulher	1										
Madame	1										
Bonecas	1										
	41		63		9		38		17		3

Quadro VII. Diversidade de valores nas categorias lexicais da narrativa.



provavelmente denota alguma dificuldade, por parte de HSA, em utilizar os adjectivos (quadro VIII).

Quadro VIII. Categorias funcionais na narrativa.

Artigos		Pronomes		Conjugações		Numerais	
O	10	Que	15	Quando	4	Dez	1
Um	3	Ele	9	E	10	Primeira	2
		Se	1	Como	1	Vinte	1
		Essa	1	Se	3	Três	1
		Isso	1			Dezoito	1
		Quando	1			Duas	1
		Outro	1				
	13		29		18		7

A doente faz uma descrição tematicamente coerente dos acontecimentos em que é claramente identificável o início, meio e fim da história. O conjunto de eventos é apresentado encadeado e sequenciado mostrando uma definida organização temporal. Apesar de nos enunciados analisados não ocorrerem marcas de estruturação causal, isso não é relevante porque no contexto em questão,

narrativa, não nos parecem obrigatórios.

O enunciado que considerámos desviante (16) é uma resposta ao terapeuta e denota defeito de compreensão auditiva de material verbal.

Considerámos o enunciado 17 vazio de conteúdo e coincidente com a ocorrência de mudança de pessoa do agente da acção.

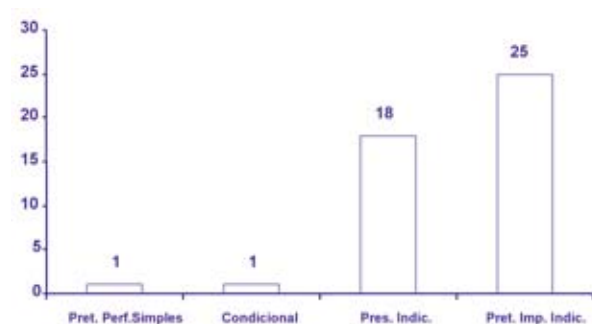
A estrutura "é nessa altura" (ou outra muito semelhante) é utilizada repetidamente para dar continuidade à narração. Optou-se por não retirar esta expressão dos enunciados a analisar por parecer ser uma característica pessoal do falante (com uma perturbação da linguagem) para manter a narrativa num determinado tempo e porque se considerou que essa expressão obrigava ao uso das frases complexas subordinadas relativas como por exemplo: "é na altura em que ele é pequenino" / "e é nessa altura que ele vai começar justamente na escola".

Comparando os enunciados da narrativa com o resumo do livro divulgado pela editora identificou-se perfeitamente a história. Daqui decorre a evidência da coerência temática. Salienta-se ainda a existência de dois comentários: (2) "não nem tanto não sei", (20) "nem sei exactamente quanto era que ele pesava vinte e três coiso".

Nos enunciados analisados HSA produz 45 formas verbais das quais: um pretérito perfeito simples, um condicional, dezoito presente do indicativo e vinte e cinco pretérito imperfeito do indicativo (quadro IX). O uso destes tempos verbais confirma a adequação da estrutura usada ao



Quadro IX. Indicadores de temporalidade e conectividade.



tipo de discurso, a narrativa.

Só no enunciado 29 ocorre uma substituição do tempo verbal "era nessa altura" em vez de "é nessa altura" ou seja o uso do pretérito imperfeito do indicativo substituindo o presente do indicativo.

Dos 63 verbos usados 21 são diferentes, o que demonstra a riqueza lexical da doente. Apesar de utilizar 25 nomes diferentes em 41, como HSA é uma pessoa altamente escolarizada e de uma cultura elevada seria de esperar que numa situação de normalidade usasse um vocabulário bastante mais rico e diversificado.

Conclusão

O sucesso de uma produção de discurso depende essencialmente da capacidade do emissor providenciar um número suficiente de informação (nem muita nem pouca), do vocabulário utilizado ser relevante para o tópico e da mensagem evitar ambivalência e obscuridade.

Um acto de discurso inclui a iniciação e a manutenção (5). Na primeira acontece a selecção, introdução e/ou alteração do tópico. O emissor tem de ser capaz de determinar se a informação que pretende transmitir tem de ser repartida em várias mensagens.

A manutenção da comunicação envolve a capacidade de alterar a posição de emissor para receptor e vice-versa. Por vezes é ainda necessário fazer-se alterações ou revisões do discurso, de modo a que existam as necessárias regulações para a manutenção da coerência do discurso.

A organização sequencial dos tópicos é também uma componente da manutenção da comunicação. No discurso narrativo é necessário um número mínimo de passos e episódios, elaborados e comunicados numa ordem lógica para que a comunicação se efectue com clareza.

Na afasia existe uma grande variedade de alterações que podem afectar negativamente a eficácia e o sucesso de uma transmissão oral de informação. Consequentemente, a avaliação de um discurso afásico deverá envolver a análise da capacidade do doente iniciar e manter o discurso em vários contextos. No entanto, este tipo de análise

pormenorizada do discurso torna-se por vezes muito difícil se não impossível e até sem interesse prático. Estamos a referir-nos a discursos marcadamente não fluentes ou a discursos fluentes com predomínio jargonafásico. Deverá portanto a análise linguística ser utilizada essencialmente nos discursos mais complexos pois, vai permitir objectivar com maior rigor as várias características linguísticas do discurso. Este estudo cuidadoso vai ter portanto um grande relevo no estabelecimento do plano de tratamento pois, permite que se identifiquem muito claramente os aspectos mais alterados e que ainda possam ser estimulados para a recuperação de linguagem ser a mais completa possível.

No caso da doente em questão, embora já possua um discurso bastante elaborado e muito funcional, apresenta ainda alguma falta de rigor, pelo que se deveria focar no plano de tratamento uma atenção especial à utilização dos adjetivos, dos nomes e à construção de mais frases complexas. ■

Bibliografia

1. Chomsky, N. Aspects of the theory of syntax. Cambridge, Mass.: MIT Press. (1965).
2. Quirk, R., Greenbaum, S., Leech, G. and Svartvik, J. A grammar of contemporary english. London: Longman. (1972).
3. Googlass, H and Kaplan, E. Assessment of aphasia and related disorders. Lippincott Williams & Wilkins. (1972).
4. Lund, N.J. and Duchan, J.F. Assessing children's language in naturalistic contexts. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall. (1988).
5. Language intervention strategies in aphasia and related neurogenic communication disorders. Fourth edition, Editor Roberta Chapey. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, USA. (2001).

Em memória: de Remilde Leal colega de tantos anos e de tantos trabalhos.

Correspondência:

José Fonseca
Laboratório de Estudos de Linguagem
Centro de Estudos Egas Moniz
Faculdade de Medicina de Lisboa
Avenida Prof. Egas Moniz
1649-028 LISBOA
Correio electrónico: labling@fm.ul.pt

História da pesquisa da sensibilidade

Francisco Pinto

Serviço de Neurologia; Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Texto baseado em comunicação apresentada em "O Momento da História" (Congresso de Neurologia; Praia da Granja, Novembro de 2004)

Durante largos séculos a sensibilidade foi apanágio dos filósofos: Aristóteles descrevia os cinco sentidos clássicos, René Descartes (1596-1650) mencionava o reflexo de fuga ao calor ¹.

Cabe aos físicos italianos Girolamo Cardano (1501-1570) – também matemático, o primeiro a resolver a equação cúbica – e Giovanni Filippo Ingrassia (1510-1580) a descrição do sentido vibratório ¹. Charles Bell, em 1826, refere a propriocepção como o *sexto sentido* ².

Ao conhecimento dos sentidos segue-se o das fibras: Johannes Mueller postula a *Teoria da irritabilidade específica* ³: "o mesmo estímulo provoca sensações diferentes quando aplicado a nervos conduzindo formas diferentes de sensibilidade" (1838), Max von Frey determina que "a especificidade dos neurónios sensitivos depende do seu comprimento" ^{4,5} (1894), Henry Head cria a *Teoria da especificidade das fibras* ⁶ diferenciando as sensibilidades protopática e epicrítica (1920).

Quanto às vias da sensibilidade, em 1890, não existe um conhecimento exacto, apenas a noção de proximidade das vias térmica e dolorosa. Só em 1898, baseado em casos de siringomielia, Arthur van Gehuchten posiciona a via térmica e dolorosa no cordão antero-lateral, a postural no cordão posterior ⁷. A decussação sensitiva é descrita por Charles-Édouard Brown-Séquard ⁸ (1852) e Ludwig Edinger ⁹ (1889). Apenas em 1903 Rydel e Seiffer localizam as sensibilidades vibratória e proprioceptiva nos cordões posteriores da medula ¹.

Moritz von Romberg (1795-1873) é um dos pioneiros da pesquisa da sensibilidade. No seu tratado *Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen* ¹⁰ (1840) – o primeiro na História da Neurologia – descreve, para a *tabes dorsal*, o sinal hoje conhecido com o seu nome, modernamente interpretado como sinal de lesão cordonal posterior. Passa também à posteridade pela descrição da decussação sensitiva e pela prova de Romberg.

Outro dos precursores desta semiologia é Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894); estuda as lesões infligidas pelos apaches de Paris aos seus inimigos: quando estes estavam curvados ou acorados enfiavam-lhes um punhal afiado justa-vertebral, provocando o síndrome de

hemi-secção medular, objecto da sua Thèse de Paris ¹¹ (1846).

Charles Sherrington (1857-1952), delinea os mapas de dermatomas em macacos e a rede neuronal sensitiva ¹². Henry Head (1861-1940) além de se dedicar ao estudo dos dermatomas baseado nas observações sobre o herpes zoster ¹³, investiga a distribuição sensitiva dos nervos periféricos, para o que executa cortes nos ramos superficiais do seu próprio nervo radial ¹⁴. Otfried Foerster (1873-1941) estuda a sobreposição dos territórios nervoso ¹⁵ e a localização topográfica das fibras consoante a sua função ^{5,15} – *doutrina da energia específica*; cria também o conceito de "*gate-control*": inibição das pequenas pelas grandes fibras ^{15,16}.

Herbert Gasser (1888-1963) e Joseph Erlanger (1874-1965) introduzem uma nova forma de pesquisa da sensibilidade com a análise dos limiares de excitação e velocidades de condução ¹⁷, bem como dos efeitos dos anestésicos nas fibras de diferentes calibres ¹⁸.

Como evoluiu o exame da sensibilidade? O tratado de Gowers ¹⁹ (1888) refere quatro formas de sensibilidade e o material usado para a sua exploração: táctil (barbas de uma pena, compasso de Sieveking), térmica (água em tubos de ensaio ou em colheres), dolorosa (ponta de uma pena de ganso, correntes farádicas) e muscular (pesos).

Jean Martin Charcot (1825-1893) pesquisa a sensibilidade dolorosa com alfinete, beliscão ou estimulação eléctrica, a proprioceptiva com movimentos de torsão e extensão das extremidades, a térmica com um termómetro da sua invenção ^{20,21}.

Maurice de Fleury ²² (1904), um dos seus discípulos, grande divulgador de assuntos médicos e amigo pessoal de Zola, descreve os meios exploratórios e discrimina a sensibilidade em superficial – táctil (pincel, crina, papel enrolado), térmica (conta-gotas com água a várias temperaturas, deixando cair uma gota a 1 cm da pele), dolorosa (alfinetes) e eléctrica (correntes galvânicas ou farádicas); e em profunda – pressão (pilhas de moedas de alturas variáveis), óssea (diapasão 128 vibrações), atitudes segmentares, muscular ou dos movimentos activos (pesos suspensos de um fio), dolorosa (picadas profundas ou torções violentas), estereognosia.



Para Oppenheim ²³ (1908) existem cinco tipos de sensibilidade, explorados dos seguintes modos: tátil – pincel; térmica – tubos de ensaio com água; dolorosa – alfinete, pincel farádico; força – pesos; é o primeiro a pesquisar a sensibilidade *postural*, fazendo-o do mesmo modo como hoje se pratica.

Pierre Marie ²⁴ (1911) também divide a sensibilidade em dois tipos, descrevendo os meios para a explorar: sensibilidades superficiais – tátil (pincel, dedo, papel enrolado, estesiômetro de Verdun), térmica (tubos de ensaio), dolorosa (picada, algesiômetros), eléctrica (correntes galvânicas ou farádicas), círculos de sensações de Weber ou limiar extensivo da sensibilidade (compasso de Weber); sensibilidades profundas – pressão (dedo, dedal, baroestesiômetro), óssea ou vibratória (diapasão 128 vibrações), muscular, articular (não pesquisável), sensibilidade dos troncos nervosos e estereognosia.

Para a investigação da sensibilidade tátil utilizaram-se vários métodos: dedo, pena, papel enrolado, crina, pincel, algodão, estesiômetros e os cabelos de von Frey.

Existiam vários modelos de estesiômetros, sendo os mais utilizados na clínica o de Verdun (figura 1): tinha duas extremidades intermutáveis, um pincel e uma rodela, cuja pressão se regulava através de uma mola inserida na extremidade contrária (também era usado como baroestesiômetro), e o de von Frey (figura 2): continha uma crina inserida num tubo, susceptível de ser aplicada na pele com pressões diferentes; media-se o ângulo feito pela crina (cabelo) necessário para desencadear uma sensação tátil. O modelo de Ebbingaus (figura 3) também funcionava como compasso de pontas, o de Roundt era usado apenas em experiências. Os estesiômetros modernos, derivados do modelo de von Frey, constam de um tubo transparente com

um orifício onde se fixa, a 90 graus, um monofilamento de nylon. Para o mesmo fim existem "canetas" em que um dispositivo faz aparecer um monofilamento na ponta, cuja pressão se pode regular em gramas, o mesmo sucedendo com alguns modelos de martelos de reflexos, contendo no cabo um filamento de plástico. Há ainda embalagens contendo monofilamentos de vários tamanhos e espessuras.

Para a pesquisa da sensibilidade de dois pontos empregaram-se primeiramente engenhos com duas pontas separadas (figura 4), mas é o compasso de Weber, provido de uma escala, que mede o afastamento das suas extremidades o mais utilizado na clínica. Uma variante é o modelo concebido por Barré, com as pontas recurvadas, destinadas a procurar o sinal do seu mestre Babinski. Hoje em dia, existem pequenas rodas providas de pontas colocadas a distâncias diferentes, um modelo em que um cursor com várias pontas desliza numa régua, outro com interface para computador permitindo quantificar a pressão exercida.

Primitivamente a sensibilidade térmica explorava-se com cubos de gelo, para o frio, com termómetros para o calor. Destes, existiam dois tipos: o de Charcot ²¹ (figura 5) e o de von Frey. No primeiro o termómetro inseria-se numa base metálica, formada por dois cilindros, estando o interior cheio de limalha de cobre, a qual era aquecida a 100 graus com uma lamparina de álcool, antes de ser colocada sobre a pele. No segundo o termómetro estava colocado num dispositivo metálico aquecido pela passagem de água quente. Nos tempos correntes existem pequenos cilindros, quentes numa extremidade, frios na outra, máquinas que mantêm a temperaturas diferentes dois cilindros destinados ao mesmo fim e aparelhos com um terminal capaz de produzir várias temperaturas.

Para a semiologia da sensibilidade dolorosa utilizaram-se vários métodos: alfinete, ponta de pena de ganso, beliscão, correntes eléctricas, picadas profundas, torções

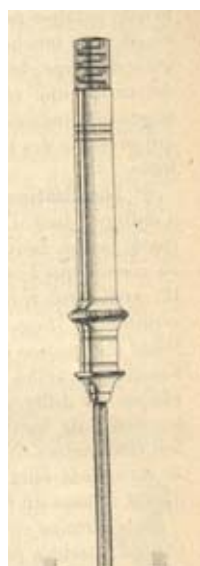


Figura 1. Estesiômetro/baroestesiômetro de Verdun.

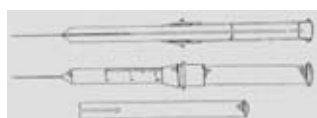


Figura 2. Estesiômetro de von Frey.



Figura 3. Estesiômetro de Ebbingaus.



Figura 4. Sensibilidade de dois pontos.



Figura 5. Termómetro de Charcot.



Figura 6. Diapasão de Rydel e Seiffer.

violentas, algesiômetros/algómetros (engenhos semelhantes a uma caneta ou seringa, com uma ponta afilada retráctil – modelos de Catel – 1895, Pennstate e de Univmich, entre outros) e a roda de Wartenberg. Hoje, além do usual alfinete, agulhas, pedaços de espátulas, usam-se pequenas agulhas descartáveis ("Neurotips"), aparelhos manuais ou eléctricos onde se gradua a pressão exercida pela ponta necessária para desencadear a sensação dolorosa. A roda de Wartenberg sofreu uma evolução no seu feito, surgiram os modelos de plástico. É publicitada em vários portais da Internet para práticas sadomasoquistas.

A exploração da sensibilidade postural evoluiu rapidamente dos movimentos de torção e extensão das extremidades, praticado por Charcot, para o método contemporâneo concebido por Oppenheim.

Para a sensibilidade à pressão recorria-se ao dedo, a um dedal, ao barostesiómetro ou empilhavam-se pesos ou moedas sobre o local a explorar. Contemporaneamente, existem embalagens com vários pesos e uma roda metálica onde se inserem cilindros com diversos calibres permitindo variar a pressão exercida.

O primeiro diapasão é construído pelo tocador de trompa e alaúde John Shore (1711) com a finalidade de afinar os instrumentos musicais. O seu uso na clínica deve-se a Rumpf²⁵ (1889) e a Rydel e Seiffer²⁶ (1903). O modelo destes últimos comporta acessórios incorporados nas hastes que permitem excluir as dissonâncias com uma escala graduada de 0 a 8 para se determinar o limiar de excitação e uma base para o poder apoiar no crânio (figura 6). Os diapasões evoluíram quanto ao metal de que são feitos e nas suas cores, alguns apresentando desenhos menos convencionais. Existe na Internet uma grande oferta, não só no referente a actividades musicais, também para variados usos esotéricos. São ainda disponibilizados martelos ou almofadas destinados à percussão do diapasão.

Para a pesquisa dos vários tipos de sensibilidade existe o "Neurotool", um pequeno aparelho portátil onde estão embutidos diversos utensílios destinados a esse fim. ■

Bibliografia

1. Freeman C, Okun MS. Semin Neurol 2002;22(4):399-408.
2. Bell C. On the nervous circle which connects the voluntary muscles with the brain. Phil Trans (part 2) 1826;116.
3. Mueller J. Handbuch der Physiologie des Menschen fuer Vorlesungen. 2nd ed. Coblenz: J. Hoelscher; 1840.
4. Frey MV. Beitrage sur Sinnesphysiologie der Haut. Saechsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig. Math-Phys Cl 1895;47:166-184.
5. Sinclair DC. Cutaneous sensation and the doctrine of specific energy. Brain 1955;78:584-611.
6. Head H. Studies in Clinical Neurology. London: Hodder & Stoughton; 1920:334-728.
7. Gehuchten A. Anatomie du système nerveux de l'homme. Louvain: Imprimerie des trois rois; 1898.
8. Brown-Séquard CE. Experimental researches applied to physiology and pathology. Medical Examiner. Vol. 8. Philadelphia: Baillière; 1852:481-504
9. Edinger L. Anatomie des Centres Nerveux. Paris: J.B. Bailliere et Fils; 1889.
10. Romberg M. Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen. Berlin, 1840.
11. Brown-Séquard CE. Recherches et expériences sur la physiologie de la moelle épinière. Thèse de Paris, 1846.
12. Sherrington C. Experiments in the examination of the peripheral distribution of the fibres of the posterior roots of some spinal nerves. Philosophical Transactions B 1898;190: 45-186.
13. Head H, Campbell AW. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localization. Brain 1900;23:353-523.
14. Head H, Rivers WHR. A human experiment in nerve division. Brain 1908;31:323-450.
15. Foerster O. The dermatomes in man. Brain 1933;56:1-39.
16. Foerster O. The motor cortex in man in the light of Hughlings Jackson's doctrines. Brain 1936;59:135-159.
17. Erlanger J, Gasser HS. The compound nature of the action current of nerve as disclosed by the cathode ray oscilloscope. Am J Physiol 1924;70:624.
18. Gasser HS, Erlanger J. The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. Amer J Physiol 1929;88:581-591.
19. Gowers WR. A Manual of Disease of the Nervous System. Vol. 1. London: Churchill; 1888:6-10
20. Charcot JM. Lessons du Mardi à la Salpêtrière, Lecrosnier & Babé éditeurs. Paris 1887-89.
21. Charcot JM. Lessons du Mardi à la Salpêtrière, Lecrosnier & Babé éditeurs. Paris 1888-89:507.
22. Fleury M. Manuel pour l'étude des maladies du système nerveux. Félix Alcan éditeur. Paris, 1904.
23. Oppenheim H. Lehrbuch der Nervenkrankheiten für Ärzte und Studierende. Verlag von S. Karger. Berlin, 1908
24. Marie P. La pratique neurologique. Masson et Cie éditeurs. Paris, 1911.
25. Rumpf H. Ueber einen Fall von Syringomyelie nebst Beitrag zur Untersuchung der Sensibilitat. Neurologisches Zentralblatt; 1889.
26. Rydel A, Seiffer W. Untersuchungen uber das vibrationsgefuhl oder die sog. "Knockensensibilitat" (Pallasthesie). Arch Psychol Nerven Krankheiten 1903;37:487-536.
27. Pesquisa na Internet com os motores de busca Google e Vivisimo

Correspondência:

Francisco Pinto
 Serviço de Neurologia
 Hospital de Santa Maria
 Av. Prof. Egas Moniz
 1649-028 LISBOA
 Correio electrónico: fjpinto@netcabo.pt

Morte Aparente nos Finais do Séc. XVIII

António Leite Carneiro

Serviço de Neurologia, Hospital Militar D. Pedro V, Porto.

Texto baseado em comunicação apresentada em "O Momento da História" (Congresso de Neurologia 2004; Praia da Granja, Novembro de 2004)

Introdução e aviso aos leitores

Nestas andanças pelos meandros da história alguém me facultou acesso a um pequeno livro editado em 1790 pela Academia Real das Ciências (Fig. 1). Tratava-se da tradução de uma publicação da Sociedade Humana de Inglaterra, e logo na primeira leitura me apercebi que os conceitos eram já muito elaborados, havia claras preocupações pedagógicas, interessantes conceitos de saúde pública e de medicina do trabalho bem como noções muito pertinentes de primeiros socorros.



Figura 1. Frontispício do livro (cópia).

À medida que fui lendo com mais atenção os diferentes capítulos da obra, foi crescendo o meu espanto e a consciência de como ignorava em absoluto que nos finais do século XVIII já se procediam a manobras de ressuscitação cárdio-respiratória básica, já se utilizavam instrumentos, como iremos ver, que permitiam essas mesmas manobras, outros com designações e funções espantosas como a máquina fumigatória; havia preocupações de protecção e socorro a determinados grupos profissionais e noções que constituíam autênticos princípios fundamentais de saúde pública e de medicina laboral.

Perante tudo isto, senti-me compelido a partilhar convosco as fascinantes descobertas a que a leitura das páginas daquele pequeno livro, amarelecidas pelo tempo, me levaram.

Havia a noção de que certas enfermidades ou estados aparentes de morte repentina poderiam levar à suspensão das funções vitais independentemente da absoluta extinção da vida. Era máxima estabelecida que o frio do corpo, a insensibilidade dos membros e a falta de sentidos externos eram sinais de morte muito duvidosos e enganadores. Nesta conformidade, haveria que fazer um esforço para identificar os casos mais frequentes em que

esses fenómenos ocorriam e, sobretudo, pensar na melhor forma de os prevenir. Caso acontecessem, havia que os remediar da maneira mais eficaz, isto é, tratá-los.

O texto que se segue percorre uma série de situações que vão dos afogados aos intoxicados por gases de turfeiras e pântanos, passando pelos mineiros, produtores e trabalhadores agrícolas, limpadores de fossas até ao golpe de calor e às lesões causadas pelo frio excessivo.

Recuemos, então, aos finais da época setecentista, pelo que desde já se avisa que este texto, em algumas partes, será escrito na ortografia da época.

I - Do modo de administrar aos afogados socorros necessários para os restabelecer



Antes de descrever os cuidados gerais e procedimentos nestas situações, importa referir que em muitas comunidades ribeirinhas e aldeias piscatórias britânicas, existia uma Caixa

de Afogados cujo conteúdo era constituído por: aguardente alcanforada animada; líquor espirituoso; água pura; grãos de emético; ataduras; sal de amoníaco (*alkali fluor*); panos de lã; pedaços de pão; rolos de papel; uma colher; uma tenaz; cânulas de boca; penas de ave e a famigerada Máquina Fumigatória. Em cada comunidade havia um responsável pela caixa e, no caso de ocorrer um afogamento em sítio desprotegido, o responsável pela caixa mais próximo do acidente obrigava-se a fazer chegá-la ao local.

Cuidados Gerais: despir, limpar e enxugar. Em seguida, colocar um barrete de lã e cobrir o corpo. O sinistrado deve ser transportado com cuidado, sem molestar ou pegar com violência, em carro de feno com a cabeça um tanto levantada; não transportar aos ombros com a cabeça para baixo e nunca rolá-lo pelo chão ou sobre um barril nem pegar pelos pés para lançar água. Colocar o afogado em lugar com calor moderado mas longe de fogo activo, abrindo as janelas e correndo com os curiosos. Deve-se aquecer a cama com um cobertor de papa aquecido, bem como colocar garrafas de água quente na sola dos pés, juntas dos

joelhos e sovacos dos braços. Se houver falta de roupa, usar roupa dos assistentes obrigando-os a despi-la.

Procedimentos (pelo menos duas pessoas): esfregar o corpo brandamente com aguardente alcanforada animada com espírito volátil de sal amoníaco; inclinar de tempos a tempos a cabeça para expelir a água; se não houver aguardente, usar um ladrilho quente envolvido por um pano; massajar sem violência, sendo que no peito e ventre deva ser feita sempre no sentido da cabeça; introduzir o ar no peito do afogado – *"ou affoprando pela cannula de boca, apertando com os dedos a fua porção flexível, para evitar as exahalações que fahem do eftomago dos affogados quando principiaõ a tornar a si; ou, o que he muito mais util, applicando-lhe por huma venta, ou pela bõca o tubo do folle, e fazendo affoprar com força bastante a introduzir-lhe o ar no bofe. Outra pessoa dos affiftentes deve apertar-lhe com os dedos o nariz, para que o ar em quanto se affopra se não perca; e observando-fe que o bofe eftá cheio de ar, deve com as mãos carregar-lhe o peito, para tornar a expelir o ar; e continuar alternativamente esta operação, para imitar a respiração natural quando he poffivel"*. Se os dentes estão cerrados, abrir a boca com o auxílio do cabo da colher ou, em alternativa, uma tenaz. Esta permite manter a boca aberta, acção a desenvolver com cautela para evitar deslocamento da queixada. Os ferimentos da língua evitam-se colocando pedaços de pão da grossura da cânula, conservando os dentes afastados; fazer respirar ao doente o espírito volátil do sal amoníaco introduzindo no nariz mechas de rolo de papel nele embebidos. Repetir muitas vezes esta operação. Em o doente dando sinais de vida fazê-lo beber algum liquor efpiriuofo servindo para o efeito aguardente alcanforada animada de efpirito de fal ammoniac; se não vomita mas tem revoluções do estômago três grãos de emético em três ou quatro colheres de água pura; se vomita, facilitar o vômito com água quente.

Se depois de tudo efectuado não houver resultados, entra em acção a fantástica Maquina Fumigatoria: *"encha-fe de tabaco que se deve humedecer antes eftando secco, fem o que se consumiria de preffa e o pouco fumo que faria não teria actividade: e accendendo-fe com panno, ou com huma brazza, quando se veja bastante fumo unindo-lhe o folle e a Cannula fumigatoria flexível, em cuja extremidade se fixa hum bico, que se introduz no annus se faz affoprar o folle e por este modo entra o fumo pelos intestinos do affogado. Pode fucceder que o bico da cannula fumigatoria se tape encontrando fezes no intestino; o que se conheceria pela refiftencia que faria o folle, e sahida do fumo por todas as juncturas: neste cafo se tira, e faz limpar; e para não perder tempo se usa do outro bico que há de fobrexcellente. Tendo affim introduzido o fumo nos intestinos quafi hum quarto de hora, se despega a Maquina da cannula, e chegando aquella ao nariz e boca do affogado, se lhe deita fumo pelo nariz, e garganta, para fazer irritação neffas partes e logo se continúa outra vez a fumigaçãõ nos intestinos e a introducção das mechas de papel molhadas em alkali pelo nariz. Tambe*

põde ter utilidade o fazer com huma pena cocegas dentro do nariz e garganta". Ao mesmo tempo, e no caso do afogado se apresentar de vasos cheios, face roxa e olhos afogueados, proceder-se-á a sangria. Todos estes socorros devem ser continuados por duas ou três horas. É essencial que cada um dos assistentes saiba como proceder e não embarace a acção dos outros. Porém, ontem como hoje, há casos em que não é possível a recuperação do doente. Como reconhecer, então, que ocorreu a morte? *"Fe lhe abraõ as palpebras, e fe os feus olhos parecerem brilhantes, fe continuaraõ os remedios; mas se os olhos eftiverem opacos, e de todo extinctos, fe pôde abandonar a cura, e fuppõr o affogado já morto."*

Os preceitos e manobras descritos eram os propostos para os afogados resgatados às águas a partir da costa. Mas, havia o problema dos barcos pesqueiros que já naquela época procuravam bancos de pesca longe da costa. Assim, havia procedimentos previstos para essa eventualidade destinados aos arrais e companhas na falta da Caixa de Afogados: *"Affoprar-lhe o ar na boca, fechando-lhe alternativamente o nariz, por meio de huma penna, ou canna, papel enrolado, ou coufa femelhante; introduzir-lhe o fumo do tabaco nos inteftinos por meio de dois cachimbos unidos, dos quaes introduzido o cannudo de hum no anus com precaução, para o não ferir, se affopra o fumo pelo outro; fazer-lhe cocegas no nariz, e garganta com huma penna; affoprar-lhe algum tabaco o fumo delle no nariz, e garganta; fazer-lhe as fricções com afpreza por todo o corpo, mas no ventre e peito fazellas fomite para a parte da cabeça, para não enfraquecer eftas viçeras; procurar aguardente e Alkali fluor para friccionar e dar à colher de meia em meia hora; e principalmente não afrouxar nem descançar em administrar eftes foccorros"*.

II - Do modo de remediar nas asfyxias caufadas pelo vapor do carvaõ ou outros mefytismos

Procedimentos: os que socorrem devem ter o cuidado de não entrar na casa sem abrir todas as portas e janelas, deitar bastante água pela casa para distrair a mofeta e, se for caso disso, usar um gancho comprido para retirar as vítimas e transportá-la para um lugar arejado com uma corrente de ar fria. O doente deve ser despido e sentado numa cadeira lançando-se-lhe, ininterruptamente, água fria para o rosto assim continuando por várias horas, sem afrouxar, até surgirem sinais de vida – soluços. Em isto acontecendo, abrir-lhe a boca e conservá-la aberta com pedaços de pão; fazer ingerir água fria com algumas gotas de espírito volátil de sal amoníaco e colocar na língua sal comum em pó; introduzir no nariz mechas de papel embebidas em espírito volátil continuando a lançar água sobre o rosto até o doente balbuciar as primeiras palavras; é suposto que aos soluços suceda um tremor universal e, se o doente continuar com conhecimento, deve-se deitá-lo em

lugar arejado e dar-lhe a beber aguardente alcanforada. Como medidas finais, continuar a fazê-lo respirar espírito volátil de sal de amoníaco, administrar cristeis purgativos com tamarindos e água de sabão, repetindo várias vezes as purgas. Se o doente, após recobrar os sentidos e o calor, for de constituição forte e sanguínea, tiver pulso desigual e se queixar de peso na cabeça, proceder a sangria no braço e administrar pediluvios.

II.a Caufadas pelo vapor de carvão acefco

Estas situações preveniam-se colocando sobre as brasas um vaso de abertura larga cheio de água com uma pequena quantidade de vinagre. Eis a explicação: *... "a agoa aquecendo fe reduz em vapores, os quaes espalhando-fe na cafa, e confundindo-fe com o ar corrigem a fua elasticidade, e impedem que feja funefto... ..estabelecer uma corrente de ar proporcionada á quantidade de vapores, para facilitar a fahida do ar elastico, ainda combinado com os vapores aquofos..."*

II.b Caufadas pelo vapor do vinho quando fermentado

...fuccede muitas vezes nos mefmos lagares aonde se pizaõ as uvas; nas adegas sendo em casas fechadas aonde não haja corrente de ar; e nos toneis que tem tido vinho quando se querem allimpar encontrando-fe dentro delles...quando levando huma luz ella fe apaga...

II.c. Caufadas por cheiros fortes como os dos óleos, efpeciarias, flores, drogas

...cahirem fuffocados as peffoas que abriaõ caixas, e fardos de femelhantes fazendas por muito tempo fechadas...

...O mesmo fuccede abrindo barris de agoa corrupta, ainda mais fendo de agoa salgada; o que succede principalmente nas viagens...

II.d Caufadas por vapores juntos nos lugares fubterraneos

As cloacas são as mais perigosas, sobretudo se têm água de sabão, da cozinha, lixos e cacos. O modo de prevenir o perigo quando se limpam é pôr sobre a abertura mais alta um forno aberto no fundo; ao arder aspira o ar da cloaca mefitizado que é renovado à superfície. Nas minas de terras aluminosas ou sulfúreas ou que têm arsénico e nas minas de carvão, há vapores inflamáveis. Prevenir as erupções e mofetas por meio de ventiladores.

Os poços de água e muito mais os que estão fechados têm o mesmo perigo de mefitismo. Neste caso renovar o ar por meio de um forno ventilador que aspire o ar por um tubo colocado a cinco ou seis pés do fundo do poço. Se houver lodos deve-se deitar cal. Nas lagoas, montes de esterco, lamas a céu aberto, deve-se evitar tirá-las com vento do sul e deitar cal com abundância...*"a faude dos habitantes convizinhos deve preferir a qualquer despeza..."*

II.e Caufadas por moffetas que exhalaõ de alguns terrenos

Desconfiar dos terrenos nevoentos, sobretudo na Primavera. Evitar estar deitado em prados húmidos ao nascer do sol naquela estação do ano. Muito cuidado no socorro aos sufocados por semelhantes causas.

II.f Caufadas nos lugares cujo ar não he renovado

São exemplos as cobertas e porões dos navios, as igrejas, as casas de espectáculos, as prisões, os hospitais e os grandes concursos. Devem prevenir-se os efeitos destes mefitismos por meio de ventiladores que renovem continuamente o ar, para evitar o escorbuto e as febres podres e malignas.

III - Do modo de remediar nas asfyxias caufadas por calor exceffivo

Os que têm dormido ao sol, os que trabalham com os grandes calores do estio, os que trabalham nas forjas, estufas e fornos. Deve fazer-se a prevenção evitando o grande calor, não passando repentinamente para o frio e bebendo água com um pouco de vinagre.

IV - Nas caufadas por frio exceffivo

"...aquelles que faõ furreprendidos da neve, fentem um fono taõ grande que fe deitaõ fobre a mefma neve e ao fono fe fegue a morte. Deve prevenir-fe, evitando o grande frio quando for poffível, e vencer o fono que caufa, pelo exercicio, tabacco, fricções e meios poffiveis: evitando a aguardente, e liquores, porque efte meio augmenta o fono, e faz cahir mais facilmente no torpor que constiue a asfyxia. Se o efeito do frio tem gelado alguma parte do corpo, fe deve molhar e banhar em agoa fria até tomar a cor natural e então embrulhalla em pannos de vinho alcanforado. A agoa quente faria gangrenar. Meter o doente em agoa muito fria até recobrar a côr natural e fó então esfregallo com panos embebidos em aguardente alcanforada... fó depois se aquece ao calor pouco a pouco..."

V - Dos meninos recém-nafcidos

As causas são: pelo aperto do cordão umbilical; por fraqueza; pela compressão nos partos difíceis; por convulsões, choro ou cólicas; por serem suspensos pelos braços; por serem muito tempo deitados de costas ou abafados; pelas bexigas.

"Os socorros neftas ultimas especies, tem muita femelhança com os que fe fazem geralmente nas asfyxias: porém deve recorrer-fe aos Profeflores da Arte, para dirigirem os remedios".

Comentário

Do conteúdo deste trabalho ressalta o facto de, em finais do século XVIII, haver conceitos e práticas admiráveis, como

os princípios e normas da ressuscitação cárdio-respiratória com o recurso a instrumentos para respiração boca-a-boca, regras de conduta para determinadas profissões de forma a minimizar os efeitos dos acidentes de trabalho, princípios que se poderão considerar percursos do que se designa, actualmente, por Protecção Civil, conceitos estratégicos para acudir a vítimas sem pôr em risco a vida dos socorristas, responsabilização hierarquizada desses mesmos socorristas e, até, rudimentos de Medicina de Catástrofe. A propósito dos intoxicados em galerias e subterrâneos, impressionou-me o conceito de não haver lugar a poupança de recursos financeiros quando está em causa a saúde das populações, isto é, a saúde pública acima de tudo. Por último, um conceito curioso a propósito da asfixia nos recém-nascidos quando se afirma que os remédios devem ser orientados pelos Professores da Arte. Espero, sinceramente, que a leitura deste artigo vos dê tanto prazer como a mim me deu elaborá-lo. ■

Glossário

Mefitismo – *s. m.* Doença ou estado mórbido ou doença resultante de exalações fétidas; pestilência; impaludismo.

Mofeta – *s. f.* Manifestação atenuada da actividade vulcânica. Fig. Emanação, vaporização.

Pedilúvio – *s. m.* Banho aos pés, com fins terapêuticos.

Agradecimento: Ao Doutor Cardia Lopes, engenheiro químico, homem da Informática, colecionador, leitor compulsivo e curioso das coisas da Ciência, por me ter facultado o acesso a tão interessante opúsculo.

Relatório de Programas de Cirurgia da Epilepsia

Luso, Julho 2004

Dílio Alves (relator); Fernando Gomes; José Manuel Lopes Lima; José Pimentel; Orlando Leitão.

INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico da epilepsia é já muito antigo existindo provas arqueológicas da prática de trepanações em muitas das antigas civilizações.

Considera-se contudo que a história da cirurgia da epilepsia começa em 26 de Maio de 1886 quando Sir Victor Horsley realiza, no National Hospital, Queen Square em Londres, a primeira cirurgia para remoção de uma lesão epileptogénica focal.

O desenvolvimento tecnológico em áreas como a neuroanestesia, assepsia, neurofisiologia, neuroimagem e microcirurgia permitiram grandes avanços nesta área.

O desenvolvimento do EEG digital, a possibilidade de armazenar grandes quantidades de dados em suporte digital, a preços acessíveis, e de criar programas de detecção de paroxismos, paralelamente ao desenvolvimento do vídeo sincronizado com o EEG e, mais recentemente, o vídeo digital, tornou o vídeo-EEG indispensável na avaliação pré-cirúrgica de doentes com epilepsia.

O grande desenvolvimento das técnicas de imagem, sobretudo de ressonância magnética, permitiu detectar lesões que até então não eram visíveis antes da cirurgia.

Em Fevereiro de 1986, realizou-se em Palm Desert, na Califórnia, uma reunião comemorativa do centenário da primeira cirurgia da epilepsia. Nessa reunião estiveram presentes 53 centros de 17 países, na sua maioria dos Estados Unidos mas já 12 centros europeus.

Em 1992 A Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE), nomeou uma Comissão ad hoc coordenada pelo Dr. Orlando Leitão, que elaborou um relatório sobre a Cirurgia da Epilepsia em Portugal e que foi apresentado no V Encontro Nacional de Epileptologia. Nesse relatório se refere que “constata-se haver menos de meia dúzia de doentes operados até agora, especificamente para controlo das crises epilépticas”.

Nesse mesmo ano de 1992 realiza-se a Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies. Nessa conferência participam já cento e dezoito centros nos quais estão representados 31 centros de 18 países europeus.

É também a partir de 1992 que surgem em Portugal os primeiros programas de cirurgia da epilepsia.

Para fazer um balanço da situação actual, do número de doentes operados até agora e das principais carências sentidas a LPCE organizou, em 3 de Julho de 2004, no Luso, uma reunião para a qual foram convocados os centros nacionais que fazem cirurgia da epilepsia e que apresentaram as respectivas casuísticas.

Esteve presente a Direcção da LPCE (Prof. Lopes Lima, Drs. Francisco Sales, Francisco Pinto, Dílio Alves e Manuel Gonçalves) e estiveram representados os seguintes centros:

1. Grupo de Cirurgia da Epilepsia do Hospital de Santa Maria (HSM), Lisboa (Prof. José Pimentel, Drs. Francisco Pinto e Carla Bentes).
2. Grupo de Cirurgia da Epilepsia do Hospital Egas Moniz (HEM), Lisboa (Drs. Orlando Leitão, Pedro Rosado e Joaquim Pedro Correia).

3. Grupo de Cirurgia da Epilepsia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) – (Drs. Francisco Sales e Fernando Gomes)

4. Grupo de Cirurgia da Epilepsia do Hospital de Santo António (HSA), Porto (Prof. Lopes Lima, Drs. Rui Rangel e João Ramalheira)

5. Grupo de Cirurgia da Epilepsia do Hospital de Pedro Hispano (HPH), Matosinhos (Drs. Dílio Alves e Ricardo Rego)

Epidemiologia e necessidades

Os inúmeros estudos epidemiológicos sobre epilepsia apontam para uma incidência que varia entre os 11 e os 82 novos casos por 100.000 habitantes por ano e para uma prevalência que varia entre os 2.7 e os 9 casos por mil habitantes (com possíveis excepções nos países da América Latina e da África subsaariana).

Os estudos realizados em Portugal apontam para valores médios dentro dos referidos, com uma incidência de 30.6 novos casos por 100.000 habitantes por ano e para uma prevalência de 4.4 casos por mil habitantes (**Lopes Lima, 1998**).

Com o tratamento médico cerca de dois terços dos doentes vão ficar controlados. Kwan e Brodie, num estudo de 470 doentes recém diagnosticados concluem que 47% vão ficar sem crises com o 1.º fármaco, 13% com o 2.º fármaco e 4% com o 3.º fármaco ou em politerapia. (**Kwan & Brodie, 2000**)

Outros estudos em Populações não tratadas apontam para valores semelhantes (**Feksi 1991, Placencia, 1993**).

Uma grande parte destes doentes cujas epilepsias não são controladas com tratamento médico são potenciais candidatos a cirurgia. Como regra geral *o tratamento cirúrgico deve ser considerado em todos os doentes com epilepsias parciais que não são controlados com tratamento médico* (**Shorvon, 2003**).

Para podermos chegar a um número temos de nos servir dos principais consensos internacionais. Assim:

- a) Segundo **Rayport (1977)** e **Elwes (1989)** 5 a 7% de todos os doentes com epilepsia ou 15 a 20% das epilepsias refractárias.
- b) **Shorvon (2000)** diz que 2 a 5% de todos os doentes com epilepsia refractária podem beneficiar de cirurgia.
- c) **Engel (1997)** diz que nos Estados Unidos existem 100 000 a 200 000 candidatos a cirurgia a que se juntam 5 000 a 10 000 novos casos por ano, ou seja, aproximadamente 10% dos doentes com epilepsia.
- d) **Munari (1992)** diz que há em França 15 000 a 20 000 candidatos a que se juntam cerca de 1 000 novos casos por ano ou seja cerca de 7% dos doentes com epilepsia.
- e) **Stefan (1992)** diz que existem 500 a 1 000 novos casos por ano na Alemanha ou seja cerca de 2,5% dos doentes com epilepsia.

Constatamos, assim, que o número mais consensual anda à volta dos 5% de todos os doentes com epilepsia.

Fazendo os cálculos para Portugal, com uma população de 10 milhões de habitantes e considerando uma população



prevalente de 5/1000 habitantes, temos cerca de 50 000 pessoas com epilepsia sendo 5%, ou seja, 2 500 candidatos a cirurgia. Anualmente, considerando uma incidência de 50/100 000, surgem 5 000 novos doentes por ano, dos quais 5%, ou seja 250, são candidatos a cirurgia.

SITUAÇÃO EM PORTUGAL (10 milhões habitantes)

Prevalência da epilepsia	5/1000 hab	50 000 pessoas com epilepsia
Incidência da epilepsia	50/100 000 hab/ano	5 000 novos casos por ano
Vão necessitar de cirurgia	Cerca de 5%	2 500 candidatos a cirurgia 250 novos casos cada ano

Existe actualmente amplo consenso internacional de que o tratamento cirúrgico a epilepsia é eficaz; a lobectomia temporal anterior em doentes com epilepsia do lobo temporal tem prognóstico muito favorável ficando 70 a 80% dos doentes sem crises.

Num estudo recente em que os doentes foram randomizados para tratamento médico ou cirúrgico, ao fim de um ano de tratamento havia doze vezes mais doentes controlados no grupo cirúrgico que no grupo de doentes tratados medicamente (Wiebe e tal, 2001).

As recomendações da Academia Americana de Neurologia (Report of the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons, 2003) são as seguintes: (Neurology, 2002)

- Doentes com crises parciais complexas, com ou sem generalização secundária, que sejam refractárias a AE de 1.ª linha, devem ser referenciados a um centro de cirurgia. Os critérios sobre epilepsia refractária ao tratamento não estão estabelecidos.
- Aos doentes atrás referidos que tenham critérios para uma lobectomia temporal e aceitem os riscos / benefícios desta cirurgia, em oposição à farmacoterapia continuada, deve ser oferecida a possibilidade de cirurgia.
- Não há, de momento, evidência suficiente para fazer uma recomendação definitiva quanto ao eventual benefício do tratamento cirúrgico de doentes com lesão epileptogénica neocortical focal.

Avaliação de custos no tratamento da epilepsia

Em 1993, um dos tópicos do XX Congresso Internacional de Epilepsia, em Oslo, proposto pelo então presidente da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE), Dr. Harry Meinardi, foi "Cost of Epilepsy". Em Fevereiro de 1995 após uma reunião em Zurique os trabalhos apresentados no Congresso foram revistos e organizados em livro (Cost of Epilepsy, 1995) e foi nomeada pela direcção da ILAE a Commission on the Economic Aspects of Epilepsy, coordenada pelo Dr. C Pachlatko.

Os custos da epilepsia são divididos em:

Custos directos	Despesas com consultas Despesas com internamento Exames subsidiários Medicação crónica Custos não médicos (educação, transporte, residenciais)
Custos indirectos	Desemprego Subemprego Subemprego do cuidador Mortalidade precoce
Custos intangíveis	Diminuição da qualidade de vida Dor, isolamento social Estigma, ...

Um estudo no Reino Unido calcula que os custos directos e indirectos do tratamento da epilepsia activa (definida como mais de uma crises nos últimos 24 meses) é de 4.167 libras por doente por ano (Cockerell, 1995).

Um estudo realizado por Silfvenius na Suécia (Silfvenius, 1995), em 70 crianças operadas para tratamento da epilepsia entre 1980-1992, conclui que a redução anual nos custos directos e indirectos no pós-operatório eram de respectivamente de 11.500 US\$ e 4.200 US\$.

Um trabalho mais recente de (Boon et al, 2002) avalia 84 doentes consecutivos, de um programa de cirurgia dos quais 35 foram operados, 24 colocaram estimulador vagal e 24 mantiveram o tratamento médico. Concluem que os custos médicos directos nos doentes que fizeram cirurgia ressectiva foram significativamente menores que o tratamento conservador. Também no grupo de doentes que não tiveram indicação para cirurgia e colocaram estimulador vagal, os custos médicos directos diminuíram.

Num trabalho recente de (Platt e Sperling, 2002), refere-se que as diferentes metodologias para avaliação de custos são dificilmente comparáveis, uma vez que algumas só incluem os custos directos médicos, enquanto outras incluem os custos indirectos (mais de 70% do total de custos).

Os custos do tratamento médico aumentam com o decorrer do tempo, sobretudo devido aos custos indirectos. Quando são considerados os custos totais, directos e indirectos, o custo inicial elevado da cirurgia é ultrapassado 7,3 anos após a mesma, tornando-se o grupo cirúrgico o mais económico.

Conclui esse artigo que: o tratamento cirúrgico da epilepsia apresenta bom custo/eficácia. As despesas a longo prazo associadas à cirurgia comparam favoravelmente com as despesas associadas ao tratamento médico. É de melhor interesse para a sociedade adoptar uma visão de longo prazo e não de curto prazo. Infelizmente os orçamentos nos USA e em muitos outros países encorajam a visão de curto prazo. As despesas médicas, incluindo as cirúrgicas, são referidas pelos pagadores e seguradoras no próprio ano e não são amortizadas. A diminuição das despesas médicas directas nos doentes operados só é notória ao fim de uma década ou mais, o que é um prazo muito longo para os administradores cujo salário está sujeito a metas a curta distância. Além disso os ganhos indirectos beneficiam mais a sociedade do que os organismos que pagam as despesas médicas. É, por isso, fundamental que adoptemos uma perspectiva que permita tanto o benefício individual como da sociedade.

Centros Especializados em Epilepsia

Com o desenvolvimento da cirurgia da epilepsia surgiu a necessidade de criar centros especializados no tratamento da epilepsia onde possa ser desenvolvido todo o trabalho Multidisciplinar necessário na avaliação dos doentes.

Logo em 1990 saíram os primeiros Guidelines for Diagnosis and Treatment in Specialized Epilepsy Centers (Epilepsia, 1990).

Com o decorrer dos anos foram sendo actualizados e saíram em 2001 as normas actuais – Guidelines for Essential Services, Personnel, and Facilities in Specialized Centers in the United States (Epilepsia, 2001).

Em 2000 tinham já sido publicadas as normas europeias definidas pela European Federation of Neurological Societies (European Journal of Neurology, 2000).

Vamos analisar essas normas, ver depois aquilo que já se fez em Portugal e o que terá de ser feito para elas serem cumpridas.

O tratamento da epilepsia é dividido em três níveis de cuidados conforme o organigrama que se segue: Clínico Geral / Médico de Família, Serviço de Neurologia, Centro especializado de Epilepsia.

Os Centros de Epilepsia são por sua vez hierarquizados em dois níveis:

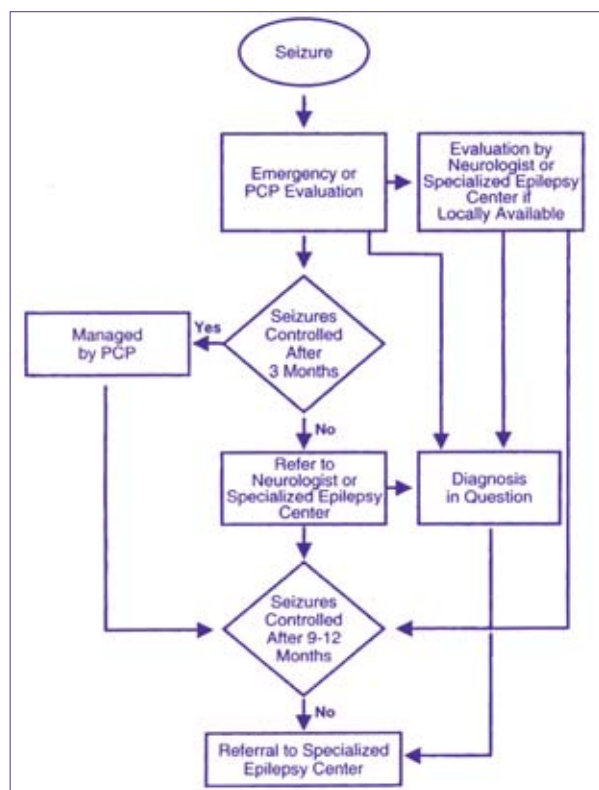
Centros de Nível 3

Exclusivamente médicos

Médico cirúrgicos.

Centros de Nível 4 (sempre médico-cirúrgicos)

Está ainda previsto que alguns tipos de cirurgias muito especializados ou realizados raramente estejam concentrados só num dos centros de nível 4.



CENTROS DE EPILEPSIA DE NÍVEL 3 MÉDICOS

Serviços Fornecidos

1. Electrodiagnóstico
 - Mínimo de 8h de video-EEG com eléctrodos de superfície.
2. Cirurgia.
 - Biópsia e remoção de lesões: Neste nível não se faz cirurgia ressectiva.
 - Eventual colocação de estimulador vagal. Nota: o estimulador vagal é um último recurso, devendo os doentes ser avaliados primeiro no sentido de fazerem cirurgia ressectiva se esta for adequada.
 - Protocolo de referência para nível superior
3. Imagem
 - Ressonância Magnética com intensidade de campo suficiente.
 - TAC
 - Angiografia cerebral
4. Farmacológicos
 - Níveis séricos disponíveis 24 h
 - Controlo de qualidade dos níveis
 - Conhecimentos de farmacologia pelo menos de um membro da equipa

5. Neuropsicológicos/psicossociais
 - Baterias de testes de avaliação da disfunção cerebral.
 - Avaliação básica psicopatológica e caracterológica.
 - Protocolo de referência de crises psicogéneas
 - Serviços de psicologia clínica para tratamento de alterações emocionais.
 - Avaliação básica de necessidades sociais e vocacionais.
6. Reabilitação
 - Terapia ocupacional, de fala e fisioterapia para reabilitação de doentes com défices e de complicações cirúrgicas.
7. Consultorias
 - Psiquiatra com experiência em epilepsia
 - Internista
 - Pediatra
 - Cirurgião geral
 - Obstetra/ginecologista
 - Neurorradiologista
 - Engenheiro biomédico

CENTROS DE EPILEPSIA DE NÍVEL 3 MÉDICO-CIRÚRGICOS

1. Electrodiagnóstico
 - Mínimo de 24h de video-EEG de superfície, eventualmente com eléctrodos esfenoidais ou suplementares. Supervisão contínua por técnico ou enfermeiro, eventualmente programas de detecção
 - Teste de Wada
 - Electrocorticografia intra-operatória
2. Cirurgia
 - Biópsia e remoção de lesões
 - Protocolo de referência para nível superior
 - Colocação de estimulador vagal
 - Lesionectomia simples
 - Lobectomia temporal anterior simples

Nota: lesionectomia simples consiste na remoção de lesão estrutural epileptogénica e tecido circundante com o objectivo primário de tratar a epilepsia; o candidato ideal é o que apresenta uma lesão única, a uma distância apropriada de zonas funcionais e cuja investigação neurofisiológica revela que a lesão e área circundante são ponto de origem das crises.

Lobectomia temporal anterior simples consiste na ressecção de uma pequena porção do córtex temporal lateral, seguida de ressecção agressiva do hipocampo. No candidato ideal os dados de imagem e neurofisiológicos são todos concordantes e o estudo neuropsicológico e teste deWada permitem a realização da lobectomia.

3. Imagem
 - Ressonância Magnética com intensidade de campo suficiente.
 - TAC
 - Angiografia
4. Farmacológicos
 - Níveis séricos disponíveis 24 h (Novos AED; fracção livre)
 - Controlo de qualidade dos níveis
 - Conhecimentos de farmacologia pelo menos de um membro da equipa
5. Neuropsicológicos/psicossociais
 - Baterias de testes de avaliação da disfunção cerebral
 - Protocolo de referência de crises psicogéneas
 - Serviços de psicologia clínica.
 - Avaliação básica de necessidades sociais e vocacionais.
6. Reabilitação
 - Terapia ocupacional, de fala e fisioterapia
8. Consultorias
 - Psiquiatra com experiência em epilepsia
 - Internista

- Pediatra
- Cirurgião geral
- Obstetra/ginecologista
- Neurorradiologista
- Engenheiro biomédico
- Neuropatologista

CENTROS DE EPILEPSIA DE NÍVEL 4

1. Electrodiagnóstico

- Mínimo de 24h de video-EEG de superfície, eventualmente com eléctrodos esfenoidais ou suplementares. Supervisão contínua por técnico ou enfermeiro, eventualmente programas de detecção.
- Teste de Wada
- Electrocorticografia intra-operatória
- 24h video-EEG com electrodos intracranianos com supervisão contínua.
- Mapeamento cortical funcional por estimulação intra e extra-operatório
- Potenciais evocados com electrodos intracranianos

2. Cirurgia

- Lesionectomia simples
- Lobectomia temporal anterior simples
- Biópsia e remoção de lesões
- Colocação de estimulador vagal
- Colocação de eléctrodos intracranianos
- Ressecção de tecido epileptogéneo sem lesões estruturais
- Protocolo de referenciação para calosotomias e hemisferectomias ou neurocirurgia pediátrica.

3. Imagem

- Ressonância Magnética com intensidade de campo suficiente.
- TAC
- Angiografia cerebral
- Acesso protocolado a:
 - PET interictal
 - SPECT ictal

4. Farmacológicos

- Níveis séricos disponíveis 24 h (novos AE, fracção livre)
- Controlo de qualidade dos níveis
- Conhecimentos de farmacologia pelo menos de um membro da equipa

5. Neuropsicológicos/psicossociais

- Baterias de testes de avaliação da disfunção cerebral
- Protocolo de referenciação de crises psicogéneas
- Serviços de psicologia clínica.
- Avaliação básica de necessidades sociais e vocacionais.

6. Reabilitação

- Terapia ocupacional, de fala e fisioterapia

8. Consultorias

- Psiquiatra com experiência em epilepsia
- Internista
- Pediatra
- Cirurgião geral
- Obstetra/ginecologista
- Neurorradiologista
- Engenheiro biomédico
- Neuropatologista

PESSOAL

Médico

O Coordenador do programa de cirurgia da epilepsia será um Neurologista ou Neurocirurgião com experiência em epilepsia. Os restantes membros da equipa devem incluir um neuro-

cirurgião com experiência em cirurgia ressectiva de epilepsia (50 cirurgias nos últimos 4 anos), neurologista, preferencialmente dois, com experiência em avaliar pelos menos 50 candidatos a cirurgia nos últimos dois anos. Pelo menos um dos membros da equipa deve ter formação em Neurofisiologia. Pelo menos um dos membros deve ter experiência em avaliação de doentes para colocação de estimulador vagal e controlo dos parâmetros do mesmo.

Os centros de nível 4 deverão poder contar com um farmacologista.

Técnico

O programa deverá dispor de técnicos de neurofisiologia em número adequado; não há de momento em Portugal formação específica em monitorização.

Enfermagem

Os centros de nível 3 médico-cirúrgico e 4, com unidades de monitorização em regime de internamento deverão dispor de pessoal de enfermagem adequado ao número de camas de que disponham.

Psicologia

O programa deverá ter o apoio de psicólogos, pelo menos um com diferenciação em neuropsicologia, para avaliação da disfunção cerebral.

Engenheiro biomédico

O programa deve dispor do apoio de um engenheiro biomédico

Técnicos do Serviço Social e Terapeutas

UNIDADES DE MONITORIZAÇÃO

UNIDADES DE MONITORIZAÇÃO VIDEO-EEG NO AMBULATÓRIO

1. Pessoal

- Presença contínua de técnico de neurofisiologia
- Médico ou enfermeiro facilmente acessível

2. Protocolos

- Exame durante uma crise
- N.º e duração de crises que obrigam a chamar médico
- Transporte e prestação serviços de emergência
- Não deve fazer-se redução de fármacos nas unidades de ambulatório

3. Acesso cuidados adicionais

- Acesso a equipamento de monitorização
- Protocolo com serviço de emergência

UNIDADES DE MONITORIZAÇÃO EM CENTROS MÉDICO-CIRÚRGICOS DE NÍVEL 3

1. Instalações

- Minimizar o risco de trauma e quedas
- Minimizar o risco do doente sair da unidade
- Vigilância contínua mesmo durante o sono

2. Pessoal

- Vigilância contínua de técnico ou enfermeiro (+ detector de crises e familiar)
- Enfermeiro continuamente presente na unidade e técnico acessível
- Médico 24h na unidade e epileptologista acessível 24h

3. Protocolos

- Exame durante uma crise
- N.º e duração de crises que obrigam a chamar médico
- Medidas a tomar se n.º ou duração de crises for excessivo
- Protocolo de redução de fármacos

4. Acesso cuidados adicionais

- Acesso a anestesia
- Acesso a UCI se estado de mal

UNIDADES DE MONITORIZAÇÃO EM CENTROS DE NÍVEL 4

1. Instalações

- Minimizar o risco de trauma e quedas
- Minimizar o risco do doente sair da unidade
- Vigilância contínua mesmo durante o sono

2. Pessoal

- Vigilância contínua de técnico ou enfermeiro (mais detector de crises e familiar)
- Para registos com eléctrodos intracranianos é obrigatória a observação por técnico ou enfermeiro 24h
- Enfermeiro continuamente na unidade e técnico acessível
- Médico 24h na unidade e epileptologista acessível 24h

3. Protocolos

- Exame durante uma crise
- N.º e duração de crises que obrigam a chamar médico
- Medidas a tomar se n.º ou duração de crises for excessivo
- Protocolo de redução de fármacos
- Cuidados com penso cirúrgico e prevenção de infecções

3. Acesso cuidados adicionais

- Acesso a anestesia
- Acesso a UCI se estado de mal

As unidades de monitorização em internamento deverão dispor de um mínimo de duas camas. Deverão dispor de um técnico de Neurofisiologia por cama (para além das necessidades de Neurofisiologia de rotina).

Nos Centros de Nível 3 médico-cirúrgico poderão funcionar apenas de segunda a sexta-feira enquanto que nos centros de nível 4 é de prever o seu funcionamento ao fim de semana.

As unidades mais pequenas poderão estar integradas em enfermaria de Neurocirurgia ou de Neurologia devendo estas ser dotadas de pessoal de enfermagem suficiente para cobrir as necessidades de pessoal da unidade nas 24 horas.

SITUAÇÃO EM PORTUGAL Doentes operados até Julho de 2004

Centro	Data Início	Total Cirurgias	Lesionectomias Temporais	Esc. Mesial Extra-temp.	Outras	Estimulador n.vago
H.S.Maria	1992	57	4	6	45	Calosotomia TSM 1 11
H.E.Moniz	1995	112	28	16	53	Calosotomia Hemisferect TSM 10 5 (1) 0
H.U.Coimbra	1997	97	33	30	34	3
H.S.António	1996	30	16	13	0	Hemisferect. 1 48
H.P.Hispano	1998	14	5	4	4	Calosotomia 1 0
Total		310	131	69	136	19

Principais dificuldades

1. Electrodiagnóstico

- Apenas um dos centros (HUC) dispõe de uma unidade de monitorização vídeo-EEG com 5 camas que parece ser suficiente para o desenvolvimento do programa de cirurgia de epilepsia. Só este centro faz actualmente cirurgia em

dois tempos com aplicação de grelhas intracranianas.

- Dois outros centros (HSM e HEM) dispõem de uma cama em enfermaria que pode monitorizar apenas um doente de cada vez com frequentes períodos de inactividade o que é insuficiente para basear um programa de pelo menos 25 cirurgias anuais.
 - Um dos centros (HSA) pode monitorizar doentes 36 horas em instalações do serviço de Neurofisiologia.
 - O último (HPH) não dispõe actualmente de unidade de monitorização por avaria e aguarda substituição do equipamento.
 - O teste de Wada está parado em todos os centros por não ser possível obter legalmente o amital. Aparentemente a situação será desbloqueada em breve.
- #### 2. Cirurgia
- Nenhum dos centros conseguiu ainda atingir o número de 25 cirurgias anuais. É necessário aumentar substancialmente o número de doentes avaliados para se conseguir atingir esse número.
 - Alguns centros referem como limitação a falta de tempos cirúrgicos, situação que pode ser ultrapassada pela abertura de salas de bloco operatório fora do horário normal e especificamente para o programa de cirurgia da epilepsia.
 - Não parece haver limitações de técnica cirúrgica, sendo efectuados os principais tipos de cirurgia aplicáveis em epilepsia. Há limitação na investigação neurofisiológica com eléctrodos intracranianos, só assegurada num dos centros.
 - Nenhum dos centros dispõe de uma valência específica de Neurocirurgia Pediátrica o que torna por vezes difícil operar bebés muito pequenos.
 - Só um dos centros faz mapeamento funcional per-operatório.
- #### 3. Imagem
- A maioria dos centros recorre a serviços fora do hospital para ressonância de alto campo, tendo capacidade para a realização de TAC e arteriografia nos Hospitais.
 - Não parece haver nenhuma limitação neste sector
 - Quatro dos centros dispõem de SPECT, sendo possível fazer SPECT ictal (de momento não é possível no HPH por avaria do equipamento vídeo-EEG). Não existe esse serviço no HEM.
 - Todos os centros podem pedir PET para um centro privado no Porto e prevê-se a abertura de mais centros.
- #### 4. Farmacológicos
- Todos os centros dispõem de doseamento de níveis séricos nas 24 horas e de conhecimentos de farmacocinética nas equipas.
- #### 5. Neuropsicológicos e psicossociais
- Apesar de existirem poucos psicólogos com formação em neuropsicologia todos os centros dispõem de avaliação neuropsicológica
- #### 6. Reabilitação
- É possível por acordo com os serviços de Medicina Física e Reabilitação obter apoio para terapia ocupacional, da fala e fisioterapia.
- #### 7. Consultorias
- Todos os centros dispõem de consultorias adequadas resolvidas caso a caso por acordos entre serviços.
 - Todos os programas dispõem de Neuropatologia
 - Todos dispõem de serviço de informática embora nenhum disponha de engenheiro biomédico ou informático próprio.
- #### 8. Dificuldades em Pessoal
- Médico: Actualmente os programas são coordenados por Neurologistas com competência em Epileptologia. Há



Neurocirurgiões com experiência e à medida que se forem desenvolvendo os programas será possível chegar a um número de cirurgias que permita manter as 25 cirurgias/ano essenciais à manutenção dessa experiência.

Existem Neurologistas com trabalho de muitos anos em consultas de epilepsia e com experiência na avaliação de doentes candidatos a cirurgia.

No que diz respeito a Neurofisiologistas o seu número é deficitário e o aumento das dimensões das unidades de monitorização vídeo-EEG terá como consequência o aumento do número de médicos com formação em Neurofisiologia.

- b. Técnico: existem neste momento técnicos de Neurofisiologia em número suficiente para criar unidades de monitorização prevenindo-se até algum desemprego, uma vez que há várias escolas, públicas e privadas, a formar técnicos. Não há nenhuma especialização em técnicos de monitorização, a qual terá de ser obtida em exercício.
- c. Enfermagem: não existe nenhuma especialização em enfermagem de epilepsia, uma vez que não existem unidades em número suficiente. Há contudo enfermeiros disponíveis que poderão ser formados nas unidades.
- d. Psicologia: existem serviços de psicologia mas, embora com alguma variação regional, há poucos psicólogos com formação em Neuropsicologia que será necessário aumentar.
- e. Engenheiros biomédicos: é necessário que as unidades disponham de apoio nesta área quer para manter os sistemas de monitorização em funcionamento sem avarias quer para o desenvolvimento de novas técnicas.

CONCLUSÕES

1. A cirurgia da epilepsia é neste momento recomendada no tratamento de algumas formas de epilepsia com probabilidades de êxito em mais de 70% dos casos.
2. Existem em Portugal cerca de 250 novos candidatos a cirurgia em cada ano, além de várias centenas de doentes ainda não operados em anos anteriores.
3. Nos últimos 10 anos foram realizadas em Portugal cerca de 300 cirurgias para tratamento de epilepsia havendo manifesta carência, não tanto de centros para a sua realização, mas da melhoria das condições de trabalho nos já existentes. Dessas cirurgias só 44% foram para tratamento de esclerose mesial quando deveriam ser cerca de 50%.
4. A principal carência sentida é a falta de unidades de monitorização de epilepsia em número suficiente para investigar todos os doentes necessários. Só cerca de metade dos doentes monitorizados vêm a ser candidatos a cirurgia e, por isso, para operar 250 doentes por ano é necessário monitorizar mais de quinhentos. Como as monitorizações para cirurgia duram em regra uma semana, uma unidade de duas camas que funciona em pleno (avarias em menos de 10% do tempo de funcionamento e férias do pessoal conseguirá avaliar menos de 100 doentes por ano).

PROPOSTA

Com base neste relatório a Liga Portuguesa Contra a Epilepsia propõe que sejam criadas as condições necessárias para que cada um dos centros de cirurgia da epilepsia possa ultrapassar, num curto prazo, o mínimo de 25 cirurgias anuais.

Torna-se para isso necessário equipar, em cada um dos 4 hospitais que ainda não têm uma unidade de monitorização vídeo-EEG com pelo menos duas camas, em regime de

internamento, dotadas com os equipamentos necessários, pessoal médico, técnico e de enfermagem em número suficiente.

Prever desde já que a duração dos equipamentos de vídeo-EEG digital não ultrapassa os cinco anos sendo necessário planejar a sua actualização ou substituição.

Prever igualmente, que alguns dos meios técnicos existentes nas unidades neurocirúrgicas necessitam de actualizações periódicas, referindo-se a título de exemplo os sistemas de neuronavegação.

No presente momento o centro que está mais próximo de preencher todos os critérios de um centro médico-cirúrgico de nível 4 é o centro dos HUC. Deverá, por isso, ser apoiado para que possa continuar a manter esse nível, sem prejuízo de eventual criação de capacidades complementares de diagnóstico e/ou tratamento nos outros centros.

Este plano mínimo de cobertura nacional de cirurgia da epilepsia deverá ser implantado com a brevidade possível, dado o atraso nesta área, não devendo ultrapassar o final do ano de 2006. ■

Bibliografia:

- Boon P, Havé MD, Wallegem PV, Michielsen G, Vonck K, Caemaert J, De Reuck J (2002) Direct Medical Costs of Refractory Epilepsy Incurred in Three Different Treatment Modalities: A Prospective Assessment. *Epilepsia* 43(1): 96-102.
- Cockerell EC, Hart YM, Sanders JWAS, Shorvon SD (1995) The Cost of Epilepsy in the United Kingdom in Cost of Epilepsy, Beran RG & Pachlatko Ch editors: 27-37.
- Elwies RDC, da Silva M, Binie CD, Reynolds EH. Case selection of patients for temporal lobe surgery: a prospective follow up study. 18th International Epilepsy Congress. New Delhi 17-22/10/89.
- Engel J, Peddley TA. (1997) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott Raven, Philadelphia.
- Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B (2003) Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*; 60: 538-547.
- European Federation of Neurological Societies Task Force (2000) Pre-surgical Evaluation for epilepsy surgery – European Standards. *Eur J Neurol* 7: 119-122.
- Feksy AT, Kamugisha J, Sander JWAS, et al (1991). Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. *Lancet*: 337; 406-409.
- ILAE Commission on Economic Aspects of Epilepsy (1995) Cost of Epilepsy, Beran RG & Pachlatko Ch editors.
- Kwan P, Brodie MJ (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*: 342(5):314-319
- Lopes Lima JM. (1998) Levantamento epidemiológico das epilepsias e dos síndromos epilépticos no Norte de Portugal. Tese de Doutoramento em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar. Universidade do Porto.
- Munari C, Kahane P, Francione S; et al. (1992) Epilepsy Surgery in France: actuality and perspectives. Guidelines for comprehensive epilepsy centers. Proceedings of the round table during the 2nd. International Zurich Epilepsy Symposium. Ed. Heinz gregor Wieser and Adrian M. Siegel. PP 31-35.
- Placencia M, Sander JWAS; Shorvon S, et al (1993). Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in Northern Ecuador: a prospective 12-month assessment. *Epilepsy Res*; 14: 237-244.
- Platt M, Sperling MR (2002) A Comparison of Surgical and Medical Costs for Refractory Epilepsy. *Epilepsia* 43(Sup 4): 25-31.
- Rayport, M. (1977) Role of Neurosurgery in management of medication resistant epilepsy. – Plan for Nationwide action in epilepsy. Vol. 2 pp.314-24. DHEW Publications, Washington, DC
- Shorvon S. (2000) Handbook of epilepsy treatment. Chapter 6, Pp 195. Ed. by Blackwell Science. Oxford, UK
- Shorvon SD (2003) Introduction to Epilepsy Surgery and its Presurgical Assessment in 579-598
- Silvenius H; Lindholm L, Saisa J, Olivecrona M, Uvebrant P, Christianson SA (1995) Costs and Savings from Paediatric Epilepsy Surgery: A Swedish Study in Cost of Epilepsy, Beran RG & Pachlatko Ch editors: 83-105.
- Stefan H; Elger CE; Meencke HJ; Wolf P. (1992) State of the art of presurgical evaluation for epilepsy surgery in Germany. Proceedings of the round table during the 2nd. International Zurich Epilepsy Symposium. Ed. Heinz gregor Wieser and Adrian M. Siegel. PP 36-37.
- The National Association of Epilepsy Centers (1990) Recommended Guidelines for Diagnosis and Treatment in Specialized Epilepsy Centers. *Epilepsia* 31(Sup I): S1-S12.
- The National Association of Epilepsy Centers (2001) Guidelines for Essential Services, Personnel, and Facilities in Specialized Epilepsy Centers in the United States. *Epilepsia* 42(6): 804-814.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M (2001). A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311-318.



Normas para a organização dos Encontros Nacionais de Epileptologia (ENEs)

(adaptada dos guidelines para congressos europeus da ILAE de 1996, aprovado em reunião da Direcção da LPCE em 21/05/2004)

1. Introdução

A Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE) pretende garantir a organização de um Encontro Annual de Epileptologia (ENE) destinado à troca de experiência e informação científica nacional e internacional sobre epilepsia.

A LPCE pretende que os ENE estimulem a investigação em epileptologia e a melhoria na qualidade do tratamento dos doentes com epilepsia em todo o país. Os ENE realizam-se rotativamente em Lisboa, Coimbra, Porto e cada 4 anos um ENE fora destes 3 centros (designado por 4.º ENE). O local de realização deste 4.º ENE terá em conta a distribuição geográfica bem como as potencialidades locais para o desenvolvimento de actividades que possam interessar à LPCE.

A LPCE pretende que os ENEs tenham um máximo de qualidade científica, tendo sempre em conta os aspectos de custo-eficácia. Os ENE só são possíveis graças a trabalho voluntário dos organizadores locais apoiados na estrutura da LPCE.

A Direcção da LPCE pretende fornecer aos organizadores locais a maior ajuda possível. Apesar do conteúdo dos ENEs ser variável os passos básicos na organização são idênticos. Por isso estas regras pretendem delinear esses passos e implementar a sua organização.

Há cinco fontes potenciais de financiamento para pagar os ENEs:

1. Preço das inscrições;
2. Aluguer de espaço na área de exposição;
3. Pagamento de simpósios satélites;
4. Patrocínios;
5. Apoio de autarquias e Empresas.

A responsabilidade financeira do ENE pertence à Delegação Local Organizadora excepto no designado 4.º ENE em que a responsabilidade financeira pertence à Direcção Nacional. Poderá, no caso do 4.º ENE, ser pedido à Direcção um adiantamento para as primeiras despesas.

2. A Direcção Nacional (DN)

Em cada ENE deverá ser anunciada a data e local de realização

do próximo ENE, bem como os temas principais.

Para isso 6 meses antes a Delegação responsável pelo ENE seguinte deverá ser contactada para definir a data e o tema do ENE. No caso do 4.º ENE deverão ser contactados serviços ou profissionais da região onde a Direcção da LPCE considere que este se deva realizar; estes devem propor data e tema enviando à Direcção uma candidatura de onde constem as capacidades locais quanto a auditório e alojamentos bem como possíveis apoios. Compete à DN decidir sobre o local de realização do 4.º ENE.

Após consulta da Delegação Local a DN aprova a Comissão Organizadora (CO) e o Secretário – Geral (SG) do ENE.

Aprova o orçamento e os preços de inscrição, do espaço de exibição e dos simpósios satélites.

Decide sobre a publicação dos resumos e outros materiais de apoio. Aprova as recomendações da CO quanto à distribuição das salas, distribuição dos programas e anúncios, pedidos de comunicações e respectivos prazos limite.

Confirma eventuais reuniões de trabalho a decorrer durante o ENE. Recebe e aprova o relatório e contas do ENE.

3. A Comissão Organizadora (CO)

O Secretário-geral do ENE deve ser sócio da LPCE e será também o Secretário da Comissão Científica (CC).

A CO deve incluir:

- 1 ou 2 elementos da Direcção Nacional.
- 2 ou mais elementos da Delegação Local
- O Secretário Geral do ENE anterior

A CO é responsável pela elaboração do programa do ENE e pela disponibilidade das salas necessárias à sua realização.

Selecciona as datas do ENE.

É responsável pela aprovação final das recomendações da CC. O Secretário Geral é responsável pelas negociações dia a dia, consultando os restantes membros da CO fisicamente mais próximos e com informação escrita aos restantes.

A CO

- Recebe propostas de empresas e organiza o secretariado do ENE
- Supervisiona esse secretariado

- Selecciona os oradores convidados
- determina o formato do programa incluindo as cerimónias
- É responsável por contratar simpósios satélites e arranjar espaço no programa para a sua realização (Os SS decorrerão numa altura em que não existam actividades do ENE nem reuniões de trabalho de comissões. As empresas que organizam os SS devem ser encorajadas a escolher os temas dos SS em consulta com a CC. O programa dos SS deve ser aprovado pela CC)
- Poderá seleccionar o Presidente Honorário do congresso sob proposta da Comissão Organizadora Local (COL).

A **CO** é também responsável pela escolha do programa científico. Deve:

- Escolher os temas do ENE após consulta da Delegação Local.
- Nomear a CC.
- Seleccionar os organizadores de cada tema (membros da CC).
- Organizar a divulgação do ENE nos meios de comunicação.

4. A Comissão Científica (CC).

A CC é designada pela CO.

O secretário da CC será, em princípio, o secretário geral do ENE. Cada membro da CC é responsável, coordenado pelo secretário da CC, por um tema, convidando os oradores e definindo o formato da sessão plenária atribuída a esse tema.

Não são pagos honorários pela participação nos ENE e a maioria dos convidados nacionais são pessoas activas na epilepsia e como tal inscritos no ENE sem necessidade de suporte financeiro. O orçamento do ENE pode incluir suporte para pagamento de despesas de deslocação a convidados estrangeiros ou nacionais não ligados à área da epilepsia.

A CC recebe os pedidos de comunicações orais e em cartaz e distribui-as em sub-tópicos e em horários, por forma a organizar um programa atraente e sem conflitos de interesse. Poderão ser organizadas sessões paralelas quando se destinem a audiências diferentes.

A CC selecciona os resumos a ser aceites, aceites com correcções ou rejeitados e organiza a ordem de apresentação das comunicações orais e cartazes.

A preparação do livro de resumos, incluindo as dos oradores convidados é da responsabilidade da CC em colaboração com a COL e o secretariado do ENE.

5. A Comissão Organizadora Local (COL)

A COL é composta pelos membros locais da CO, e membros adicionais designados pelo Secretário geral do ENE após consulta da Delegação Local. A **COL**:

- Coordena as actividades locais
- Faz a ligação às autarquias e autoridades locais para obter apoios para o ENE
- Organiza o orçamento do ENE.
- É responsável por manter as despesas dentro do orçamento aprovado.
- É responsável pela organização da área de expositores.
- Organiza espaço na área de expositores para actividades da Liga, próximos Encontros, etc.
- Arranja pessoas para apoiar os espaços do parágrafo anterior.

- É responsável pela publicidade do ENE em cooperação com a CO e os organizadores dos SS.
- Organiza o secretariado.
- Recomenda o local do encontro e os hotéis (à aprovação da CO).
- Fornece lista das entidades locais a convidar para o ENE
- É responsável pelo equipamento audio-visual, de exposição de cartazes e assistência técnica.
- É responsável pelas decorações, arranjo das áreas de exposição e de cartazes.
- No final do Encontro organiza um relatório sobre os aspectos positivos e negativos do ENE e o respectivo relatório de contas.

6. O Secretariado

Trabalha em estrita ligação com a CO e a COL.

O secretariado do ENE é feito pelos secretários das Delegações Locais e pelo Secretário da Direcção Nacional, que tratam dos aspectos práticos e do trabalho administrativo na preparação dos ENEs, de acordo com estas normas e das instruções da CO. Devem participar nas reuniões preparatórias e elaborar as respectivas actas.

Prepara o 1.º anúncio, 2.º anúncio, Programa preliminar, Programa Final e Lista de Participantes, em ligação com a CO e a CC, de acordo com o calendário aprovado para a sua distribuição.

Ajuda na recolha dos resumos e seu envio à CC.

Tratam da correspondência com os participantes, oradores e moderadores.

Ajuda na elaboração do orçamento.

Ajuda nos pedidos de apoio financeiro a fundações, etc.

Prepara as inscrições e o seu registo.

Organiza o programa social de acordo com a COL.

Compra, preparam e distribuem os materiais (pastas, material a incluir nas pastas, ...).

Organiza a correspondência com os participantes e acompanhantes.

É responsável pela correspondência entre as Comissões.

Secretaria as reuniões, escreve as actas e faz a sua distribuição.

Recebe e deposita os pagamento de inscrições e outros apoios, organizando o respectivo relatório de contas de acordo com estas normas e sob orientação do secretário geral do ENE.

7. Aspectos financeiros

Após o ENE a CO enviará à Direcção Nacional o relatório detalhado de contas do ENE. No caso de existir saldo positivo ele será distribuído da seguinte forma:

- Nos ENE de Lisboa, Coimbra e Porto: 70% ficarão disponíveis para a Delegação Local e os restantes 30% serão depositados na conta da Direcção Nacional.
- No 4.º ENE: 70% serão depositados na conta da Direcção nacional e os restantes 30% serão atribuídos à Comissão Organizadora Local mediante proposta desta sobre o modo como pretende utilizar esse saldo em acções que promovam o desenvolvimento de actividades de interesse para o tratamento de pessoas com epilepsia, aprovado pela Direcção da LPCE.

Liga Portuguesa Contra a Epilepsia

17.º Encontro Nacional de Epileptologia

3 a 5 de Março de 2005

Resumos

Comunicações Orais

3 de Março 2005

C01. Estudo Neurofisiológico e Imagiológico da Epilepsia na Esclerose Tuberosa

Alberto Leal¹, José P Vieira², Ana Moreira², Ana I Dias², Eulália Calado²
1-Serviço Neurofisiologia, Lisboa. 2-Hospital Dona Estefânia, Lisboa.
E-mail: a.leal@netcabo.pt

Introdução

A Esclerose Tuberosa é uma causa relativamente comum de epilepsia focal, em geral de difícil controlo farmacológico. A possibilidade de terapêutica cirúrgica é dificultada pela multiplicidade dos paroxísmos e pela incapacidade em estabelecer uma relação causa-efeito entre estes e as múltiplas lesões cerebrais caracteristicamente presentes. O estudo individualizado de cada caso oferece a melhor oportunidade de compreender a complexa dinâmica da epilepsia nestes doentes e contribuir para uma maior eficácia da cirurgia na modificação da história natural da doença.

Objectivos

Estudar 6 doentes com epilepsia e Esclerose Tuberosa os aspectos neurofisiológicos ictais e interictais estabelecendo a relação espacial entre geradores da actividade epiléptica e lesões hamartomatosas cerebrais.

Métodos

Os doentes foram submetidos a EEG ambulatório de longa duração (24 a 120h) com registos ictais múltiplos e 5/6 posteriormente realizaram video-EEG 12h para documentar aspectos comportamentais ictais. A Ressonância Magnética incluiu sequências T1 volumétrica de alta resolução e sequências T2, tendo sido efectuado o co-registo com o EEG através da localização dos eléctrodos no escalpe.

Resultados

Todos os doentes apresentaram lesões cerebrais múltiplas envolvendo os dois hemisférios. O EEG interictal revelou anomalias multifocais na maioria dos doentes, mas existia de forma consistente um foco dominante. As crises foram estereotipadas em 5/6 doentes (frontais em 3, occipital em 1 e temporal em 1), sendo que em 1 documentaram-se dois tipos de crises (frontais e parietais). A área de origem das crises foi consistentemente mais focalizada do que a sugerida pela actividade interictal, existindo na sua proximidade uma lesão hamartomatosa. Em 3 destes a lesão suspeita correspondia à maior lesão displásica aparente na Ressonância Magnética. Um doente apresentou simultaneamente crises focais e espasmos infantis com actividade paroxística similar e localizada na proximidade da maior lesão cerebral.

Conclusões

Os casos estudados de epilepsia refractária associada a Esclerose Tuberosa mostraram actividade paroxística ictal mais focalizada que a sugerida pelo registo interictal e com melhor relação com as lesões cerebrais. Na maioria dos doentes foi possível estabelecer forte relação de suspeição entre a localização do geradores de crises e lesões hamartomatosas cerebrais, abrindo a porta para estudos mais detalhados tendo em vista terapêutica cirúrgica.

C02. Epilepsias Occipitais Idiopáticas da Infância: Revisão da Casuística da Consulta de Neuropediatria do Hospital Maria Pia

Ricardo Rego¹, Fátima Santos², Inês Carrilho³, Clara Barbot³, Adriana Ribeiro³, Manuela Santos³

1-Serviço de Neurologia do Hospital Pedro Hispano 2-Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia 3-Serviço de Neuropediatria do Hospital Maria Pia

Introdução

A recente proposta da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE divide as epilepsias occipitais idiopáticas da infância (EOII) em duas formas: síndrome de Panayiotopoulos (EOIP), e tipo Gastaut (EOIG), com diferenças quanto à idade de início, tipo de crises predominantes e prognóstico.

Objectivos

Pretendemos identificar retrospectivamente os doentes com EOII, na casuística da Consulta de Epilepsia, caracterizando-os clínica e electroencefalograficamente, e estabelecer a sua percentagem relativa, no grupo das epilepsias focais idiopáticas da infância seguidas na consulta.

Métodos

Identificação retrospectiva de casos, de acordo com os critérios descritos na literatura para EOIP e EOIG. Caracterizou-se a amostra obtida de acordo com parâmetros clínicos e electroencefalográficos.

Resultados

Foram identificados 12 casos de EOII, dos quais 6 com S.Panayotopoulos, 4 de S.Gastaut e 2 casos atípicos. A idade média no início de crises foi de 5,4 anos no EOIP e 8,1 anos na EOIG.

Na EOIP o número médio total de crises foi 3,83. Na EOIG a presença de dois casos com crises muito frequentes e não quantificáveis não permite estabelecer uma média.

No grupo da EOIP todos os casos têm vômito e/ou desvio tónico ocular e tiveram interrupção de consciência. Em três doentes houve generalização secundária e um, evoluiu para estado de mal focal. Todos os casos foram nocturnos.

Nos casos de EOIG os fenómenos visuais descritos foram: amaurose (dois), fenómenos visuais elementares (um) e fenómenos visuais complexos (um). Um caso teve interrupção de consciência, outro evoluiu para hemiconvulsão direita e um outro para crise tónico-clónica generalizada.

No EEG interictal apenas 1 caso em cada grupo apresenta

paroxismos estritamente occipitais. Nos restantes casos os paroxismos ocorrem igualmente em localização temporal ou parietal. Em dois casos (ambos EOIP) foi documentada supressão dos paroxismos com a abertura ocular.

Todos os casos de EOIP tiveram prognóstico excelente. No grupo de EOIG o prognóstico é menos uniforme, com apenas um, dos quatro casos, livre de crises há mais de um ano.

Consideramos 2 casos como atípicos por não se adequarem totalmente aos critérios de EOIP ou EOIG. Ambos apresentaram crises únicas em vigília com fenómenos visuais elementares, um deles evoluindo para disestesias no hemisfério esquerdo e interrupção de consciência, o outro para crise tónico-clónica generalizada prolongada; electroencefalograficamente evidenciou-se paroxismos de localização centro-temporal no primeiro caso e occipital no segundo.

A amostra actual de EOII corresponde a 9% do total dos casos de epilepsias focais idiopáticas da infância registados na consulta.

Conclusões

Foi possível nesta casuística identificar dois subgrupos de epilepsias occipitais idiopáticas da infância com um padrão clínico-electroencefalográfico específico: EOIP com crises predominantemente nocturnas, isoladas ou raras, com vômitos e desvio tónico ocular, interrupção de consciência e excelente prognóstico; e EOIG com crises frequentes iniciadas por sintomatologia visual e prognóstico menos bem definido. Num terceiro subgrupo consideramos estar perante formas de epilepsia occipital idiopática da infância que não se adequam totalmente aos dois síndromes descritos na literatura. A proporção destes doentes na nossa consulta é muito inferior à descrita nos centros que se destacaram na caracterização destes 2 síndromes. De notar também que a proporção de casos de EOIP em relação a EOIG por nós encontrada é inferior à esperada. Isto pode dever-se a sub-referenciação dos casos de EOIP, em que a natureza epiléptica das manifestações ictais pode não ser reconhecida.



CO3. Método de Registo e Reconstrução da Posição dos Eléctrodos no Escalpe

Daniel Carvalho, Alberto Leal
Hospital Júlio de Matos, Lisboa.
E-mail: a.leal@netcabo.pt

Introdução

No estudo neurofisiológico das epilepsias focais é fundamental a localização espacial dos paroxísmos epilépticos, em especial quando se planeia terapêutica cirúrgica. De entre os parâmetros que contribuem para este objectivo, o conhecimento da localização dos eléctrodos de registo é importante, sendo que raramente é efectuado.

Objectivos

Descrever metodologia de registo da posição no escalpe dos eléctrodos utilizados em monitorizações prolongadas, com a finalidade de melhorar a integração da informação funcional do EEG com a informação estrutural da Ressonância Magnética (RM).

Metodologia

No dia seguinte à colocação dos eléctrodos em estudos de longa duração (video-EEG e EEG ambulatório) efectuou-se medição da distância recta entre cada eléctrodo e pontos anatómicos de referência (Nasion, Tragus direito e Tragus esquerdo), utilizando um compaço. As medições foram transformadas em coordenadas cartesianas utilizando fórmulas trigonométricas simples (de Munck 1992). A metodologia foi testada em doentes com idades entre os 4 meses e idade adulta, exigindo cerca de 20-30 minutos para 19 eléctrodos e pouca colaboração da parte do doente, que somente permanecia imóvel por uma pequena fracção deste período. As coordenadas obtidas em conjunto com reconstruções anatómicas da cabeça, obtidas de RMs volumétricas, permi-

tiram a obtenção da localização detalhada em relação às estruturas cerebrais dos pontos de amostragem do EEG.

Resultados

Foram efectuados 30 estudos de localização dos eléctrodos, suportando a fácil aplicabilidade dos mesmo num ambiente clínico, nomeadamente em crianças com dificuldades em manter imobilidade prolongada. A utilização de ferramentas pouco dispendiosas (compaço) é mais um factor facilitando a implementação do método. São descritos em detalhe dois casos de epilepsia focal refractária, em que esta metodologia melhorou o conhecimento da origem dos paroxísmos epilépticos, ao permitir visualizar os pontos de registo do EEG em relação às estruturas cerebrais.

Conclusões

É descrita uma metodologia simples e pouco dispendiosa de medição da posição dos eléctrodos no escalpe, aplicável desde os primeiros meses de vida até à idade adulta e que melhora a visualização anatómica dos pontos de registo do EEG. O modelo resultante desta integração permite contextualizar anatómicamente os paroxísmos epilépticos, contribuindo para melhorar a determinação da sua origem e relação com lesões cerebrais.

Bibliografia

De Munck JC, Vijn PC, Spekreijse H. A practical method for determining electrode positions on the head. *Electr Clin. Neurophysiology* 1991, 78:85-87.

C04. Monitorização Video-EEG de 12h na Caracterização das Epilepsias em Idade Pediátrica

Adília Seabra, Paulo Jesus, Alberto Leal
 Hospital Júlio de Matos, Lisboa
 E-mail: a.leal@netcabo.pt

Introdução

O registo video-EEG é a técnica neurofisiológica de eleição para o estudo das manifestações ictais e interictais das epilepsias. Tradicionalmente é realizada em internamento em unidades de monitorização especializadas, o que acarreta custos elevados e acessibilidade limitada. A possibilidade de efectuar estes estudos por períodos limitados, sem necessidade de internamento e conseqüentemente com custos reduzidos, garantiria uma maior acessibilidade e rapidez de resposta, aspectos de particular importância na idade pediátrica.

Objectivos

Caracterizar o potencial da monitorização video-EEG de 12h no estudo das epilepsias focais em idade pediátrica.

Metodologia

Efectuou-se monitorização video-EEG, entre as 23h00-11h00, supervisionada de forma permanente por técnico neurofisiologista e com acompanhamento de familiar directo do doente. Não foi efectuada qualquer manipulação farmacológica específica para o estudo.

Resultados

No período de um ano, estudamos 26 doentes, com idades entre 4 meses e 18 anos (média 5.5 anos), sendo que 16 destes estudos foram solicitados para caracterização de crises e 10 para confirmar suspeita clínica de epilepsia. Neste último grupo 7/10 foram normais. Globalmente ocorreram crises em 13 dos 19 doentes com epilepsia, sendo que 10 corresponderam a epilepsias focais (média 9 crises/doente) e 3 a formas generalizadas sintomáticas. A origem das crises localizou-se nos lobos frontais (N=7), occipital (N=1), temporal (N=1) e Hipotálamo (N=1). Realça-se a necessidade de um cuidadoso acompanhamento por parte do técnico neurofisiologista na obtenção de registo video detalhado que é essencial para a detecção das manifestações comportamentais frequentemente subtis nesta faixa etária.

Conclusão

O protocolo proposto permitiu uma detalhada caracterização das epilepsias, sendo um método eficaz (registo de crises em 67% dos doentes) e económico (não exige internamento) de estudar esta patologia na idade pediátrica.

C05. Registo integrado do Electroencefalograma e Ressonância Magnética Funcional para aplicação clínica

Rita Pinto¹, Cristina Menezes², José M Fernandes³, João P Cunha³, Mário Secca³, Alberto Leal¹

1-Hospital Júlio de Matos, Lisboa. 2-Ressonância Magnética de Caselas, Lisboa. 3-IEETA/Dep. Electrónica e Telecomunicações, Universidade de Aveiro. E-mail: armsp@clix.pt

Introdução

O electroencefalograma permite boa discriminação temporal da actividade epiléptica, sendo limitado na capacidade para localizar espacialmente os geradores da mesma. O registo simultâneo EEG-Ressonância Magnética Funcional (RMf) é actualmente o método mais promissor para melhorar a resolução espacial dos paroxismos epilépticos.

Objectivos

Testar as interações mútuas entre as duas técnicas, em registos EEG-RMf tendo em vista implementar metodologia de estudo da activação funcional associada aos paroxísmos epilépticos interictais de doentes com epilepsia.

Metodologia

Efectuamos registos EEG no interior de equipamento de RM com 1.5T (GE, Signa) utilizando um sistema de eléctrodos de AgCl conectado por cabo de fibra de carbono (MagLink, Neuroscan) a electroencefalógrafo (NuAmps, Neuroscan) localizado na sala de control. A conexão com o exterior efectuou-se através de filtro de radiofrequências destinado a evitar contaminação na sala de RM. Foi ainda utilizado gel condutor não indutor de artefactos.

Resultados

Os testes efectuados consistiram em registos de: 1. Sequências EPI com touca aplicada em fantoma de RM, documentando a ausência de artefactos significativos; 2. Sequência 3D em T1 de alta

resolução, documentando reduzidos artefactos sobre o escalpe e nulos sobre o volume cerebral; 3. Sequências EPI habitualmente usadas em RMf, demonstrando igualmente ausência de artefactos significativos. O efeito sobre o EEG foi estudado nos passos seguintes: 1. Registo EEG de curta duração através do sistema mas com voluntário fora da sala de RM, documentando boa qualidade do EEG e ECG; 2. Registo EEG com voluntário em posição de aquisição RM, documentando artefacto de balistocardiograma e ruído acrescido nas altas frequências, mas permitindo identificação dos ritmos básicos no EEG; 3. Registo EEG durante sequências TI e EPI, documentando o artefacto de radiofrequência. Posteriormente aplicaram-se com sucesso algoritmos de remoção de artefactos (Scan, Neuroscan), recuperando EEG legível no qual foi possível identificar grafoelementos epilépticos.

Conclusões

Efectuaram-se testes preliminares de implementação de um sistema de registo integrado de EEG e RMf para aplicação em epilepsia, tendo sido documentadas as principais interações entre as duas técnicas e estabelecida a viabilidade de registar com boa qualidade a actividade epiléptica que se procurará estudar por RMf.

O trabalho foi parcialmente suportado pelo projecto Topo3D (POS/CPS/39758/2001) da FCT e por Bolsa de Investigação Científica em Epilepsia (BICE) da Tecnifar, SA.

C06. Fotossensibilidade - Casuística do Laboratório de Electroencefalografia do H.D. Estefânia (1/03/2000 - 31/05/2004)

Fátima Furtado¹, Elisa Vilares², Ana Beato³, Alberto Leal⁴, Ana Isabel Dias⁴

Serviço de Neurologia Pediátrica – Directora de Serviço Dr^a Karin Dias. 1-Ciclo de Estudos Especiais de Neuropediatria, 2-Técnica de Diagnóstico e Terapêutica, 3-Neurofisiologista, 4-Neuropediatria.

E-mail: fatimafurtado@sapo.pt

Introdução

Tendo em conta que, os estímulos visuais fazem parte do dia a dia da maioria das nossas crianças e adolescentes, decidimos tentar quantificar o papel da fotossensibilidade na população pediátrica a quem temos efectuado electroencefalogramas nos últimos anos. Sabe-se que na população em geral 2-5% dos epiléticos têm convulsões desencadeadas por este tipo de estímulos.

Objectivos

Analisar a correlação clínica / neurofisiológica das alterações ocorridas com a estimulação luminosa intermitente (ELI).

Material e Métodos

Análise retrospectiva do ficheiro do laboratório de electroencefalografia no período de 1/03/2000 a 31/05/2004, em que foram efectuados 4549 exames.

Em 72 exames, o que correspondeu a 56 crianças, encontraram-se alterações na ELI. Foi pois em relação a este grupo e através da pesquisa conjunta dos processos clínicos, que foram analisados os seguintes parâmetros: idade, sexo, antecedentes familiares de epilepsia, antecedentes pessoais relevantes, origem e motivo de referência, quadro clínico, caracterização das alterações electroencefalográficas.

Resultados

A percentagem de exames com alterações na ELI foi de 1,73%, não nos tendo sido possível calcular a que percentagem de crianças correspondia.

A distribuição etária das 56 crianças a quando do primeiro exame efectuado a quem se encontraram alterações foi a seguinte: 1A-4A – 5, 5A-9A – 23, 10A-15A –26, >15A- 2; 64,2% do sexo feminino e 38,7% do sexo masculino.

Em 32% das crianças encontrou-se antecedentes familiares de epilepsia e em apenas 6,9% havia uma suspeita prévia de que os estímulos visuais fossem o desencadeante das crises.

Em 87,5% dos exames o pedido foi efectuado do ambulatório, na sua maioria da consulta de neurologia, tendo em conta que neste hospital não se efectuam exames senão pedidos pela própria instituição.

Tentando correlacionar EEG/Clínica, das 56 crianças, 66% tinham epilepsia generalizada (mioclónicas – 41%, ausências – 30%, ausências com mioclonias – 5%, não caracterizadas – 24%) e 25% epilepsia parcial (parcial com generalização – 36%, occipital – 14%, frontal – 7%, não caracterizadas – 43%).

Foi para médias frequências de ELI (10-16Hz), que surgiram em 83,3% dos exames efectuados as alterações na prova de estimulação luminosa intermitente.

Conclusões

Necessidade de informatizar ficheiro do laboratório de EEG e cumprir protocolos uniformizados para que se possam comparar dados e só assim saber qual a percentagem de fotossensibilidade na população epilética.

Com o avanço nas técnicas de electroencefalografia, talvez se possa vir a caracterizar com mais precisão os tipos de epilepsia.

Muito embora a tecnologia actual permita prevenir este tipo de estímulos como desencadeantes de crises, importante será alertar a sociedade para esses riscos.



C07. Alterações Ósseas e Fármacos Antiepilépticos - Estudo prospectivo; resultados preliminares

Teresa Temudo¹, Susana Tavares², Carla Marini³

1-Neuropediatra, Hospital Geral de Santo António, SA, Porto, Portugal. 2-Interna Complementar de Pediatria, Hospital Geral de Santo António, SA, Portugal. 3-Neurogenetics Laboratory, Istituto di Neuropsichiatria Infantile, Piza, Italy.
E-mail: teresatemudo@hotmail.com

Introdução e objectivos

Em 1978, Dravet descreve pela primeira vez alguns casos de epilepsia muito grave, refractária à medicação, que se iniciam na infância de forma estereotipada e que apresentam algumas semelhanças com a Síndrome de Lennox-Gastaut. Mais tarde, foi apresentada a primeira grande série de doentes e propôs-se a denominação de Epilepsia Mioclónica Grave da Infância (EMGI) que passou a figurar na classificação da *International League Against Epilepsy* (ILAE). Recentemente foram descobertas mutações no gene SCN1A, que codifica a subunidade de a dos canais de sódio tipo I, em doentes com EMGI.

O objectivo deste estudo consiste em analisar a relação entre o fenótipo e o genótipo de 12 doentes da consulta de Epilepsia da Unidade de Neuropediatria do Hospital Geral de Santo António com o diagnóstico de EMGI (formas típicas e atípicas).

Doentes e métodos

Os dados clínicos foram obtidos através da consulta dos processos clínicos dos doentes e confirmados através de consulta sempre que necessário. Foi extraído ADN dos leucócitos sanguíneos dos doentes e dos pais. As regiões codificadoras do gene SCN1A foram amplificadas por reacção em cadeia da polimerase e depois analisadas por cromatografia líquida de alta resolução. A organização genómica do gene SCN1A foi determinada alinhando sequências proteicas, descrita por Escayg *et al.*

Resultados

Sete doentes são do sexo feminino; as idades actuais estão compreendidas entre 4 e 16 anos. Oito doentes foram classificados como formas típicas de EMGI e quatro como formas atípicas. O desenvolvimento psicomotor foi considerado normal em todos até ao início das crises, tendo esta ocorrido numa idade média de 4,2 meses e acompanhada por febre em 10 casos. A duração variou de segundos a 60 minutos. Todas as crianças apresentaram vários tipos de crises no decurso da sua doença. Onze doentes tiveram estado de mal epiléptico. Actualmente todos apresentam atraso mental e cinco manifestam perturbação do espectro autista. Todo se encontram polimedicados com fármacos antiepilépticos e um doente (forma atípica) não tem crises epilépticas há mais de um ano. A dois doentes foi tentada dieta cetogénica, sem sucesso. Foram encontradas mutações no gene SCN1A em dez casos (7/8 formas típicas e 3/4 formas atípicas), em 9 dos quais mutações *de novo*.

Conclusões

A importância do diagnóstico genético nesta Síndrome epiléptica reside no facto do seu espectro clínico ser amplo e da confirmação através de um estudo molecular nos permitir seleccionar uma medicação antiepiléptica mais eficaz, melhorando o prognóstico neurocomportamental destas crianças.

Comunicações Oraís/cartaz

4 de Março 2005

C1. Protocolo de Monitorização EEG Ambulatório de Muito Longa Duração em Epilepsia

Elisabete Lage, Alberto Leal
 Hospital Júlio de Matos, Lisboa
 E-mail: lisalage@netcabo.pt

Introdução

A evolução recente dos equipamentos de registo EEG, com redução do peso e ganhos em autonomia, veio possibilitar a realização de estudos prolongados fora do laboratório. Estes são particularmente relevantes na documentação do EEG ictal, em que os eventos de interesse ocorrem de forma aleatória em períodos temporais por vezes prolongados. O método convencional para o seu estudo é o internamento prolongado em unidades especializadas de monitorização vídeo-EEG, o que acarreta custos significativos e acessibilidade limitada, pelo que é de grande interesse o desenvolvimento de estratégias menos onerosas e de mais rápida resposta.

Objectivos

Descrever protocolo de estudo neurofisiológico das epilepsias através de registos EEG ambulatório de muita longa duração (7 dias) e realçar complementaridade com as técnicas convencionais de vídeo-EEG.

Metodologia

O equipamento utilizado inclui electroencefalógrafo digital ambulatório de 32 canais com armazenamento de informação em cartão de memória amovível (1 GB), peso reduzido (300 gr) e um computador para leitura e arquivo dos exames. Regista-se um total de 25 eléctrodos de EEG (Sistema Internacional 10-20 +

temporais inferiores) mais um de ECG. O electroencefalógrafo possui autonomia para registo contínuo durante 3 dias, pelo que o doente é preparado na sexta-feira, retornando ao laboratório para manutenção, na segunda, quarta e sexta da semana seguinte.

Resultados

Obtiveram-se registos ictais em 3/7 doentes estudados com média de 5 crises/exame. Dois estudos foram normais. Em dois dos doentes com crises em ambulatório foi possível realizar monitorização vídeo-EEG, não se tendo observado diferenças significativas na qualidade do registo.

Foi tomada a decisão de observar todo o EEG das primeiras 24 horas, e os eventos relevantes (sinalizados) no restante traçado. O tempo de processamento dos registos é marginalmente superior ao de um estudo com 24 horas. O reduzido peso e duração das operações de manutenção torna este registo muito tolerável na idade pediátrica precoce, conseguindo manter-se a monitorização por períodos prolongados.

Conclusão

O protocolo proposto de monitorização EEG ambulatório de longa duração é um método eficaz e económico de conseguir registos ictais múltiplos em epilepsias refractárias, sendo complementar em relação à monitorização vídeo-EEG.

C2. Gangliosidose G_{M2} e Epilepsia - Caso Clínico

Patrícia Dias, Cláudia Bacanhim, Conceição Bento, Isabel Santana, Francisco Sales
 HUC – Serviço de Neurologia

As gangliosidoses GM2 são um grupo de doenças hereditárias causadas por acumulação excessiva de gangliosido GM2 por degradação lisosómica deficiente. As formas de início tardio e de evolução crónica são raras.

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino com 12 anos, enviado ao Serviço de Urgência dos HUC por quadro recorrente sugestivo de episódios críticos. Tinha antecedentes de atraso psicomotor com regressão. Sem história de consanguinidade. Ao exame neurológico apresentava sinais de disfunção cerebelosa e piramidal. O EEG mostrou sinais de défice funcional frontal predominantemente direito, sem actividade paroxística. A RMN revelou atrofia global das estruturas endocranianas supra e infratentoriais. O estudo enzimológico lisosomal revelou uma deficiência de hexosaminidase A, compatível com uma forma crónica de doença de Tay-Sachs (gangliosidose GM2, variante B), tendo o estudo molecular confirmado a presença de duas mutações causadoras da doença, na forma de heterozigotia composta. O estudo

familiar detectou o estado de portador saudável (heterozigotia para uma das mutações) na mãe e irmã e um quadro clínico de ataxia progressiva numa tia materna em 1º grau, que não apresentava marcadores enzimológicos ou moleculares da doença. Após 7 anos de seguimento, o doente mantém crises e tem vindo a apresentar um curso lentamente progressivo.

Chama-se a atenção para esta forma rara de doença e discute-se a existência de dois casos aparentemente diferentes de ataxia na mesma família.

C3. Malformações do desenvolvimento cortical: características clínicas e imagiológicas em 11 doentes

Pedro Beleza¹, João Cerqueira¹, Manuel Ribeiro², Ricardo Maré¹, Jaime Rocha², Esmeralda Lourenço¹, Fátima Almeida¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Neurorradiologia, Hospital de São Marcos, Braga.

E-mail: pedrobeleza76@hotmail.com

Introdução

As malformações do desenvolvimento cortical (MDC) são um grupo heterogéneo de patologias, que diferem nas suas bases genéticas, alterações estruturais e outras patologias associadas. Apesar da apresentação clínica ser muito variável, as MDC têm sido cada vez mais reconhecidas como causa importante de epilepsia em doentes de todas as idades. É cada vez mais claro que há uma grande variedade de factores, tanto genéticos como ambientais, que contribui para a sua génese.

Objectivos

Avaliar as características clínicas e imagiológicas de 11 doentes com MDC seguidos na consulta de Epilepsia.

Metodologia

Os registos hospitalares de todos os doentes com MDC inscritos na base de dados da consulta de epilepsia foram revistos, tendo-se recolhido dados referentes a história clínica, factores de risco para epilepsia, exame neurológico, características do EEG e dados neuroimagiológicos. Todas as imagens de Ressonância Magnética foram revistas pelo mesmo Neurorradiologista.

Resultados

Os 11 doentes encontrados (2 homens e 9 mulheres) têm idades compreendidas entre 7 e 55 anos. Imagiologicamente, 5 apresentam esquizencefalia com córtex polimicrogriico, 2 polimicrogria hemisférica, 2 displasia cortical focal, 1 heterotopia subependimária e 1 síndrome opercular perissilvico bilateral. 4 doentes apresentam alterações no exame neurológico (hemiatrofia/hemiparésia) e 2 têm pé boto bilateral (1 com artrogripose). A idade de início da epilepsia variou dos primeiros anos de vida até aos 41 anos. A maioria dos doentes tem crises parciais, simples e/ou complexas, com ou sem generalização. 7 doentes estão em monoterapia e os restantes fazem 2 antiepilépticos, encontrando-se todos sem crises há mais de 6 meses. No EEG, todos os doentes apresentaram, em alguma fase da doença, actividade paroxística, que na maioria é ipsilateral à lesão.

Conclusão

Apesar de sabermos que, geralmente, as epilepsias provocadas pelas MDC são frequentemente refractárias ao tratamento médico e que a melhor opção de tratamento é a cirurgia, nos nossos doentes isso não se verificou.

C4. Acessibilidade em Epilepsia

Élia Baeta

Comissão Técnica da LPCE

Introdução

Em Portugal existem cerca de 40.000 indivíduos com epilepsia. Não existe a subespecialização em epilepsia nem centros exclusivamente dedicados ao diagnóstico e tratamento das patologias que se manifestam por epilepsia.

Objectivo

Este trabalho foi pela primeira vez elaborado pela Comissão Técnica da Liga Portuguesa contra a Epilepsia em 2002 para levar a cabo uma localização e caracterização dos neurologistas interessados em epilepsia; avaliar a acessibilidade, aos meios complementares de diagnóstico e terapêutica, de acordo com a distribuição geográfica e com a existência ou não de consultas de epilepsia.

Métodos

Em 2004 as foram de novo obtidos dados sobre o diagnóstico e tratamento de epilepsia de adultos. As perguntas relacionavam-se com meios humanos, exames complementares de diagnóstico e meios terapêuticos.

Resultados e Discussão

Existem 21 consultas de epilepsia no país, todas com acesso a vários tipos de meios complementares. Cinco centros têm capacidade de algum tipo de tratamento cirúrgico. O resultado principal desta avaliação evidencia algumas alterações na terapêutica e que um indivíduo com suspeita de epilepsia pode ter acesso a todos os meios disponíveis (diagnósticos e terapêuticos) existentes no país.

C5. Os eléctrodos subtemporais na epilepsia temporal

Ana Paula Pereira, Gabi Rodrigues, Ana Luísa Gonçalves

Serviço de Neurofisiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

E-mail: ana_lucg@iol.pt

Introdução

Quando se pretende classificar uma epilepsia, o principal objectivo é localizar, com precisão, a zona de origem das crises epilépticas, sendo mesmo imprescindível se for considerada a hipótese cirúrgica. Na epilepsia do lobo temporal pretende-se saber se o foco epileptogénico se situa na região mesial ou na região lateral, e no lobo temporal esquerdo ou direito. A Sociedade Americana de Electroencefalografia (1959) sugeriu que todos os Laboratórios adoptassem uma designação comum para a colocação de eléctrodos e propôs a utilização do Sistema Internacional 10-20; em 1991 propôs o Sistema 10-10 no qual se designam por subtemporais os eléctrodos F9\F10, FT9\FT10 e T9\T10. Na Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono, nos Hospitais da Universidade de Coimbra é utilizado o sistema 10-20 e a colocação de eléctrodos subtemporais.

Objectivo

Realçar a importância do uso dos eléctrodos subtemporais na localização do foco das crises na epilepsia do lobo temporal.

Metodologia

Foram elaboradas duas montagens, uma com os eléctrodos convencionais e outra com o aumento dos eléctrodos subtemporais. Foram analisados traçados de EEG's ictais e interictais.

Resultados

Verificou-se que, nos registos interictais com a montagem convencional, surgiu actividade epileptogénica nos canais dos eléctrodos temporais; na montagem com eléctrodos subtemporais a actividade epileptogénica surgiu tanto nos temporais como nos subtemporais. Nos registos ictais as crises tiveram início nos eléctrodos subtemporais.

Conclusão

Mediante a análise dos resultados pode-se concluir que a utilização de eléctrodos subtemporais em pacientes com epilepsia do lobo temporal é, de extrema importância para identificar e localizar o foco epileptogénico.

C6. Epilepsias Sintomáticas em Doenças Neurometabólicas - Revisão de cinco casos de um hospital de adultos

João Paulo Gabriel¹, Rui Chorão¹, Leal Loureiro², Mário Rui Silva¹, Clara Barbot³

1-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Vila Real – Peso da Régua; 2-Serviço de Neurologia do Hospital de S. Teotónio, Viseu; 3-Serviço de Neuropediatria do Hospital Maria Pia, Porto.

E-mail: jp.sequeira@iol.pt

Introdução

A expressão clínica das doenças resultantes de erro inatos do metabolismo deriva da natureza do defeito bioquímico e da fase de maturação do sistema nervoso em que se faz incidir. A epilepsia é relativamente comum e habitualmente não específica nestas doenças, mas pode ter um papel relevante no diagnóstico etiológico.

Objectivos

Revimos os casos de doenças do metabolismo da consulta de Neurologia de um Serviço de adultos em que a epilepsia fosse uma manifestação primordial da doença, sendo também uma causa significativa de morbidade.

Métodos

Abordamos a propósito de cada caso os tipo de crises, idade de aparecimento e resposta ao tratamento, bem como quais os pormenores de natureza clínica fizeram que suspeitar do diagnóstico.

Resultados

Apresentamos cinco casos clínicos em que as crises tiveram início na 1ª ou 2ª décadas da vida, e cuja investigação etiológica permitiu a identificação das seguintes encefalopatias metabólicas: doença de Niemann-Pick tipo C, acidúria glutárica tipo I (dois doentes), acidúria L2-hidroxi glutárica e deficiência de metileno-tetra-hidrofolato-reductase.

Conclusões

Ao apresentar esta série de casos pretendemos sublinhar a importância de alterações neurológicas associadas à epilepsia sugestivas destas doenças, da mesma forma que salientamos a importância dos exames de imagem na contribuição para o diagnóstico destas afecções raras, com manifestações clínicas muito variáveis e em alguns casos com tratamentos específicos.

Comunicações Orais

4 de Março 2005

C08. Alterações Ósseas e Fármacos Antiepilépticos

C. Bento¹, C. Lourenço², J. Nunes¹, A. S. Morgadinho¹, A. Geraldo¹, J. Rodrigues², L. Pereira², E. Costa³, M. F. Fontes³, F. Sales¹, J. Lima²
1-Consulta de Epilepsia, Serviço de Neurologia; 2-Serviço de Medicina Nuclear; 3-Serviço de Patologia Clínica, HUC.

Introdução

Os antiepilépticos podem provocar alterações ósseas. Desconhece-se a sua importância clínica quando não existem factores de risco adicionais.

Objectivos

Pretendemos avaliar a prevalência de alterações ósseas em doentes medicados com antiepilépticos, sem outros factores de risco.

Material e métodos

Seleccionámos os doentes observados na consulta de epilepsia, de 01/11/03 a 30/11/04, com pelo menos 20 anos, medicados há mais de 6 meses, em monoterapia, sem outros factores de risco para osteopenia.

Doseámos o cálcio, fosfatos e fosfatase alcalina séricos. Realizámos Densitometria Óssea, usando um sistema DEXA Hologic QDR 4500. Foi avaliada a densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar e fémur total. Comparámos com um grupo controlo utilizando os testes T de Student e χ^2 .

Resultados

Estudámos 72 doentes, 41 mulheres e 31 homens, entre os

20 e os 58 anos. Estavam medicados com: valproato de sódio, 30; carbamazepina, 37; lamotrigine, 2; topiramato, 2; e fenitoína, 1. A duração do tratamento variou entre 1 e 30 anos. Dezoito doentes tinham história de fractura traumática.

O grupo controlo incluiu 59 indivíduos equiparados para sexo e idade.

Os doseamentos de cálcio, fosfatos e fosfatase alcalina, não tinham alterações significativas.

Apresentaram osteopenia 25 doentes e 14 controlos. Encontrámos diferença estatisticamente significativa ($p < 0,032$) apenas nos valores de DMO para a coluna lombar, obtendo-se DMO média no grupo de doentes ($0,978 \pm 0,096$ g/cm²) em relação ao grupo controlo ($1,016 \pm 0,103$ g/cm²). Não encontramos diferenças ao relacionar a presença de osteopenia com o tipo, a idade de início e a duração da terapêutica, nem com a história de fractura traumática.

Conclusão

Existe redução da massa óssea na coluna lombar no grupo de doentes em relação ao grupo controlo, confirmando os resultados preliminares deste estudo. Não há relação com o tipo de fármaco, idade de início, duração do tratamento ou história de fractura traumática.

C09. Experiência da Neuroestimulação Vagal no Hospital de Santa Maria

Carla Bentes¹, José Pimentel¹, José Gonçalves Ferreira²

1-Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa. 2-Serviço de Neurocirurgia do Hospital de Santa Maria, Lisboa.
E-mail: ccbentes@mail.pt

Introdução

A neuroestimulação vagal (NEV) é uma terapêutica adjuvante nas epilepsias refractárias, principalmente na ausência de indicação para cirurgia ablativa.

Objectivos

Avaliar a eficácia clínica e os efeitos secundários da NEV na nossa amostra.

Metodologia

Entre Dezembro de 2002 e Abril de 2004 foram submetidos a NEV 11 doentes (10 mulheres), com uma idade média de 38,5 anos. Todos tinham epilepsia focal refractária sem indicação para cirurgia, fazendo em média 2,6 antiepilépticos. A média mensal de crises (MMC) era de 47,9 (7-170). A NEV foi realizada de forma protocolada, assim como a avaliação clínica. As alterações terapêuticas só foram permitidas 6 meses após início da NEV. Os dados foram registados em protocolo clínico e analisados em excel.

Resultados

1 doente faleceu no pós-implante precoce. 10 doentes têm seguimento clínico de pelo menos 12 meses. Destes, cinco foram

seguidos 18 e dois 24 meses. Ao longo do tempo de seguimento, a MMC diminuiu de forma sustentada em 7 doentes, transitoriamente em 2 e num não se modificou. Observou-se uma redução superior a 50% da MMC: aos 3 meses em 1 doente (n=10), aos 6 meses em 3 (n=10), aos 12 meses em 4 (n=10), aos 18 meses em 4 (n=5) e aos 2 anos em 2 (n=2). Para o total de doentes houve uma redução progressiva da MMC, atingindo um valor superior a 50% (60,7%) aos 18 meses. Ao longo do tempo de seguimento, o intervalo livre sem crises aumentou de forma sustentada em 8 doentes (n=10) e não se alterou em 2. Para a globalidade dos doentes, registou-se um aumento significativo do intervalo livre sem crises desde os 3 meses pós implante. A maioria dos efeitos secundários foram transitórios (disfonia em 8, tosse em 7 e disfagia em 1 doente) e registados na fase inicial da NEV.

Conclusões

Registou-se uma diminuição significativa (60,7%) da MMC a partir dos 18 meses, e um aumento do intervalo livre de crises desde o primeiro trimestre. Os efeitos secundários foram transitórios e não motivaram a interrupção da NEV. Para alguns doentes, a NEV pode ser uma terapêutica adjuvante eficaz, associada a efeitos secundários mínimos.

C010. Convulsões neo-natais: formas raras de apresentação

Pedro Carvalho², Alexandra Cabral¹, Isabel Fineza¹, Conceição Robalo¹

1-Serviço de Neuropediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra. 2-Serviço de Pediatria do Hospital Leiria.

E-mail: labeeq@hpc.chc.min-saude.pt

Introdução

As convulsões neo-natais são uma forma de Epilepsia predominantemente sintomática. Clínicamente são frequentemente difíceis de reconhecer e quando reconhecidas, a sua causa é muitas vezes difícil de encontrar. Dado que o prognóstico está directamente relacionado com a etiologia subjacente, a investigação deve ser sempre exaustiva.

Caso clínico

Trata-se de uma criança do sexo masculino com convulsões neo-natais desde o primeiro dia de vida. Apresentava um síndrome polimalformativo.

Caracterizado por microftalmia bilateral, microcórnea, cataratas, micropénis e atresia ano-rectal, clinicamente compatível com Síndrome de Lenz. Os casos até agora descritos

não apresentam epilepsia. Os estudos citogenéticos (sondas subteloméricas) foram normais, assim como os estudos metabólicos. A imagiologia revelou hipoplasia dos hemisférios cerebelosos e vérmis.

Conclusão

No Síndrome de Lenz não está descrita esta forma de apresentação bem como as alterações imagiológicas encontradas. Contudo é bem conhecida a associação entre as disgenesias do cerebelo e a doença epiléptica.

C011. Esclerose mesial: Defeito de memória material selectivo e organização funcional dos hipocampos

Catarina Cunha, Raquel Lemos, Isabel Santana

Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

E-mail: neurologia2@huc.min-saude.pt

Introdução

A avaliação da memória nas epilepsias mesiais temporais com testes sensíveis para as modalidades verbal e visual é importante no diagnóstico localizador do foco epiléptico. Teoricamente, a qualidade do defeito de memória, depende do hemisfério atingido, sendo maior para material verbal nas lesões do hipocampo esquerdo e para a modalidade visual nas localizações direitas. Na nossa experiência, o estudo neuropsicológico com testes clássicos não permite uma clara lateralização do defeito, sobretudo no que diz respeito à identificação do grupo de doentes com foco temporal direito. Esta falta de discriminação poderá dever-se a deficiências estruturais dos testes visuais, susceptíveis de processamento por estratégias verbais. O teste de Montreal utiliza material selectivo para as modalidades verbal e visual e permite avaliações da capacidade de retenção por períodos longos (24/48H), uma avaliação cada vez mais valorizada na literatura recente.

Objectivos

1)Avaliação das alterações da memória verbal e visual em doentes com Esclerose Mesial e da sensibilidade do teste de Montreal para lateralização do defeito funcional dos hipocampos 2)Contribuir para a investigação da organização funcional dos circuitos da memória episódica.

Metodologia

Comparação do desempenho no teste de Montreal entre 1)47 doentes epilépticos com o diagnóstico esclerose mesial direita(24) ou esquerda(23) estabelecida com base em estudo RM, Vídeo-EEG e, nalguns casos, por estudo histológico. 2) população controlo composta por: 33 Indivíduos com idade e escolaridade médias semelhantes às do grupo de estudo.

Resultados

Os doentes (grupo/sub-grupos) apresentaram pontuações inferiores aos controlos nas diferentes fases de aplicação do teste: aprendizagem, evocação às 24-48 horas, para ambas as modalidades (verbal e visual), sendo a evocação tardia a função com maior poder discriminativo ($p<0,05$). Estes resultados confirmam a sensibilidade do teste para o diagnóstico de defeitos de memória. Os doentes com esclerose mesial esquerda apresentaram desempenhos inferiores aos direitos na evocação tardia, tanto de material verbal ($p<0.000$) como visual (0,02).

Conclusões

O teste de Montreal é sensível na avaliação de defeitos de memória verbal e visual. O desempenho observado nos doentes, não confirma a dissociação funcional dos hipocampos e sugere que o hipocampo esquerdo é dominante para as duas modalidades de memória.

C012. Epilepsia no primeiro ano de vida - Evolução e factores de prognóstico

José da Cunha, José Paulo Monteiro, Maria José Fonseca, Lurdes Ventosa, Laura Lourenço
Unidade de Neuropediatria e Desenvolvimento – Serviço de Pediatria – Hospital Garcia de Orta
E-mail: neuroped@hgo.min-saude.pt

Introdução

As epilepsias iniciadas no primeiro ano de vida constituem um grupo muito heterogéneo de situações, com prognóstico variável.

Objectivos

Caracterizar os doentes com epilepsia iniciada durante o primeiro ano de vida seguidos nas consultas de Neurologia Pediátrica e Convulsões do Hospital Garcia de Orta (HGO). Procurar a influência dos factores de prognóstico presentes na avaliação inicial sobre a evolução clínica da doença – controlo das crises, desenvolvimento psicomotor (DPM) e alterações neurológicas.

Material e métodos

Estudo descritivo retrospectivo envolvendo as crianças seguidas em consulta por epilepsia iniciada no primeiro ano de vida. Excluíram-se as crianças com convulsões neonatais, convulsões febris e aqueles em que o tempo de seguimento foi inferior a 12 meses.

Foram registados dados da história familiar e antecedentes pessoais relevantes, tipo de crise inicial, idade da primeira crise, assim como informações referentes à avaliação inicial de cada doente. Classificaram-se os casos consoante a etiologia e agruparam-se, quando possível, em síndromes epilépticas definidas.

Relativamente à evolução, registou-se o controlo das crises, o desenvolvimento psicomotor e a presença de alterações posteriores no exame neurológico.

Resultados

Foram identificados 43 casos – 69,7% (30/43) com crises parciais, 18,6% (8/43) generalizadas e 11,6% (5/43) com espasmos, seguidos por um tempo médio de 6 anos e 4 meses (13 a 216 meses). No que diz respeito à etiologia, 44,1% (19/43) foram sintomáticos, 13,9% (6/43) considerados criptogénicos (ou provavelmente sintomáticos) e 41,8% (18/43) idiopáticos. Na data

da última consulta realizada, 67,4% (29/43) dos casos tinham atraso do desenvolvimento e 39,5% (17/43) revelavam alterações no exame neurológico. Constatou-se o controlo total das crises em 26 casos (60,5%), parcial em 5 casos (11,5%) e ausência de controlo em 12 casos (28%).

O menor controlo das crises foi observado nos casos sintomáticos e criptogénicos, nos casos que apresentavam alterações no exame neurológico ou atraso prévio do DPM.

Quanto à evolução do desenvolvimento, esta foi mais desfavorável nos casos sintomáticos e criptogénicos, nas situações de espasmos e na presença de alterações neurológicas, alterações electroencefalográficas iniciais bem como atraso prévio do DPM.

A presença de alterações neurológicas posteriores associou-se aos casos sintomáticos e criptogénicos, presença de alterações na avaliação neuro-radiológica inicial, atraso prévio do DPM e presença de ocorrências relevantes pré ou perinatais.

Quando divididos por tipo de crises iniciais, somente a etiologia (sintomáticos e criptogénicos) e o atraso psicomotor prévio se mantiveram significativamente associados a pior prognóstico, e só nas crises parciais.

Não se observaram diferenças entre aos casos com início precoce (< 6 meses) e tardio (> 6 meses) ou com a presença ou ausência de antecedentes familiares de epilepsia ou convulsões febris.

Discussão

Este estudo, apesar de ser constituído uma amostra relativamente reduzida, está concordante com a literatura no que respeita ao prognóstico reservado da epilepsia iniciada no 1º ano de vida, principalmente no que diz respeito ao DPM, comprometido em 2/3 dos casos. Os casos idiopáticos e a ausência de alterações clínicas, electroencefalográficas e neuro-radiológicas iniciais associaram-se a um melhor prognóstico.

C013. Variabilidade Intraindividual do EEG Ictal e Prognóstico Pós-cirúrgico na Epilepsia do Lobo Temporal Mesial com Esclerose do Hipocampo

Cláudia Bacanhim, Sílvia Carvalho, Ana Paula Pereira, Clotilde Martins, Gabi Rodrigues, ngela Santos, Ana Luísa Gonçalves, Francisco Lobo, Francisco Sales

1-Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono, Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra; 2- Serviço de Neuroradiologia, Centro Hospitalar de Coimbra
E-mail: claudiabacanhim@clix.pt

Introdução

A cirurgia da epilepsia do lobo temporal representa a maior parte das intervenções em doentes com epilepsia refractária. Apesar dos bons resultados, alguns doentes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo não respondem ao tratamento cirúrgico.

Objectivos

Investigar as características do EEG ictal e relação entre a sua variabilidade intraindividual e outcome pós-cirúrgico em doentes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo.

Metodologia

Foram incluídos todos os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo operados no âmbito do Programa de Cirurgia de Epilepsia dos HUC com tempo de seguimento superior a 1 ano. Os doentes foram divididos em 2 grupos de acordo com o score na escala de Engel. Variáveis demográficas e clínicas dos 2 grupos foram comparadas. Foram revistas as imagens de RM crânioencefálica realizadas antes e após a cirurgia. Foram analisados os registos EEG de todas as crises ocorridas durante a monitorização Vídeo-EEG prolongada realizada como parte do estudo pré-cirúrgico. Para todos os EEG ictais foram descritos o padrão de início e a sequência ictal de acordo com critérios morfológicos e de distribuição previamente definidos. Foi considerado haver variabilidade intraindividual se mais de 25% do total das crises de um doente eram diferentes. Foi comparada a variabilidade intraindividual do EEG ictal entre os 2 grupos.

Resultados

Foram estudados 24 doentes, 11 (45.8%) do sexo masculino. A média de idades foi de 37.6 (± 9.4) anos. A duração da epilepsia foi em média de 23.6 (± 12.4) anos. A idade à data da operação foi 34.6 (± 9.4) anos. 14 (58.3%) com esclerose mesial direita, 10 (41.7%) esquerda. O tempo médio de seguimento foi 37.3 (± 19.1) meses. 20 doentes (83%) nas classes I e II de Engel. Foram analisados 160 EEG ictais. Em 12 doentes encontramos variabilidade dos EEG ictais. Não se encontraram diferenças significativas quanto à variabilidade do EEG ictal entre os dois grupos de outcome pós-cirúrgico.

Conclusões

Neste estudo não foi encontrada evidência que suporte a variabilidade do EEG ictal como factor de prognóstico pós-cirúrgico em doentes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo.

C7. Que testes para a epilepsia Frontal?

Élia Baeta, Ana Silvestre

Serv. Neurologia. Hospital Garcia de Orta, Almada

Introdução

Nos últimos dez anos houve um enorme avanço na descoberta das funções das subregiões do cortex prefrontal, e na possibilidade de objectivar patologia causadora de epilepsia do lobo frontal. Em consequência, tem-se assistido ao uso de uma multiplicidade de testes de complexidade e demora crescentes.

Objectivos

Este trabalho tem como objectivo encontrar testes neuropsicológicos (para além da avaliação qualitativa da memória) que, melhor se adaptem a este tipo de epilepsia e de doentes. Foram avaliados 22 doentes com foco epiléptico secundário a lesão no lobo frontal. Os resultados foram comparados com um grupo controlo e com um grupo de 30 indivíduos com epilepsia temporal mesial. A avaliação foi feita com uma bateria já usada e normalizada para a população portuguesa e, foram analisados os testes não mnésicos por métodos estatísticos.

Resultados

Os resultados evidenciaram que o teste de cancelamento de Toulouse Pieron é sensível para evidenciar alterações do lobo frontal (rendimento de trabalho=.003 e índice de dispersão =.000), assim como a repetição de dígitos por ordem inversa ($p=.043$) a iniciativa verbal escrita ($p=.010$) e o "Trail Making Test" ($p=.017$). Analisou-se também a presença de sinais de perseveração nos vários testes entre os grupos tendo-se revelado uma maior frequência de perseveração (mesmo que discreta) nos indivíduos com focos epilépticos frontais ($p=.010$).

Discussão

Podemos concluir que existem testes relativamente rápidos, simples de aplicar, tornando-se por isso acessíveis a elementos menos diferenciados da população. É necessário, por vezes, complementar a análise quantitativa com uma qualitativa para aumentar a sensibilidade.

C8. Papel do Técnico de Neurofisiologia na Cirurgia da Epilepsia

Clara Barbosa, M^a Armanda Santos, Marta Fertuzinhos

Escola Superior de Saúde do Vale do Ave

E-mail: armanda.santos@portugalmail.pt

Introdução

Um número significativo de doentes com Epilepsia não tem um controlo satisfatório das suas crises com anti-epilépticos utilizados. Assim, a cirurgia da Epilepsia tem-se mostrado como uma alternativa ao tratamento com drogas anti-epilépticas.

Os objectivos da Cirurgia de Epilepsia são o controlo das crises epilépticas com mínima ou nenhuma repercussão funcional (sequela neurológica) e uma melhoria na qualidade de vida e integração psico-social.

O Técnico de Neurofisiologia faz parte de uma equipa multidisciplinar que acompanha o doente, sendo importante na investigação pré-cirúrgica, assim como no controlo pós-operatório.

Objectivo

Demonstrar a importância do Técnico de Neurofisiologia na Cirurgia da Epilepsia.

Desenvolvimento

Para assegurar o sucesso da intervenção é necessário uma investigação pré-cirúrgica, que inclui EEG, Monitorização Vídeo-EEG, RMN, PET, SPECT, Teste de Wada e Testes Neuropsicológicos, que ajudam a confirmar a zona epileptogénica a ser removida. O Técnico de Neurofisiologia tem grande contributo nesta investigação, visto ele colaborar em grande parte destes exames.

Conclusão

O Papel do Técnico é importante, já que é ele que realiza os primeiros EEG's que vão ajudar no diagnóstico da Epilepsia, passando posteriormente para os EEG's complementares, Monitorização Vídeo-EEG, assim como, participando na realização do Teste de Wada, SPECT e ECoG, finalizando o seu papel com os EEG's de controlo pós-operatórios.

C9. Electroencefalograma e Ressonância Magnética Funcional: Aplicabilidade e performance de métodos de redução de artefactos gerados pelo batimento cardíaco

José M. Fernandes¹, Alberto Lea², João P. Silva Cunha¹

1-IEETA / Dep. Electrónica e Telecomunicações, Universidade de Aveiro. 2-Serviço de Neurofisiologia, Hospital Júlio de Matos.
Email: jfernan@det.ua.pt

Introdução

O registo simultâneo do EEG e Ressonância Magnética Funcional (RMf) é actualmente um dos métodos mais promissores para associar uma boa discriminação temporal dos paroxismos epilépticos (EEG) com uma detalhada localização dos geradores do mesmo (RMf).

Objectivos

À realização de registos simultâneos de EEG e RMf (EEG-RMf) estão associados dois tipos de artefactos que impedem uma análise clara do EEG: a) o balistrografo (BA) ou artefacto associado ao batimento cardíaco e b) o artefacto associado à alteração de gradiente magnético na aquisição de RMf.

Metodologia

Foram implementados e efectuada uma análise preliminar sobre 3 métodos sugeridos na literatura para a remoção do BA com vista à sua utilização clínica. Os testes foram efectuados sobre registos EEG de um voluntário saudável no interior de equipamento de RM com 1.5T (GE, Signa) utilizando uma touca de electrodos de AgCl conectado por cabo de fibra de carbono (MagLink, Neuroscan) a electroencefalógrafo (NuAmps, Neuroscan) localizado fora da sala de RM. Das sequências obtidas, foram excluídas todas as épocas em que o artefacto associado à mudança de gradiente estava presente.

Resultados

A implementação e avaliação de aplicabilidade e performance preliminar dos métodos propostos em [1], [2] e [3].

Conclusões

Foi possível implementar e verificar a aplicabilidade dos métodos de remoção do BA propostos na literatura. Estes constituem alternativas viáveis a soluções comerciais com a vantagem de serem bem conhecidos pelos investigadores. No processo de análise e implementação foi possível a) identificar potenciais evoluções destes e b) definir requisitos para uma melhor integração na plataforma (em desenvolvimento) de processamento de EEG-RMf para aplicação em epilepsia.

Agradecimentos e financiamento:

Este trabalho não teria sido possível sem a colaboração de Cristina Menezes, Mário Secca (Ressonância Magnética de Caselas) e dos técnicos de EEG Rita Pinto e Bruno Monteiro. O trabalho foi parcialmente suportado pelo projecto Topo3D (POSI/CPS/39758/2001) da F.C.T.

Referências:

1. Allen, P.J., O. Josephs, and R. Turner, *A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MR*. Neuroimage, 2000. 12: p. 230-239.
2. Kim, K.H., H.W. Yoon, and H.W. Park, *Improved ballistocardiac artifact removal from the electroencephalogram recorded in fMRI*. J Neurosci Methods, 2004. 135(1-2): p. 193-203.
3. Ellingson, M.L., et al., *Ballistocardiac artifact reduction in the simultaneous acquisition of auditory ERPS and fMRI*. Neuroimage, 2004. 22(4): p. 1534-42.

C10. Convulsões neo-natais: formas raras de apresentação

Pedro Carvalho², Alexandra Cabral¹, Isabel Fineza¹, Conceição Robalo¹

1-Serviço de Neuropediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra. 2-Serviço de Pediatria do Hospital Leiria.
E-mail: labeeg@hpc.chc.min-saude.pt

Introdução

As convulsões neo-natais são uma forma de Epilepsia predominantemente sintomática. Clínicamente são frequentemente difíceis de reconhecer e quando reconhecidas, a sua causa é muitas vezes difícil de encontrar. Dado que o prognóstico está directamente relacionado com a etiologia subjacente, a investigação deve ser sempre exaustiva.

Caso clínico

Trata-se de uma criança do sexo masculino com convulsões neo-natais desde o primeiro dia de vida. Apresentava um síndrome polimalformativo.

Caracterizado por microftalmia bilateral, microcórnea, cataratas, micropénis e atresia ano-rectal, clinicamente compatível com Síndrome de Lenz. Os casos até agora descritos não apresentam epilepsia. Os estudos citogenéticos (sondas subtelméricas) foram normais, assim como os estudos metabólicos. A imagiologia revelou hipoplasia dos hemisférios cerebelosos e vérmis.

Conclusão

No Síndrome de Lenz não está descrita esta forma de apresentação bem como as alterações imagiológicas encontradas. Contudo é bem conhecida a associação entre as disgenesias do cerebelo e a doença epiléptica.

C11. As aparências iludem: a importância do estudo genético numa Consulta de Epilepsia Pediátrica

Alexandra Cabral¹, Conceição Robalo¹, Pedro Carvalho²

1- Serviço de Neuropediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra. 2- Serviço de Pediatria do Hospital Leiria.
E-mail: labeeg@hpc.chc.min-saude.pt

Introdução

As alterações cromossómicas não são uma causa frequente de epilepsia, no entanto são um factor de risco para o desenvolvimento de crises epilépticas. As alterações do cromossoma 20 têm sido objecto de interesse recente.

Caso clínico

Menina com 7 anos com antecedentes familiares de epilepsia, convulsões neonatais aparentemente controladas com piridoxina, submetida a posterior investigação por apresentar atraso de desenvolvimento, dismorfismos e microcefalia. O cariótipo revelou uma translocação desequilibrada com deleção da região subtelomérica do cromossoma 20 (q13.33). Nesta região cromossómica está localizado o gene KCNQ2 cujas mutações são responsáveis por epilepsias neonatais familiares.

Conclusão

A piridoxina-dependência é uma das causas de epilepsia neonatal por vezes com respostas clínicas e electroencefalográficas parciais à terapêutica substitutiva, apresentando-se como um diagnóstico de exclusão. Os antecedentes familiares, os dismorfismos, a evolução pouco frequente e a disponibilidade das novas tecnologias permitiram definir um diagnóstico etiológico distinto.

C12. Custos da Epilepsia Temporal por Esclerose Mesial após Cirurgia: estudo piloto

Madalena Teles Araújo¹, Carla Bentes^{1,3}, Francisco Gonçalves Ferreira², Isabel Henriques³

1-Departamento de Neurociências e Saúde Mental do Hospital Santa Maria, Lisboa. 2-Instituto Superior Psicologia Aplicada, Lisboa. 3-Laboratório EEG, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa.
E-mail: mtaraujo@net.sapo.pt

Introdução

A epilepsia temporal refractária por Esclerose Mesial (EM) é uma doença crónica incapacitante para a qual a cirurgia tem uma eficácia clínica reconhecida. Num contexto de escassez de recursos, de crescimento de despesas com a saúde e de rápida evolução tecnológica, importa conhecer o custo desta doença de elevado impacto, o custo-efectividade e o custo-utilidade dos programas de tratamento e reabilitação.

Objectivos

Avaliar o custo da epilepsia por EM no ano de 2001, em doentes submetidos a amigdalohipocampectomia, entre 1996 e 2001, recorrendo a metodologias de avaliação de custo da doença.

Metodologia

A amostra foi composta por 11 dos 19 doentes operados, que voluntariamente se dispuseram a participar e todos estavam em Classe I/II de Engel. Os instrumentos de recolha de informação foram: 1 – questionário de avaliação económica aplicado em 2002 em entrevista, que isolava os custos relativos à epilepsia dos demais custos com a saúde, no ano anterior; 2- processos protocolados da cirurgia da epilepsia do Hospital Santa Maria; 3 – questionário de avaliação de qualidade de vida (QOLIE –31). Foram obtidos os custos directos para os serviços de saúde e externos aos serviços de saúde e os custos indirectos. Os doentes foram agrupados por data de cirurgia.

Resultados

Em 2001, o custo total anual médio por doente, variou em função do ano da cirurgia: 14282,10€ (2001); 1976,87€ (2000); 3875,91€ (1999); 256,88€ (1998); 77,22€ (1997); 806,63€ (1996). Os custos directos para os serviços de saúde têm um peso de 99,40% nos custos totais (média dos 5 anos). O Indicador Global de QV, em 2001, apresentou os seguintes valores médios anuais: 47,55 (2001); 66,75 (2000); 65,4 (1999); 89,6 (1998); 81,0 (1997); 85,6 (1996).

Conclusões

Os custos directos são suportados, quase na totalidade pelos serviços de saúde. Neste horizonte temporal, 67,13% dos custos são incorridos no ano da cirurgia, havendo uma redução significativa após 3 anos. A análise dos resultados do QOLIE-31, demonstrou que o valor médio do indicador de QV é significativamente maior nos doentes submetidos a cirurgia há mais de 3 anos.

No futuro pretende-se uma diferente abordagem aos custos indirectos e realizar uma avaliação económica completa (custo-efectividade; custo-utilidade).

Agradecimentos

Grupo de Cirurgia da Epilepsia do Hospital de Santa Maria.

C13. Status epiléptico inaugural como forma de apresentação de doenças sistémicas

Gabriella Di Virgilio¹, Pedro Carvalho², Paula Garcia², Conceição Robalo², Isabel Fineza²

1- Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra. 2- Neuropediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra. 3- Serviço de Pediatria do Hospital Leiria. E-mail: labeeg@hpc.chc.min-saude.pt

Introdução

O status epiléptico convulsivo é uma emergência neurológica. O sucesso terapêutico e o prognóstico dependem do correcto diagnóstico etiológico.

Casos clínicos

1) Menino de 8 anos com dificuldades de aprendizagem e alterações do comportamento que desenvolveu um estado epiléptico inaugural com padrão electroencefalográfico de PLEDs bihemisféricas. O estudo do LCR revelou uma proteinorráquia elevada. No plasma evidenciou-se uma tireotropina elevada e anticorpos anti-tiroideus positivos. O estudo imagiológico foi normal. A terapêutica com prednisolona e levotiroxina reverteu este estado de mal e normalizou o EEG. O diagnóstico final foi de Encefalopatia de Hashimoto. 2) Menino de 12 anos, saudável com desenvolvimento cognitivo normal, sem história familiar de epilepsia que desenvolveu um estado epiléptico convulsivo inaugural. O hemograma revelou

uma leucopenia e trombocitopenia. O estudo bioquímico plasmático e as serologias foram negativos. O liquor revelou 8 células (70% de mononucleares) com glicorraquia e proteinorraquia normais. As serologias no LCR foram também negativas. Foram excluídos: lúpus, Porfíria, doença de Wilson, aminoacidopatias, défices de purinas e de pirimidinas. O estudo imagiológico com TAC-CE, RM-CE e PET foi normal. O estudo imunológico permitiu o diagnóstico de uma Imunodeficiência Comum Variável. A terapêutica com IgIV, anti-epilépticos e profilaxia antibiótica permitiu a estabilização do quadro clínico.

Conclusão

Doenças sistémicas raras podem ter como formas de apresentação um status epiléptico inaugural convulsivo. Obrigam a uma investigação exaustiva e multidisciplinar com vista a um tratamento atempado e eficaz, dado que estas situações são potencialmente reversíveis.



Sociedade Portuguesa de Neurociências

Direcção

Presidente

Ana M. Sebastião

Instituto de Farmacologia e Neurociências
Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 LISBOA
Correio electrónico: anaseb@fm.ul.pt

Vice-Presidente

Catarina Resende de Oliveira

Instituto de Bioquímica
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Rua Larga
3004-504 COIMBRA
Correio electrónico: catarina@cnc.cj.uc.pt

Tesoureiro

Cecília M. P. Rodrigues

Centro de Patógenese Molecular
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Av. das Forças Armadas
1600-083 LISBOA
Correio electrónico: cmprodrigues@ff.ul.pt

Secretário

João Malva

Centro de Neurociências e Biologia Celular
Departamento de Zoologia
Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra
Largo da Sé Nova
3004-517 COIMBRA
Correio electrónico: jomalva@cnc.cj.uc.pt

Vogal

Maria João Saraiva

Unidade de Neurobiologia Molecular
Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto
R. Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO
Correio electrónico: mjsaraiv@ibmc.up.pt

Sociedade Portuguesa de Neurociências

9.ª Reunião Científica Nacional

Grande Hotel do Luso, Sala Sagres
19th-20th May, 2005

PROGRAMA

Thursday, 19th May 2005

- 10.00 Opening of Registration Desk
- 10.50 Opening of the Meeting
- 11.00-11.30 Young Lecture I
- 11.30-13.00 Session I
- 13.00-14.00 Lunch
- 14.00-14.30 Young Lecture II
- 14.30-15.30 Session II
- 15.30-17.00 Poster session I
- 17.00-18.00 Session III
- 18.00-18.45 Invited Lecture
Lenti-Vector-based gene therapy for Parkinson's disease and motor neuron diseases
Mimoun Azzouz, Medawar Center, The Oxford Science Park, Oxford, UK
- 18.45-20.00 General Assembly
(for full and honorary Society members)
- 20.30 Dinner
- 22.00 "Jogo do Luso" Tournament

Friday, 20th May 2005

- 9.00-9.30 Young Lecture III
- 9.30-10.30 Session IV
- 10.30-12.00 Poster session II
- 12.00-13.15 Session V
- 13.30-14.30 Lunch
- 15.00-19.00 Joint Meeting with the Portuguese Society for Neurology
- 15.00-16.00 Invited Lecture
Neurotrophins and the antidepressant drug action
Eero Castrén, Neuroscience Center, University of Helsinki, Finland
- 16.00-17.00 Free Oral Communications
- 17.00-17.30 Break
- 17.30-19.00 Free Oral Communications



Thursday, 19th May 2005

10.50 Opening of the meeting

11.00 Young Lecture I

Chairperson: Ana M. Sebastião

YL1. Neuroprotective and neurotoxic effects mediated by activation of distinct Tumor Necrosis Factor (TNF)- α receptor subtypes in mouse organotypic hippocampal slice cultures

Liliana Bernardino², Sara Xapelli², Ana P. Silva², Frantz R. Poulsen¹, Birthe Jakobsen¹, Catarina R. Oliveira², Annamaria Vezzani³, João O. Malva² and Jens Zimmer¹.

1-Anatomy and Neurobiology, Institute of Medical Biology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; 2-Center for Neuroscience and Cell Biology, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal; 3-Laboratory of Experimental Neurology, Department of Neuroscience, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milano, Italy

**11.30-
-13.00 Session I**

Chairpersons: A. Pato de Carvalho, Maria João Saraiva

OC1. Blockade of P2Y₁ receptors prevents $\alpha\beta_1$ -42-induced apoptosis and neuronal degeneration of rat hippocampal neurons.

Lisiane O. Porciúncula, Ricardo J. Rodrigues, Paula M. Canas, Catarina R. Oliveira and Rodrigo A. Cunha. Center for Neuroscience of Coimbra, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

OC2. Tauroursodeoxycholic Acid Requires Nuclear Steroid Receptors for Inhibiting Amyloid- β Peptide-Induced Apoptosis of Rat Cortical Neurons.

S. Solá, J.D. Amaral, R.M. Ramalho, R.E. Castro, P.M. Borralho, C.M.P. Rodrigues. Centro de Patogénese Molecular, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal.

OC3. Inhibition of Nitric Oxide Synthase Prevents Leukocyte Adhesion and Blood-Retinal Barrier Breakdown in Diabetic Retinas.

António F. Ambrósio^{1,2}, Ermelindo C. Leal^{1,3}, Ayyakkannu Manivannan⁴, Mary Cotter⁵, Célia Aveleira¹, Andreia Serra¹, Áurea Castilho¹, K. Hosoya⁶, John V. Forrester³.

1-Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 2-Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra; 3-Department of Ophthalmology, 4-Department of Biomedical Physics & Bioengineering, 5-Department of Biomedical Sciences, School of Medical Sciences, University of Aberdeen, UK; 6-Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan.

OC4. Modulation of NMDA Evoked Nitric Oxide Transients in the Hippocampus by Superoxide Dismutase Mimetic Compounds.

¹Ledo, A., ¹Frade, J.G., ¹Ferreira, N.R., ^{1,2}Barbosa, R.M., ^{1,3}Laranjinha, J.

1-Center for Neurosciences of Coimbra, 2-Lab. Instrumental Analysis, 3-Lab. Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal

OC5. Ethanol Modulation of Nitric Oxide Production in Hippocampal Slices.

¹João G. Frade, ¹Ana Ledo, ^{1,2}Nuno R. Ferreira, Rui M. Barbosa, ^{1,3}João Laranjinha.

1-Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra, 2-Laboratory of Instrumental Analysis, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra. 3-Biochemistry Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal

OC6. Retinal origin of magnocellular and dorsal stream deficits in Williams Syndrome.

Mendes M.^{1,2}, Silva M.¹, Simões L.³, Jorge M.³, Saraiva J.³, Castelo-Branco M.⁴.

1-Universidade de Coimbra - Faculdade de Medicina, Centro de Oftalmologia, IBILI. 2-PDBEB, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Portugal 3-Hospital Pediátrico de Coimbra. 4-Instituto de Biofísica e Biomatemática - IBILI - FMUC.



13.00 Lunch

14.00 Young Lecture II

Chairperson: Cecília Rodrigues

YL2. Myenteric ATP exerts a dual role on [³H]-ACh release by transiently activating facilitatory P2X receptors and secondary formation of metabolites acting via inhibitory P2Y1 and A1 receptors

M. Duarte-Araújo, M.A. Timóteo, M.T. Magalhães-Cardoso & P. Correia-de-Sá

Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Portugal.

14.30-

15.30 Session II

Chairpersons: António Coimbra, Caetana Carvalho

OC7. Decreased vulnerability to kainate-induced neurodegeneration and microglia activation in mice lacking adenosine A_{2A} receptors and in rats treated with A_{2A} receptor antagonist.

Lisiane O. Porciúncula, Paula M. Canas, Catarina R. Oliveira and Rodrigo A. Cunha. University of Coimbra, Center for Neurosciences of Coimbra, Coimbra, Portugal.

OC8. Interleukin-6 enhances A1 adenosine receptor-mediated neuroprotection in the mouse hippocampus.

A. Pinto-Duarte, C. C. Fernandes, J. A. Ribeiro and A. M. Sebastião.

Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon

OC9. Mechanism of amyloid-beta induced early synaptotoxicity.

Ferreiro E, Resende R, Oliveira CR and Pereira, C. Center for Neuroscience and Cell Biology, Coimbra, Portugal

OC10. Transthyretin knockouts are a new mouse model for increased Neuropeptide Y.

Ana Filipa Nunes^{1,2}, Maria João Saraiva^{1,2} and Mónica Mendes Sousa^{1,2}.

1- Molecular Neurobiology, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Porto and 2- ICBAS, University of Porto, Portugal

15.30-

17.00 Poster session I

Chairpersons: Paula Agostinho, Miguel Castelo-Branco, Emília Duarte, Cláudia Pereira, Ana Isabel Santos, Isaura Tavares, Paulo Santos

Presenting authors of **Posters 1 to 29** should be by the poster

Coffee served between 16.30 and 17.00

17.00-

18.00 Session III

Chairpersons: J. Alexandre Ribeiro, José Castro Lopes

OC11. Nogo e Doenças Desmielinizantes: Papéis Crescentes de um Inibidor do Crescimento.

Paulo Fontoura. Departamento de Imunologia, FCML. Laboratório de Inflamação, IGC.

OC12. Sexual plasticity in teleost fish: hormones, brain and behaviour.

Rui Oliveira. Instituto Superior de Psicologia Aplicada, Lisboa, Portugal

OC13. Applications of transcranial magnetic stimulation in Neurosciences.

Pedro Cavaleiro Miranda. Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

OC14. Neural structures involved in perceptual-motor skill learning .

Sara Cavaco^{1,2}, Steven W. Anderson², Alexandre Castro-Caldas³, Hanna Damasio².

1- Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2- University of Iowa Carver College of Medicine; 3- Universidade Católica Portuguesa.



18.00 Invited Lecture

Chairperson: Luís Pereira de Almeida

Lenti-Vector-based gene therapy for Parkinson's disease and motor neuron diseases

Mimoun Azzouz, Medawar Center, The Oxford Science Park, Oxford, UK

18.45-

20.00 General Assembly (only for Full and Honorary SPN members)

20.30 Dinner (joint with Sociedade Portuguesa de Neurologia)

22.00 "Jogo do Luso" Tournament (neurology, neurosciences and beyond...)

(invited by Sociedade Portuguesa de Neurologia)

Friday, 20th May 2005

9.00 Young Lecture III

Chairperson: João Malva

YL3. Modulation of cholinergic transmission in the hippocampus

Catarina C. Fernandes, António Pinto-Duarte, J. Alexandre Ribeiro and Ana M. Sebastião

Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon, Portugal

9.30-

10.30 Session III

Chairpersons: Deolinda Lima, Paulo Correia de Sá

OC15. Neuroprotection mediated by neuropeptide Y₂ receptor activation in mouse hippocampal organotypic cultures: cross-talk with BDNF.

S. Xapelli², L. Bernardino², A.P. Silva², C. Cavadas^{2,4}, E. Grouzmann⁵, F. R. Poulsen¹, B. Jakobsen¹, J. Zimmer¹ and J. O. Malva^{2,3}.

1-Department of Anatomy and Neurobiology, Institute of Medical Biology, University of Southern Denmark, Winslowparken 21, DK-5000 Odense C, Denmark., 2-Center for Neuroscience and Cell Biology of Coimbra, 3004-517 Coimbra, Portugal, 3-Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 3004-504 Coimbra, Portugal

OC16. Age-related changes in the cross-talk between BDNF and adenosine A_{2A} receptors.

Maria José Diógenes, Ana Maria Sebastião and Joaquim Alexandre Ribeiro. Instituto de Farmacologia e Neurociências, Faculdade de Medicina, Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa.

OC17. Neuron-Glia Crosstalk upon Dopaminergic Injury – Involvement of IL-1 β in GDNF Upregulation.

Ana Saavedra¹, Graça Baltazar², Caetana M. Carvalho^{1,3} and Emília P. Duarte^{1,3}.

1-Center for Neuroscience and Cell Biology, Univ. of Coimbra, Portugal; 2-Dep. of Health Sciences, Univ. of Beira Interior, Portugal; 3Dep. of Zoology, Univ. of Coimbra, Portugal.

OC18. BDNF protects axons and dendrites from glutamate excitotoxicity in cultured hippocampal neurons.

Carlos V. Melo, Ramiro D. Almeida, Mário G. Armelão, Dennis Herrmann and Carlos B. Duarte. Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, 3004-517 Coimbra, Portugal



10.30-

12.00 Poster session II

Chairpersons: António Francisco Ambrósio, Inês Araújo, Cláudia Cavadas, Rodrigo Cunha, Graça Lobo, Ana Paula Silva

Presenting authors of **Posters 30 to 58** should be by the poster
Coffee served between 11.30 and 12.00

12.00-

13.15 Session V

Chairpersons: Cristina Rego, Vasco Galhardo

OC19. Gene therapy for pain control by manipulation of supraspinal areas: what did we learn from studies with replication defective forms of HSV-1?

I. Martins^{1,2}; M. Pinto^{1,2}; S.P. Wilson³; D. Lima¹; I. Tavares².

1-Laboratory of Molecular Cell Biology, 2-Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Oporto and IBMC, Porto, Portugal. 2-Department of Pharmacology, Physiology and Neuroscience, University of South Carolina School of Medicine, Columbia, SC, USA

OC20. GluR2 Upregulation: Protection Against High Glucose-Induced Toxicity in Retinal Neural Cells

Ana Raquel Santiago^{1,2}, Susana Rosa¹, Armando Cristóvão^{1,3}, Paulo Santos^{1,3}, Alistair Barber⁴ and Francisco Ambrósio^{1,2}.

1-Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra; 2-Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 3-Department of Zoology, University of Coimbra; 4-Department of Ophthalmology, The Penn State Retina Research Group, Penn State College of Medicine, Hershey, PA 17033, USA.

OC21. The visual world is not perceptually symmetric: consequences of photoreceptor and ganglion cell anisotropic distributions in the retina.

Castelo-Branco M.^(1,3), Silva MF⁽¹⁾, Maia-Lopes S.⁽¹⁾, Guerreiro M.⁽¹⁾, Faria P.⁽¹⁾.

Universidade de Coimbra - Faculdade de Medicina, Centro de Oftalmologia, IBILI⁽¹⁾, AIBILI-Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem, Coimbra⁽²⁾, Instituto de Biofísica e Biomatemática - IBILI - FMUC⁽³⁾

OC22. Physical interaction between P2X and nicotinic receptors.

Almeida T.⁽¹⁾, Ciruela F⁽²⁾ Solsona C.⁽³⁾ & Cunha R.A.⁽¹⁾.

(1) CNC, Univ. Coimbra, Coimbra, Portugal; (2) Lab. Receptors, Univ. Barcelona, Barcelona, Spain; (3) Lab. Cell. Mol. Neurobiology, Univ. Barcelona, Spain

OC23. Muscarinic M¹-induced PKC activation suppresses pre-synaptic A_{2A} adenosine excitation by inhibiting adenylate cyclase and by competing to Ca²⁺ influx via Ca_v1 (L-type) channels at the rat neuromuscular junction.

Laura Oliveira & Paulo Correia-de-Sá. Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Portugal.

13.30 Lunch

(invited by Sociedade Portuguesa de Neurologia)

15.00-

19.00 Joint Meeting with Sociedade Portuguesa de Neurologia (Auditorium)

15.00 Invited Lecture

Chairperson: Ana M. Sebastião (Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa)

Neurotrophins and the antidepressant drug action

Eero Castrén, Neuroscience Center, University of Helsinki, Finland.



16.00 Oral communications

Chairpersons: Catarina Oliveira (Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra)

Paula Coutinho (Serviço de Neurologia, Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira)

SPN1 Chronic Pain Induces Cognitive Modulation in a Behavioural Task for Decision-Making in the Rat

Pais-Vieira¹, D. Lima, ^{1,2}V. Galhardo^{1,2}. 1.IBMC, Universidade do Porto, Portugal ². Faculdade de Medicina – Instituto de Histologia e Embriologia Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

SPN2 Ressonância Magnética Funcional da Actividade Epiléptica Interictal

Alberto Leal¹, José M Fernandes³, João P Cunha³, Mário Secca², Constança Jordão²

1- Hospital Júlio de Matos, Lisboa, 2- Ressonância Magnética de Caselas, Lisboa, 3- IEETA/Dep. Electrónica e Telecomunicações, Universidade de Aveiro a.leal@netcabo.pt

SPN3 Dissociating the neural correlates of verbal and visual episodic memory in normal subjects and in patients with hippocampal damage

Patrícia Figueiredo¹, Egídeo Machado², Isabel Santana³, Miguel Castelo-Branco¹.

1-IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 2-Neuroradiology Department, University Hospitals of Coimbra, 3-Epilepsy Unit, Neurology Department, University Hospitals of Coimbra

SPN4 A proteína tau no líquido não é um bom marcador de degenerescência neuronal na Esclerose Múltipla

Joana Guimarães¹, Maria João Cardoso², Maria José Sá¹.

1-Serviço de Neurologia, 2-Laboratório de Microbiologia e Serologia, Hospital de São João Porto.

17.00 Break

17.30 Oral communications

Chairpersons: Alexandre Castro Caldas (Universidade Católica Portuguesa, Lisboa)

Ana Maria Sebastião (Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa)

SPN5 Hdac Inhibitors Chemotherapy Improves The Homeostatic Response To Excitotoxicity In Huntington's Disease Models

Oliveira JMA, Chen S ⁽³⁾, Almeida S ⁽²⁾, Riley R ⁽³⁾, Gonçalves J ⁽¹⁾, Oliveira CR ⁽²⁾, Hayden MR ⁽⁴⁾, Nicholls DG ⁽³⁾, Ellerby LM ⁽³⁾ and Rego AC ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy University of Porto, Portugal, ⁽²⁾ Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal, ⁽³⁾ Buck Institute for Age Research, Novato, California, USA, ⁽⁴⁾ University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

SPN6 Forma Recessiva de Esclerose Lateral Amiotrófica Familiar - Mutação D90A no Gene da SOD1

Teresinha Evangelista¹, Mamede de Carvalho^{1,2}, Peter Andersen³

1- Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, 2- IMM, Lisboa, 3- Umea University Hospital, Suécia tmdevangelista@netcabo.pt

SPN7 Identification of risk and age-at-onset genes on chromosome 1p in Parkinson Disease

Sofia A. Oliveira, Yi-Ju Li, Maher A. Nouredine, Stephan Züchner, Xuejun Qin, Tara J. Skelly, Scott Auerbach, Seth M. Ebersviller, William K. Scott, Margaret A. Pericak-Vance, and Jeffery M. Vance.

Department of Medicine and Center for Human Genetics, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA.

SPN8 Doença de Parkinson – estudo genético de uma família portuguesa

Ana Morgadinho¹, José Miguel Brás², Catarina Oliveira^{1,2} Cristina Januário¹

1-Serviço de Neurologia e 2-Laboratório de Neuroquímica, Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra. anamorgadinho@portugalmail.pt

SPN9 Nova Mutação no Gene da Lamina A/C numa Família Portuguesa com Distrofia Muscular das Cinturas e Disritmia Cardíaca.

João Costa¹, Teresinha Evangelista¹, Vieira T², Oliveira J², Rosário Santos², Isabel Conceição^{1,3}

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, 2-Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães. Porto, 3-Instituto de Medicina Molecular, Laboratório de EMG/PE, FML. joaocosta@sapo.pt

SPN10 Cognitive Impairment in the Elderly: Neuropsychological Results

Filipa Ribeiro^{1,2}, Manuela Guerreiro^{1,2} e Alexandre de Mendonça^{2,3}

1-Laboratório de Estudos de Linguagem, 2- Grupo de Estudos de Demência 3-Laboratório de Neurociências, Instituto de Medicina Molecular e Faculdade de Medicina de Lisboa.

17.00-

17.30 Break

Poster session I

Thursday, 19th May, 2005

Chairpersons: Paula Agostinho, Miguel Castelo-Branco, Emília Duarte, Cláudia Pereira, Ana Isabel Santos, Isaura Tavares

- 1. Comparative study of isolated and *in-situ* mitochondria from *Hdh* knock-in (CAG 150) Huntington's disease mice.** Oliveira JMA (1,2,3), Jekabsons M (3), Chen S (3), Riley R (3), Lin, A (3), Ellerby LM (3), Rego AC (2) and Nicholls DG (3). (1) Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy University of Porto, Portugal. (2) Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal.(3) Buck Institute for Age Research, Novato, California, USA
- 2. Ataxin-3, the expanded protein in Machado-Joseph disease, has nucleocytoplasmic shuttling activity.** Cortes L(1), Maciel P⁽²⁾, Macedo-Ribeiro S⁽¹⁾, Carvalho AL^(1,3). (1)CNC, Coimbra, (2)Health Sciences School, Univ. of Minho, (3) Dep. of Zoology, Univ. of Coimbra.
- 3. Cells expressing expanded ataxin-3 are more susceptible to mitochondrial inhibition.** Mário N. Laço¹, Patrícia Maciel², Catarina R. Oliveira¹, Henry L. Paulson³ and A. Cristina Rego¹. 1- Institute of Biochemistry and Center for Neuroscience and Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, 2- Life and Health Sciences Research Institute, Health Sciences School, University of Minho – Campus de Gualtar, Braga, Portugal, 3-Department of Neurology, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, USA.
- 4. *c-fos* expression in the spinal cord of monoarthritic rats induced by brief mobilization of the inflamed paw.** M. Pinto^{1,2}, D. Lima² & I. Tavares¹. 1-Institute of Histology & Embryology; 2-Laboratory of Molecular Cell Biology; Faculty of Medicine of Porto and IBMC, Portugal.
- 5. DOR mRNA expression is decreased in the reticular thalamic nucleus during monoarthritis.** Carvalhosa R., Ferreira-Gomes J., Reguenga C., Neto F.L. and Castro-Lopes J.M. Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto and IBMC, University of Porto, Portugal
- 6. Differential expression of GABA_{B2} receptor subunit mRNA in thalamic nuclei during monoarthritis.** Ferreira-Gomes J., Neto F.L. and Castro-Lopes J.M. Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto and IBMC, University of Porto, Portugal.
- 7. A cellular model for the study of TTR fibrillogenesis and for the screening of anti-amyloidogenic drugs.** Cardoso I¹ and Saraiva MJ^{1,2}. 1-Neurobiologia Molecular, IBMC and 2-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto.
- 8. Controlling Amyloid β -Peptide-Induced Apoptosis of PC12 Cells Through Inhibition of the JNK Pathway.** Ramalho RM, Amaral JD, Borralho PM, Castro RE, Solá S, Rodrigues CMP. Centro de Patogénese Molecular, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal
- 9. Altered calcium homeostasis and cell death caused by specific NMDA receptor subtypes in cells exposed to β -amyloid₁₋₄₀.** A. Domingues^{(1) (2)}, E. F. Da Cruz e Silva⁽²⁾, C. R. Oliveira⁽¹⁾, A. C. Rego⁽¹⁾. Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine and Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, 3004-504 Coimbra, Portugal, (2) Department of Biology and Center for Cell Biology, University of Aveiro, 3810-139 Aveiro, Portugal
- 10. Activation of microglial cells triggered by amyloid-beta and prion peptides.** Garção P, Oliveira CR and Agostinho P. Biochemistry Inst.-Faculty of Medicine and Center for Neuroscience and Cell Biology – University of Coimbra. Portugal.
- 11. Influence of Cdk5 in the neurotoxicity induced by amyloid-beta and prion peptides.** Lopes J, Oliveira CR and Agostinho P. Center for Neuroscience and Cell Biology, Biochemistry Institute - Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
- 12. Effect of Potential Acetylcholinesterases Inhibitors on β -Amyloid Induced Neurotoxicity.** Melo JB^(1,2), Garção P⁽²⁾, Ferreira R⁽¹⁾, Seixas D⁽¹⁾, Carreiras MC⁽³⁾, Oliveira CR^(1,2), Agostinho P^(1,2). Faculty of Medicine (1) and Center for Neurosciences and Cell Biology (2) University of Coimbra, Portugal; (3) Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Portugal.
- 13. Phenolic compounds from *Hypericum perforatum* protect rat hippocampal neurons from amyloid beta(25-35)-induced neurotoxicity.** Silva B.^{1,2}, Oliveira P. J.¹, Rego A. C.¹, Dias A. C. P.² and Malva J. O.¹ (1)Centro de Neurociências e Biologia Celular de Coimbra, Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, (2) Laboratório de Bioquímica e Fisiologia Molecular de Plantas, Departamento de Biologia, Universidade do Minho.
- 14. Insulin protects against amyloid β -peptide toxicity in brain mitochondria of diabetic rats.** Paula I. Moreira¹, Maria S. Santos¹, Cristina Sena², Raquel Seica² and Catarina R. Oliveira^{3*}. Center for Neuroscience and Cell Biology, 1-Department of Zoology - Faculty of Sciences and Technology, 2-Institute of Physiology - Faculty of Medicine, and 3Institute of Biochemistry - Faculty of Medicine, University of Coimbra, 3004-517 Coimbra, Portugal.



- 15. Neuronal damage by hyperbilirubinemia involves the generation of reactive oxygen species, oxidation of membrane components and disruption of glutathione metabolism.** [MA Brito](#), AI Rosa, A Fernandes, AS Falcão, RFM Silva, D Brites. Centro de Patogénese Molecular (UBMBE), Faculdade de Farmácia, University of Lisbon, Lisbon, Portugal.
- 16. VGLUT 2 is a substrate for caspase-3 and calpain I.** ¹[Pedro A. Fernández](#), ¹Mário Armelão, ²Júlia Costa, ¹Ana Luísa Carvalho, ¹Carlos B. Duarte. 1-Centro de Neurociências e Biologia Celular, Departamento de Zoologia, Universidade de Coimbra and 2-Laboratório de Glicobiologia, ITQB, Oeiras.
- 17. Activation of calpains but not of caspases in early excitotoxic neurodegeneration in the hippocampus of epileptic rats.** ¹[Inês Araújo](#), ²Joana Gil, ¹Bruno P. Carreira, ²Asa Petersén, ²Paul Mohapel, ³Paulo S. Pinheiro, ³João O. Malva, ⁴Ben A Bahr, ²Patrik Brundin, ¹Caetana M. Carvalho. 1-Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Portugal, 2-Section of Neuronal Survival, Wallenberg Neuroscience Center, Lund University, Lund, Sweden, 3-Center for Neuroscience and Cell Biology, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal, 4-Department of Pharmaceutical Sciences and the Neurosciences Program, Center for Drug Discovery, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, USA.
- 18. Protein kinase C signalling is involved in the modulation of glutamate release mediated by neuropeptide Y₂ receptors in the hippocampus of epileptic rats.** [Ana P. Silva](#)¹, Joana Lourenço^{1,2}, Sara Xapelli^{1,2}, Catarina R. Oliveira^{1,3}, João O. Malva^{1,3}. 1-Center for Neuroscience and Cell Biology, Univ. Coimbra; 2-Dept. Zoology, Univ.Coimbra, Portugal; 3-Inst. Biochem., Fac. Medicine, Univ. Coimbra.
- 19. Role of the NCX in neurotoxicity mediated by AMPA receptor activation in cultured hippocampal neurons.** ¹[Bruno P. Carreira](#), ¹Inês M. Araújo, ²António F. Ambrósio, ¹Caetana M. Carvalho. 1- Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal. 2-Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 3000-354 Coimbra, Portugal.
- 20. Involvement of the adenosine A₁ receptor in the recovery of hippocampal metabolism after hypoxia.** [J. M. N. Duarte](#), R. A. Cunha, R. A. Carvalho. Center for Neuroscience and Cellular Biology, University of Coimbra, Coimbra
- 21. Differential Cytotoxic Responses of PC12 Cells Chronically Exposed to Psychostimulants or to Hydrogen Peroxide.** [Teresa Oliveira](#) (1,2), Ana Cristina Rego (1,2), Maria Teresa Morgadinho (3), Ana Bela Sarmento (1,2), Tice Macedo (3) and Catarina Resende Oliveira (1,2). (1) Center for Neuroscience and Cell Biology and (2) Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 3004-504 Coimbra, Portugal (3) Institute of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 3004-504 Coimbra, Portugal
- 22. The Role of the Caudal Ventrolateral Medulla in the Development of Hypertension by Adenosine Receptor Blockade in Rat.** [D. Pinho](#)¹, J. Marques-Lopes¹, M. Morato^{1,3}, T. Sousa¹, I. Tavares², A. Albino-Teixeira¹. 1-Institute of Pharmacology and Therapeutics, 2-Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto and IBMC; 3-Pharmacology Department, Faculty of Pharmacy of Porto, Portugal.
- 23. Contractile responses and metabolism of purines in detrusor muscle from patients with hyperactive urinary bladder.** [M. Faria](#)¹, M. Silva-Ramos², T. Magalhães-Cardoso¹, J.-M. la Fuente-de-Carvalho² & P. Correia-de-Sá¹. 1-Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto (UP), and 2-Serviço de Urologia, Hospital Geral de Santo António, SA (HGSA-SA), Portugal.
- 24. Retinal degeneration upon aging and type 2 diabetes.** [A. I. Duarte](#)¹, T. Proença², M. S. Santos¹, R. Seica³, C. R. Oliveira⁴ and A. C. Rego⁴. Center for Neuroscience and Cell Biology of Coimbra, 1-Department of Zoology, Faculty of Sciences and Technology, University of Coimbra, 2-Neurology Department, University of Coimbra Hospitals, 3-Institute of Physiology and 4-Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal.
- 25. Differences between mechanical and thermal pain perception in an experimental model of diabetic neuropathy.** [Morgado C.](#), Tavares I. Institute of Histology and Embriology, Faculty of Medicine of Oporto and IBMC, Porto, Portugal
- 26. The release of [³H]D-aspartate is altered in diabetic rat retinas.** [Tiago Pereira](#)¹, Armando Cristóvão^{1,2}, António Ambrósio³ and Paulo Santos^{1,2}. 1-Center for Neuroscience and Cell Biology, 2-Dept. of Zoology and 3-Fac. of Medicine, University of Coimbra.
- 27. Neuropeptide Y Stimulates Cell Proliferation In Rat Retinal Neural Cell Cultures.** [Ana Rita Álvaro](#)^{1,2}; Inês M. Araújo¹; Joana Salgado¹; António F. Ambrósio^{1,2}; Cláudia Cavadas^{1,3}.
- 28. Transthyretin Is Involved In Nerve Regeneration.** Carolina Estima Fleming, Maria João Saraiva and [Mónica Mendes Sousa](#). Molecular Neurobiology Group, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Porto, Portugal.
- 29. Genomic convergence approach applied to the study of stroke genetics.** Sara V. Fidalgo, Tiago Krug, [Sofia A. Oliveira](#). Grupo de Genética Humana, Instituto Gulbenkian de Ciência, Portugal.

Poster session II

Friday, 20th May, 2005

Chairpersons: António Francisco Ambrósio, Inês Araújo, Cláudia Cavadas, Rodrigo Cunha, Graça Lobo, Ana Paula Silva

30. **Dynamics of corticothalamic pain processing in freely behaving rats: a multi-electrode study.** Helder Cardoso-Cruz¹, Clara M. Monteiro¹, Deolinda Lima^{1,2}, Vasco Galhardo^{1,2}. 1- Institute for Molecular and Cell Biology, University of Porto, Portugal, 2- Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal
31. **Chronic pain is associated with Low discrimination ability of lamina I neurons projecting to the caudal ventrolateral medulla.** A.R. Castro^{1,3}, J.A. Costa^{1,2}, J.L. Costa^{1,2}, I. Tavares¹, D. Lima². 1-Institute of Histology and Embryology, 2-Laboratory of Molecular Cell Biology; Faculty of Medicine and IBMC, University of Porto, Portugal; 3-Faculty of Health Sciences, University Fernando Pessoa, Portugal
32. **Stereotaxic Administration Of Baclofen, A GABA_B Receptor Agonist, in the Thalamic Ventrobasal Complex Reduces the Formalin Induced Pain Behaviours.** Potes C.S., Neto F.L., Castro-Lopes J.M. Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine and IBMC, University of Porto, Portugal
33. **Role of the spinal GABAergic system and of the VLM in the inhibition of nociceptive responses of spinal dorsal horn neurones during hypertension.** Manuela Morato^{1,3}, Dora Pinho¹, Teresa Sousa¹, Isaura Tavares², António Albino-Teixeira¹. 1-Institute of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine of Porto and IBMC, University of Porto; 2-Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto, University of Porto; 3-Pharmacology Department, Faculty of Pharmacy of Porto, University of Porto.
34. **Neuropeptide Y Y₁ Receptor Controls Catecholamine Synthesis By Modulating Tyrosine Hydroxylase Promoter Activity.** Joana Rosmaninho-Salgado¹, D. Cefai², E. Grouzmann, ² C. Cavadas ^{1,3}. 1-Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra. 2-Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, CHUV, Lausanne, Switzerland. 3-Faculty of Pharmacy, University of Coimbra
35. **Interaction between prejunctional facilitatory receptors and nitric oxide with α_2 -adrenoceptors on the modulation of noradrenaline release in rat mesenteric artery.** Talaia C., Queiroz G., Quintas C., Morato M., Gonçalves J. Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, CEQOFFUP, University of Porto
36. **Catecholamine release from the adrenal medulla of α_{2A} , α_{2B} and α_{2C} KO mice.** E. Moura, J. Afonso, J. Marques-Lopes, H. Sousa-Lopes, M. A. Vieira-Coelho. Institute of Pharmacology & Therapeutics (U-38), Faculty of Medicine, University of Porto 4200-319, Portugal.
37. **Effect of carbidopa and tolcapone in epithelial transport of L-DOPA.** J. Guimarães¹, H. & M.A. Vieira-Coelho². 1- Neurology Department, Hospital de São João, Porto, Portugal. 2-Institute of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal
38. **Effect of fluoxetine on kidney potassium excretion.** M. A. Vieira-Coelho, E. Moura, J. Marques-Lopes, H. Sousa-Lopes & F. Martel. Institute of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal.
39. **Muscarinic M₃ receptors increase adenosine outflow from myenteric motoneurons of the rat ileum.** S. Adães, M. Duarte-Araújo, M.T. Magalhães-Cardoso & P. Correia-de-Sá. Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Portugal.
40. **Role of muscarinic receptors in the maturation of intestinal contractile function.** ¹Lopes, LV, ¹Golliard M, ¹Cherbut C, ³Correia-de-Sá P, ²Kucera, P, ¹Bergonzelli GE. 1-Nestlé Research Center and 2-Institute of Physiology – University of Lausanne, Switzerland; 3-Laboratory of Pharmacology, ICBAS/UMIB, University of Porto, Portugal.
41. **Muscarinic M₃ autofacilitation of [³H]-ACh release depends on endogenous adenosine generation channelling to the activation of A_{2A} receptors in the myenteric plexus.** C. Vieira, M. Duarte-Araújo & P. Correia-de-Sá. Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Portugal
42. **L-Citrulline, a co-product of NO biosynthesis by neuronal NO synthase (NOS), enhances the adenosine A₁-inhibitory tonus on evoked [³H]-ACh release from motor nerve terminals.** A. Barroso, L. Oliveira, M.A. Timóteo & P. Correia-de-Sá. Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Portugal.
43. **The Activation of adenosine A_{2A} receptor influences BDNF effects on synaptic transmission at the rat diaphragm neuromuscular junction.** Paula A. Pousinha, Maria José Diógenes, Ana M. Sebastião and J. Alexandre Ribeiro, Institute of Pharmacology on Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon.
44. **Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Enhances Electrically-Evoked Striatal Dopamine Release.** Antonio F. Francisco, Ana M. Sebastião, and J. Alexandre Ribeiro. Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisboa.



45. **Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Enhances Striatal Dopamine Release, an Effect Modulated by Adenosine A_{2A} Receptor.** Catarina A. Gomes, Ana M. Sebastião and J. Alexandre Ribeiro. Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon
46. **BDNF regulates the expression of AMPA acid receptor subunits in cultured hippocampal neurons.** Margarida V. Caldeira, Carlos V. Melo, Daniela B. Pereira, Donald Bakos, Ana Luísa Carvalho, José Esteban and Carlos B. Duarte. Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Portugal
47. **BDNF does not influence the number or the affinity of the A_{2A} adenosine receptor in rat striatal slices.** Natália Assaife-Lopes, J. Alexandre Ribeiro and Ana M. Sebastião. Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon.
48. **BDNF upregulates the vesicular glutamate transporters in cultured hippocampal neurons.** Carlos V. Melo, Carla G. Silva and Carlos B. Duarte. Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, 3004-517 Coimbra, Portugal.
49. **Brain derived neurotrophic factor (BDNF) decreases [³H] gamma-aminobutyric acid ([³H] GABA) uptake in the rat hippocampal nerve terminals.** Sandra H. Vaz, J. Alexandre Ribeiro and Ana M. Sebastião. Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisboa
50. **BDNF promotes survival of cortical neurons exposed to 3-nitropropionic acid.** S. Almeida, C.R. Oliveira, A.C. Rego. Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, and Center for Neuroscience and Cell Biology of Coimbra, University of Coimbra, 3004-504 Coimbra, Portugal
51. **Differential role of MAPK signalling pathways in neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death in cultured hippocampal neurons.** João R. Gomes Ramiro D. Almeida, Bruno J. Manadas, Arsélio P. Carvalho and Carlos B. Duarte. Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, 3004-517 Coimbra, Portugal
52. **Differentiation of mice adult neural stem cells.** Ana da Silva¹, Jorge Pereira², Catarina R. Oliveira¹, João B. Relvas² and A. Cristina Rego¹. 1-Center for Neuroscience and Cell Biology and Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal, 2-Institute of Cell Biology, Swiss Federal Institute of Technology Zurich, Switzerland
53. **A slow after-hyperpolarization-like current (sAHP) in differentiating NIE-115 neuroblastoma cells.** Lima, P.A. & Costa, P. F. Dep. Fisiologia, Fac. Ciências Médicas, UNL, Campo Mártires da Pátria 130, 1169-056 Lisboa, Portugal.
54. **Expression of an inactivating K⁺ current in differentiating NIE-115 cells .** Santos, A.L., Nascimento, M. M., Costa, P. F. Dep. Fisiologia, Fac. Ciências Médicas, UNL, Campo Mártires da Pátria 130, 1169-056 Lisboa, Portugal.
55. **Hippocampal mossy fiber long-term potentiation and presynaptic calcium in a zinc chelation study.** N. C. Matos^a, C. M. Matias^b, M. Arif^a, J.C. Dionísio^c and M. E. Quinta-Ferreira^d. a- Department of Chemistry, University of Beira Interior (UBI), 6201-001 Covilhã, Portugal, b- Department of Physics, University of Trás-os-Montes and Alto Douro (UTAD), 5001-911 Vila Real, Portugal, c-Department of Zoology, University of Lisbon, Block C2, Campo Grande, 1749-016 Lisboa, Portugal, d- Department of Physics and Center for Neurosciences of Coimbra, University of Coimbra, 3004-516 Coimbra, Portugal
56. **Neuronal excitability due to high concentrations of nifedipine may be operated by Ca²⁺ penetration through activated TTX-sensitive Na⁺ channels** J. Costa, M.G.B. Lobo & P. Correia-de-Sá. Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Portugal.
57. **Neuropeptide Y Receptors Modulate [Ca²⁺]_i Changes In Retinal Neural Cells.** Ana Rita Álvaro^{1,4}; A.R. Santiago^{1,4}; A.P. Silva¹, J.O. Malva^{1,2}, E. Grouzmann³; A.L. Carvalho¹; A.F. Ambrósio^{1,4}; C. Cavadas^{1,5}. 1 Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra 2 Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra 3 Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, CHUV, Lausanne, Switzerland, 4 Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 5 Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal
58. **Heme Oxygenase-1: A Defense Against Oxidative Stress in Rat Retinal Endothelial Cells.** Áurea Castilho, Célia Aveleira, Ermelindo Leal, Andreia Serra, Carolina Fernandes, Rita Meirinhos, António F. Ambrósio. Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra
59. **Interleukin-1 Receptor Type 1 is Regulated by High Glucose and Interleukin-1 beta in Retinal Cells.** Célia Aveleira¹, Áurea Castilho¹, Ermelindo Leal¹, Andreia Serra¹, Ana R. Álvaro², Carolina Fernandes¹, Rita Meirinhos¹, António F. Ambrósio^{1,2}. 1-Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 2-Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra.

YL1. Neuroprotective and neurotoxic effects mediated by activation of distinct Tumor Necrosis Factor (TNF)- α receptor subtypes in mouse organotypic hippocampal slice cultures

Liliana Bernardino², Sara Xapelli², Ana P. Silva², Frantz R. Poulsen¹, Birthe Jakobsen¹, Catarina R. Oliveira², Annamaria Vezzani³, João O. Malva² and Jens Zimmer¹

1- Anatomy and Neurobiology, Institute of Medical Biology, University of Southern Denmark, Winslowparken 21, DK-5000 Odense C, Denmark; 2- Center for Neuroscience and Cell Biology, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 3- Laboratory of Experimental Neurology, Department of Neuroscience, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milano, Italy

The role of microglia activation and inflammation on neuroprotection or exacerbation of neuronal death is a matter of intense research due to the application of these mechanisms in several brain disorders. In the present work we investigated the role of tumor necrosis factor (TNF)- α in protecting or exacerbating the effect of excitotoxic insults in organotypic hippocampal slice cultures. Exposure of 2 week-old mouse (C57BL/6) hippocampal slice cultures to 8 μ M AMPA for 24 h induced neurodegeneration in CA1 and CA3 pyramidal cells, as quantified by cellular uptake of propidium iodide (PI). To investigate the role of TNF- α in AMPA-induced excitotoxicity, we exposed wild-type slice cultures to TNF- α using the following temporal sequences: pre-incubation for 24h before adding 8 μ M AMPA, pre-incubation plus co-incubation with AMPA, or only co-incubation with AMPA. Recombinant mouse TNF- α applied as 1 ng/ml was consistently neuroprotective against AMPA-induced neurodegeneration, independently on the experimental protocol. Increasing the dose of TNF- α to 10 ng/ml significantly potentiated AMPA-induced toxicity when the cultures were simultaneously exposed to AMPA and to this cytokine. Recombinant human TNF- α , known to bind to mouse TNFR1 only, showed exacerbation of AMPA-induced neuronal cell death when slices were exposed to 10 ng/ml, whereas at 1 ng/ml, human TNF- α did not afford neuroprotection. By

using TNF- α receptors knock-out mice we demonstrated that the exacerbation of AMPA-induced neuronal cell death by mouse TNF- α involves TNFR1, whereas the neuroprotective effect involves TNFR2. These results lead us to investigate microglia activation and proliferation in AMPA-induced neurodegeneration. Double labelling of microglia with anti-Mac-1 and proliferation cells with BrdU allowed us to follow important spatial and morphological changes following exposure with AMPA. We observed that 24 h after the excitotoxic insult, a significant increase of Anti-Mac-1 labelled cells were localized especially at the CA3 and CA1 pyramidal layers. Interestingly, after 5 days, a significant number of these cells also incorporated BrdU and the morphology changed from the typical resting ramified morphology to a pronounced activated amoeboid-like shape. Taken together, these findings are relevant for understanding the role of TNF- α and microglial cells in acute and chronic excitotoxic conditions.

Supported by: F C T, Portugal and FEDER (SFRH/BD/14163/2003, SFRH/BD/12731/2003; POCTI/NSE/46848/2002 and POCTI/SAU-NEU/58492/2004); Novo Nordisk Foundation, the Danish MRC and the EU FP5 program (QLK3-CT-2001-00407) and Fondazione Mariani Onlus (R-05-46, to AV).

YL2. Myenteric ATP exerts a dual role on [³H]-ACh release by transiently activating facilitatory P2X receptors and secondary formation of metabolites acting via inhibitory P2Y₁ and A₁ receptors

M. Duarte-Araújo, M.A. Timóteo, M.T. Magalhães-Cardoso & P. Correia-de-Sá

Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Portugal.

Extracellular ATP may directly modulate neuronal excitability due to its action on P2 purinoceptors, as well as through the effect of its metabolites generated via the ecto-nucleotidase pathway. The co-existence of this enzymatic cascade together with nucleoside-sensitive PI- and nucleotides-sensitive P2-purinoceptors in the rat myenteric plexus, lead us to investigate the kinetics of extracellular hydrolysis of adenine nucleotides (by HPLC analysis) in order to probe their role on [³H]-ACh release from electrically-stimulated (5 Hz, 200 pulses) myenteric nerve terminals.

ATP (30 μ M) was metabolised ($t_{1/2}$ =6.9 \pm 0.7 min) predominantly into AMP by ecto-ATP diphosphohydrolase (ecto-apyrase); AMP was sequentially dephosphorylated into adenosine by ecto-5'-nucleotidase. Alternative conversion of ATP into ADP by ecto-ATPase might serve as an escape pathway when ecto-ATP diphosphohydrolase is overloaded by excess of ATP. Therefore, application of a higher concentration of ATP (100 mM) did not alter its rate of hydrolysis, but ultimately increased the adenosine formation rate. Application of the ecto-ATPase inhibitor, 6-N,N-diethyl-D- β , γ -dibromomethylene-D-adenosine-5-triphosphate (ARL67156, 100 μ M), caused ATP (30 μ M) accumulation and delayed ADP formation, without significantly ($P>0.05$) affecting adenosine generation. Immediately after bath application, ATP (1-100 mM) transiently (6-9 min) enhanced [³H]-ACh outflow from the rat myenteric plexus in a concentration-dependent manner. The facilitatory effect of ATP (300 mM) was attenuated (>50%) by the non-selective P2 antagonist, pyridoxal phosphate-6-azo(benzene-2,4-disulfonic acid) (PPADS, 10 mM). In contrast, prolonged (15 min) application of ATP (1-30 mM) decreased [³H]-ACh release evoked by electrical field stimulation of the myenteric plexus. The enzymatically stable ATP analogue, α , β -methylene ATP (1-30 mM), failed to modify both the resting and the

stimulated tritium outflow, suggesting that the receptor mediating ATP facilitation of resting [³H]-ACh release in the rat myenteric plexus is probably a homomeric P2X₂ receptor. On the other hand, ADP (100 μ M, -37 \pm 1%, n=4) and its stable analogue, adenosine 5'-[β -thio]diphosphate (ADP β S, 30 μ M, -27 \pm 3%, n=4), decreased [³H]-ACh release from stimulated myenteric motoneurons, without affecting the resting tritium outflow. Inhibition by ADP β S (30 μ M) was fully blocked by the selective P2Y₁ antagonist, 2'-deoxy-N⁶-methyl adenosine 3',5'-diphosphate (MRS2179, 0.3 μ M). In contrast, prevention of ADP-inhibition required co-application of MRS2179 (0.3 μ M) together with adenosine deaminase (0.5 U/ml, the enzyme that inactivates adenosine into inosine) or with the selective A₁ receptor antagonist, 1,3-dipropyl-8-cyclopentyl xanthine (DPCPX, 10 nM). On its own, MRS2179 (0.3 μ M) facilitated (+27 \pm 3%, n=3) the release of [³H]-ACh, an effect that was abolished by blocking endogenous ADP formation by ARL67156 (100 μ M).

Data suggest that ATP transiently activates facilitatory P2X receptors (probably of the P2X₂ subtype) mediating [³H]-ACh release from non-stimulated motor nerve terminals. P2X-excitation is rapidly terminated by ATP metabolism into ongoing active adenine nucleotides (e.g. ADP) and adenosine. As consequence of the rapid conversion of ATP directly into AMP, and the latter conversion into adenosine by the ecto-5'-nucleotidase, the magnitude of ATP excitation may be ultimately regulated by adenosine activating inhibitory A₁ receptors. In addition, stimulation of inhibitory P2Y₁ receptors by ADP generated via ecto-ATPase might be functionally relevant to restrain ACh exocytosis, particularly when ATP accumulation overcomes ecto-diphosphohydrolase capacity.

This work was supported by FCT (FEDER Funding).

YL3. Modulation of cholinergic transmission in the hippocampus

Catarina C. Fernandes, António Pinto-Duarte, J. Alexandre Ribeiro and Ana M. Sebastião

Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon, Portugal

Neurotrophins, including brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and cholinergic system reciprocally regulate their functions in the hippocampus (Knipper *et al.*, 1994). Previous reports demonstrated that activation of adenosine A_{2A} receptors facilitates BDNF action (Lee and Chao, 2001; Diogenes *et al.*, 2004).

We now investigated the modulatory action of BDNF on hippocampal cholinergic transmission at pre- and postsynaptic levels and how activation of adenosine A_{2A} receptors influences it.

The release of [3 H]acetylcholine (ACh) from hippocampal slices was evoked twice (S_1 and S_2) by field electrical stimulation (240 pulses, 0.1 ms, 2 Hz); drug effects were calculated by alterations of the S_2/S_1 ratios in comparison to control. Uptake of [3 H]choline by hippocampal synaptosomes was initiated adding [3 H]choline (0.3 μ M) and stopped 4 min after by filtration. The amount of tritium retained by synaptosomes in the presence of tested drugs (pre-incubated with synaptosomes for 20 min) was compared to control. Whole-cell patch clamp recordings allowed us to record cholinergic postsynaptic currents (PSCs) evoked by high-pressure application of ACh (0.5-1 mM) on hippocampal CA1 interneurons from *stratum alveus/oriens* and *stratum radiatum*.

BDNF (20 ng/ml) increased the evoked release of [3 H]ACh by 18.7 \pm 4.58 % (n=4, P<0.05) from hippocampal slices. This effect was potentiated (47.6 \pm 8.89 %, n=3, P<0.05) by a previous activation of A_{2A} receptors with its selective agonist CGS 21680 (30 nM) and

prevented by previous blockade of A_{2A} receptors with SCH 58261 (100 nM). BDNF (20 ng/ml) or CGS 21680 (30 nM) slightly reduced the uptake of [3 H]choline by synaptosomes. However, their simultaneous application slightly facilitated choline uptake by 9.6 \pm 0.84% (n=4, P<0.05). Direct application of CGS 21680 (30 nM) in the bath reduced the amplitudes of cholinergic PSCs (-20.4 \pm 1.48 %, n=5, P<0.05) recorded from interneurons. Cholinergic PSPs were also inhibited by BDNF (20 ng/ml) (-23.7 \pm 6.7%, n=3, P<0.05), independently of previous activation of A_{2A} receptors.

Our results suggest that BDNF modulates hippocampal cholinergic transmission at both pre- and postsynaptic levels, but only its presynaptic action seems to depend on adenosine A_{2A} receptor activation. These findings may contribute to alternative therapeutic options for neuronal dysfunctions in which cholinergic function is impaired.

Supported by FCT FEDER (SFRH/BD/18046/2004/DU81 and POCTI/37332/FCB/2001) BDNF was a gift by Regeneron

Diogenes MJ, Fernandes CC, Sebastiao AM and Ribeiro JA. (2004) *J Neurosci.* 24: 2905-13.

Knipper M, da Penha Berzaghi M, Blochl A, Breer H, Thoenen H and Lindholm D. (1994) *Eur J Neurosci.* 6: 668-71.

Lee FS and Chao MV. (2001), *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98:3555-60.

OC1. Blockade of P2Y₁ receptors prevents A β ₁₋₄₂-induced apoptosis and neuronal degeneration of rat hippocampal neurons

Lisiane O. Porciúncula, Ricardo J. Rodrigues, Paula M. Canas, Catarina R. Oliveira and Rodrigo A. Cunha.

Center for Neuroscience of Coimbra, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Alzheimer disease (AD) is the most common chronic neurodegenerative disease, characterized clinically by an atrophy of hippocampal regions and a progressive cognitive impairment (e.g. *Physiol Rev* 81: 741). Although the neuropathological hallmarks of AD are the presence of neurofibrillar tangles and the accumulation of senile plaques resulting from β -amyloid peptide ($A\beta$) aggregation (e.g. *Physiol Rev* 81: 741), the parameters that correlate better with memory dysfunction in AD are the levels of soluble $A\beta$, mainly $A\beta_{1-42}$, and a decreased density of nerve terminals in cortical areas (reviewed in *Neurology* 63:1155; *Science* 298:789). In fact, this early memory loss in AD associated with synaptic failure is thought to result from the increased levels of $A\beta$ oligomers rather than fibrils (*Science* 297:353; *Neurobiol Aging* 25:569). Thus, a major lead for the development of novel therapeutic strategies for AD might be to explore mechanisms able to prevent this early synaptotoxicity caused by $A\beta_{1-42}$.

ATP is one of the most abundant metabolites in eukaryotic cells. Thus, noxious insults resulting in cell damage are expected to increase the extracellular ATP levels, which can activate P2 receptors, either ionotropic P2X or metabotropic P2Y receptors. Brain tissue possesses these two types of P2 receptors and it has been proposed that their activation/blockade may control neuronal damage (*Curr. Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2:403). Furthermore, we have already shown that several P2 receptors are abundantly located in nerve terminals in particular P2X₁, P2X_{2/3} and P2X₃ and P2Y₁, P2Y₂ and P2Y₄ receptors. Thus, we now investigated if P2 receptors could control damage in cultured hippocampal neurons and in particular, the synaptotoxicity induced by the exposure to $A\beta_{1-42}$. $A\beta_{1-42}$ (500 nM, 48 h) lead to the death of 22 \pm 3% of

neurons, which displayed apoptotic features (nuclear condensation, cytochrome c release, caspase 3 activation) and is preceded by a synaptotoxicity (observable after 12 h when no neuronal death is observed) and dendritic atrophy (MAP-2 staining). Blockade of P2 receptors with 10 μ M PPADS prevented $A\beta_{1-42}$ -induced neurotoxicity, which was mimicked by the blockade of P2Y receptors with 10 μ M reactive blue 2, but not P2X₁₋₃ receptors using 10 μ M NF023. Furthermore, the selective P2Y₁ receptor antagonist MRS2179 (10 μ M) was also neuroprotective. Interestingly, P2Y₁ receptors displayed a synaptic localization suggesting their involvement in the early events of $A\beta_{1-42}$ -induced neurotoxicity and its blockade was indeed able to prevent synaptic loss (prevented the decrease in synaptophysin immuno-reactivity) and dendritic atrophy (MAP-2 immunostaining). Finally, in rats displaying a mnemonic deficit (Y maze) two weeks after administration of $A\beta_{1-42}$ (2 nmol, icv), we detected an increase in the density of P2Y₁ receptors in hippocampal terminals. These results indicate that extracellular ATP may be involved in the development of neurotoxicity caused by $A\beta_{1-42}$ and raise P2Y₁ receptors antagonists as potential candidates to arrest the evolution of Alzheimer's disease.

Supported by FCT



OC2. Tauroursodeoxycholic Acid Requires Nuclear Steroid Receptors for Inhibiting Amyloid- β Peptide-Induced Apoptosis of Rat Cortical Neurons

S. Solá, J.D. Amaral, R.M. Ramalho, R.E. Castro, P.M. Borralho, C.M.P. Rodrigues
Centro de Patogénese Molecular, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) prevents amyloid- β ($A\beta$) peptide-induced neuronal apoptosis, in part, by modulating the classical mitochondrial pathway. In addition, activation of nuclear steroid receptors, such as the glucocorticoid (GR) and the mineralocorticoid (MR) receptors differentially regulates apoptosis in the brain. High levels of *gr* mRNA were found in the brain of patients with Alzheimer's disease, whereas MR activation may repress GR-mediated cell death by increasing the ratio of anti- to pro-apoptotic proteins. The **aim** of this study was to investigate whether TUDCA, a cholesterol derived endogenous molecule, requires nuclear steroid receptors for inhibiting $A\beta$ -induced apoptosis of cortical neurons. The **results** showed that the active $A\beta$ (25-35) fragment caused approximately 30% of cell death in primary rat neurons after 24 h exposure ($p < 0.01$), while TUDCA was sufficient to prevent $A\beta$ -induced apoptosis by almost 60% ($p < 0.05$). $A\beta$

peptide increased GR protein production in cortical neurons ($p < 0.05$), resulting in a 60% greater nuclear translocation of GR ($p < 0.05$). Curiously, MR expression was also increased ($p < 0.05$), but nuclear MR levels were 40% lower than in controls ($p < 0.001$). Notably, pre-treatment with TUDCA modulated $A\beta$ -induced changes in nuclear steroid receptor translocation ($p < 0.05$). Interestingly, when specific short interference RNA (siRNA) was used to knock down MR expression, the anti-apoptotic function of TUDCA was abolished. Finally, TUDCA promoted MR/hsp90 dissociation, and subsequent MR nuclear translocation. However, when a C-terminal deleted form of GFP-MR was used, TUDCA effects were no longer observed. In **conclusion**, these results further clarify the anti-apoptotic mechanism of TUDCA in neurons, suggesting the involvement of MR as a key effector. (Supported by POCTI/BCI/44929/2002 from FCT, Portugal).

OC3. Inhibition of Nitric Oxide Synthase Prevents Leukocyte Adhesion and Blood-Retinal Barrier Breakdown in Diabetic Retinas

António F. Ambrósio^{1,2}, Ermelindo C. Leal^{1,3}, Ayyakkannu Manivannan⁴, Mary Cotter⁵, Célia Avelaira¹, Andreia Serra¹, Áurea Castilho¹, K. Hosoya⁶, John V. Forrester³

1- Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 2- Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra; 3- Department of Ophthalmology; 4- Department of Biomedical Physics & Bioengineering; 5- Department of Biomedical Sciences, School of Medical Sciences, University of Aberdeen, UK; 6- Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan.

Several evidences indicate that inflammation might play an important role in the development of diabetic retinopathy (DR). It has been shown that inflammatory mediators, such as interleukin-1 beta and nitric oxide (NO), are involved in blood-retinal barrier (BRB) breakdown, and leukocyte adhesion to retinal vessels seems to be involved in capillary occlusion and endothelial cell dysfunction. In this work, we aimed to investigate the role of NO in both leukocyte adhesion to retinal vessels and BRB breakdown in DR.

Diabetes was induced in mice by intraperitoneal injection of streptozotocin. Leukocytes obtained from spleens of normal mice, were labeled with calcein-AM and transferred to normal, diabetic, or diabetic-treated (with NO synthase inhibitors, L-NAME or aminoguanidine) mice. After Evans Blue infusion, flat mounted retinas were examined for leukocyte adhesion and vessel leakage under confocal microscope. In vivo leukocyte adhesion was assessed using a scanning laser ophthalmoscope. The levels of adhesion molecules (ICAM-1, V-CAM-1), tight junction proteins (occludin, ZO-1) and NOS isoforms were measured by flow cytometry or western blot analysis. In vitro leukocyte adhesion was also assessed in retinal endothelial cells (TR-iBRB2 cell line) incubated with high glucose and/or NOC-18 (NO donor).

Leukocyte adhesion to retinal vessels and BRB permeability were increased in diabetic mice. L-NAME, but not aminoguanidine, prevented the diabetes-induced increase in leukocyte adhesion and attenuated the leakage of retinal vessels. Diabetes increased ICAM-1 immunoreactivity, and decreased occludin and ZO-1 immunoreactivity, and these effects were inhibited by L-NAME, confirming that NO is involved in the up regulation of adhesion molecules and in the down regulation of tight junction proteins in diabetic retinas.

The three NO synthase isoforms (eNOS, nNOS and iNOS) were up regulated in diabetic retinas, likely accounting for increased NO levels, and L-NAME inhibited the increase in NOS levels. In vitro experiments showed that NOC-18 increased ICAM-1 levels, and high glucose and/or NOC-18 increased the adhesion of leukocytes to endothelial cells. VCAM-1 was not detected in TR-iBRB2 cells.

These results clearly demonstrate that NO has an important role in leukocyte adhesion to retinal endothelial cells, and also contributes to the breakdown of BRB, and these effects are mediated through an up regulation of ICAM-1 and a down regulation of occludin and ZO-1, respectively. The results also suggest that NOS constitutive isoforms (eNOS and nNOS) are mainly involved, since L-NAME, but not aminoguanidine, was effective in preventing against diabetes-induced adhesion of leukocytes and vascular leakage.

Supported: FCT (POCTI/CBO/38545/2001; SFRH/BD/9686/2002) and FEDER.



OC4. Modulation of NMDA evoked nitric oxide transients in the hippocampus by superoxide dismutase mimetic compounds

A. Ledo¹, J.G. Frade¹, N.R. Ferreira¹, R.M. Barbosa^{1,2}, J. Laranjinha^{1,3}

1- Center for Neurosciences of Coimbra; 2- Lab. Instrumental Analysis; 3- Lab. Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal.

Nitric oxide ($^{\bullet}\text{NO}$) is a free radical gaseous compound which functions as diffusible regulatory molecule throughout the central nervous system (CNS), triggering intercellular signaling pathways that govern neuronal plasticity, development, senescence and disease.

In the CNS, namely in the hippocampus, the main pathway leading to $^{\bullet}\text{NO}$ synthesis involves NMDA receptor activation. The consequent elevation of intracellular Ca^{2+} levels results in the activation of the neuronal isoform of nitric oxide synthase (NOS I), a Ca^{2+} -calmodulin binding enzyme. At the synapse, these phenomena are brought together thanks to the physical coupling of the NMDA receptor and NOS I by PSD-95.

Using an electrochemical approach employing modified carbon fiber microelectrodes we previously described $^{\bullet}\text{NO}$ concentration dynamics in the distinct subfields of rat hippocampal slices in response to NMDA receptor activation. Briefly, we found that for both transient and continuous stimulation of the NMDA receptor, $^{\bullet}\text{NO}$ concentration rose only transiently.

Here we describe how the redox state of the tissue, specifically, how the levels of superoxide anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$) affects the concentration dynamics of $^{\bullet}\text{NO}$ evoked by NMDA receptor stimulation in the CA1 subregion of the hippocampus. To this effect were pre-treated slices with Mn porphyrin based compounds with the ability to mimic the physiological activity

of superoxide dismutase (SOD), an enzyme responsible for the removal of $\text{O}_2^{\bullet-}$ in cells. We used porphyrins with different alkyl side chain lengths. Those with longer side chains penetrate and possibly permeate the cell membrane when those with short side chains remain in the extracellular space.

We show here that treatment of hippocampal slices with a long side chained porphyrin (MnTnHep-2-PyP⁵⁺), altered the shape of NMDA evoked $^{\bullet}\text{NO}$ transients in the CA1 subregion of the hippocampus. The effect is most dramatic during the decay phase: $^{\bullet}\text{NO}$ persists for a longer period in treated slices, implicating $\text{O}_2^{\bullet-}$ in the removal of $^{\bullet}\text{NO}$ in biological preparations.

On the other hand, treatment of the hippocampal slices with a short side chain porphyrin (MnTnBu-2-PyP⁵⁺) resulted in a decrease in the amplitude of $^{\bullet}\text{NO}$ transients, but did not alter the form of the concentration dynamics.

Since both radical species ($^{\bullet}\text{NO}$ and $\text{O}_2^{\bullet-}$) play ambiguous roles in the CNS, participating in cell signaling for low concentrations but exerting deleterious actions in various pathologies related to oxidative stress (when present at higher and due to their reaction with one another to produce the highly reactive peroxynitrite), the present results help shed some light on the interplay between $^{\bullet}\text{NO}$ and $\text{O}_2^{\bullet-}$.

Supported by: FCT/POCTI/BCI/42365/2001, SFRH/BD/3317/2000; Programa Gulbenkian de Estímulo à Investigação.

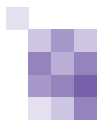
OC5. Ethanol Modulation of Nitric Oxide Production in Hippocampal Slices

João G. Frade¹, Ana Ledo¹, Nuno R. Ferreira^{1,2}, Rui M. Barbosa^{2,3}, João Laranjinha^{1,3}

1- Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra; 2- Laboratory of Instrumental Analysis, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra; 3- Biochemistry Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

Nitric oxide (NO) is a small, lipophilic and highly diffusible neurotransmitter, implicated in a number of neuronal events that range from regulation of neurotransmitter release and neuronal plasticity to neuronal degeneration and survival. Increased activity of the glutamatergic NMDA receptor (NMDAR) is the dominant mechanism by which NO is generated in the brain, and we have recently provided evidences for the concentration dynamics of NO following NMDAR stimulation in hippocampus, a brain structure involved in learning and memory formation. The NMDAR is also known to exhibit special sensitivity to the effect of ethanol, a drug capable of inducing marked behavioral effects. Several evidences indicate that it can modulate the NMDAR-nitric oxide synthase (NOS) pathway, as it inhibits NO production in NMDA-stimulated cell cultures or tissue slices. In light of this, we investigated the modulatory effect of sub-toxic levels of ethanol on the dynamics of endogenously-produced NO in hippocampus. Functional hippocampal slices were placed in a perfusion chamber and a NO-selective microsensor was inserted in the CA1 region. NO production was then induced by local injection of 5mM NMDA for 3 seconds, both in the presence and absence of increasing amounts of ethanol. Our results indicate that, as reported, ethanol causes a decreased production of NO, and that this inhibition is both time- and concentration-dependent. Slice incubation with 0.1% (v/v) ethanol for 10, 30 or 60 minutes results in a lower amount of NO production, as indicated by the

progressive decrease in oxidation currents. This effect is also observed for each incubation period after increasing ethanol concentration from 0.1% to 1% (v/v). Future experiments will hopefully clarify the cellular consequences of NO modulation in hippocampus by ethanol, with relevance towards physiological and pathological effects in the brain.



OC6. Retinal origin of magnocellular and dorsal stream deficits in Williams syndrome

M Mendes^{1,2}, M Silva¹, L Simões³, M Jorge³, J Saraiva³, M Castelo-Branco⁴

1- Universidade de Coimbra - Faculdade de Medicina, Centro de Oftalmologia, IBILI; 2 - PDBEB, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Portugal; 3 - Hospital Pediátrico de Coimbra; 4 - Instituto de Biofísica e Biomatemática - IBILI - FMUC.

Williams Syndrome (WS) is a genetic neurodevelopmental disorder that has been used as a model to understand visual cognition, in particular visual dorsal stream functions. We have hypothesized that deficits in the early magnocellular pathway - an important source of input to the dorsal stream - may contribute to previously reported abnormal visual dorsal processing in WS. Furthermore, we investigated whether these deficits could have a retinal origin.

Six WS adolescents were tested with a psychophysical technique based on a frequency-doubling illusion to selectively assess magnocellular M/Y processing. We performed multifocal electroretinography (mERG) and optical coherence tomography and confocal retinal imaging to objectively evaluate retinal function and optic nerve integrity, respectively. A test battery was used to probe different aspects of global motion perception (speed and direction discrimination, and coherence

thresholds for 2D and 3D surfaces).

Results show abnormal morphology of the optic nerve in all WS subjects as well as abnormal performance on mERG, with a wave pattern suggestive of post-receptoral impairment. Structural imaging and electrophysiological results are consistent with a significant involvement of low-level magnocellular representations that we have found in WS. In contrast, no significant differences were observed between WS and the control group regarding standard 2D global motion tasks. However, all subjects showed deficits in a 3D structure from motion coherence task.

Our findings suggest a retinal origin for the magnocellular and dorsal stream deficits in WS and provide a new framework to understand the contribution of the retina to later magnocellular and dorsal stream functions.

OC7. Decreased vulnerability to kainate-induced neurodegeneration and microglia activation in mice lacking adenosine A_{2A} receptors and in rats treated with A_{2A} receptor antagonist

Lisiane O. Porciúncula, Paula M. Canas, Catarina R. Oliveira and Rodrigo A. Cunha.

University of Coimbra, Center for Neurosciences of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Endogenous adenosine in the brain is thought to prevent the development and spread of seizures via a tonic anticonvulsant effect. This effect appears to be mediated through the activation of adenosine A₁ receptors. However, administration of A₁ receptor agonists has a limited interest because they undergo long-term desensitization and A₁ receptor agonists have profound peripheral side effects. Since adenosine neuromodulation results from a balanced activation of A₁ and A_{2A} receptors and blockade of adenosine A_{2A} receptors has been shown to be neuroprotective in different excitotoxicity models, we investigated the role of adenosine A_{2A} receptors on the neuronal death and seizures in the kainate model of epilepsy. Male Wistar rats were pre-treated with the A_{2A} receptors antagonist SCH 58261 (0.05 mg/kg, ip) 30 minutes before kainate (10 mg/kg, ip) or saline solution (1 ml/kg). A_{2A} receptor knockout (A_{2A}KO) and wild type mice (WT) were treated with kainate (35 mg/kg, sc) or saline solution. The occurrence of clonic and/or tonic seizures was continuously recorded for 3 h and rated according to Racine's scale. The animals were anesthetized 24 h after kainate administration and perfused transcardially with PBS followed by 4% paraformaldehyde. Coronal brain sections (20 mm) were then staining with cresyl violet (staining Nissl bodies), Fluoro Jade B (staining degenerating cells) and tomato lectin or anti-CD11b antibodies to detect microglial activation. Pre-administration of SCH 58261 attenuated the kainate-induced convulsions near in 50% of the animals and some of the animals did not show any signs of hyperactivity. However, the administration of SCH 58261 decreased neuronal degeneration (Nissl bodies' staining and Fluoro Jade B) in the CA3 hippocampal region as well as microglia recruitment and activation in this region caused by kainate in all treated animals. In parallel, the administration of SCH 58261 alone did not produce any behavioral changes or morphological alterations when compared to vehicle-treated rats. Interestingly, A_{2A} KO mice exhibited no difference in seizure susceptibility when compared with WT mice treated with kainate. However, A_{2A} KO mice treated with kainate did not

show either degenerating neurons or microglial activation that were present in kainate-treated WT mice. Altogether, these results suggest that the blockade of adenosine A_{2A} receptors confers a robust neuroprotection against kainate-induced neurotoxicity and, conversely, indicate that this receptor may play a critical role in excitotoxin-induced brain injury eventually by the control of microglial activation which is necessary for kainate-induced neurodegeneration.

(Supported by FCT and CNPq)



OC8. Interleukin-6 enhances A₁ adenosine receptor-mediated neuroprotection in the mouse hippocampus

A. Pinto-Duarte, C. C. Fernandes, J. A. Ribeiro and A. M. Sebastião

Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon

Adenosine is a neuromodulator, which inhibits synaptic transmission in the hippocampus through the activation of A₁ receptors. Under hypoxia, considerable amounts of adenosine are released and A₁ receptor activation protects neurons from glutamate-induced excitotoxicity. The cytokine interleukin-6 (IL-6), which is also released under periods of cell stress, was reported to upregulate A₁ mRNA levels (Biber *et al.*, 2001 – *Neuropsychopharmacology* 24: 86-96).

We investigated if IL-6 could increase A₁ receptor-mediated inhibition of hippocampal synaptic transmission, and enhance adenosine-induced neuroprotection to hypoxia.

Field-excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) and excitatory postsynaptic currents (EPSCs) were recorded from the CA1 area of hippocampal slices of male C57/BL6 mice (3 months old) upon stimulation of the Schaffer collaterals. Whole-cell EPSCs were recorded in voltage-clamp mode ($V_h = -70$ mV). Hypoxia was performed substituting the perfused oxygenated solution (95% O₂/5% CO₂) by a similar solution gassed with (95% N₂/5% CO₂) for 3 min.

Cumulative concentration-responses curves of the A₁ receptor agonist, CPA (1.5-50 nM), caused a concentration-dependent reduction of fEPSPs slopes, with an EC₅₀ of 7.8 nM (95% confidence interval 7.7 – 7.9 nM, n=5) in control conditions. Stimulation with IL-6 (10 U/mL) for 5 h induced a shift to the left of the concentration-response curve with an EC₅₀ of 5 nM (95% confidence interval 4.8 – 5.2 nM, n=3), which is significantly different ($p < 0.05$) from

the EC₅₀ obtained in control experiments. When a single dose (5 nM) of CPA was used, fEPSPs slopes were inhibited by 18.2 ± 1.8 % (n=6) in control conditions. Stimulation with IL-6 (10 and 100 U/mL) for 3-4 h did not significantly modify CPA-induced inhibition of fEPSPs, but 6-8 h exposure to IL-6 (10 U/mL), significantly potentiated CPA-induced inhibition of fEPSPs to 32.2 ± 3.6 % (n=5, $p < 0.05$). CPA (5nM)-induced inhibition of EPSCs also significantly changed from 27.5 ± 1.11 % (n=5) in control conditions to 52.7 ± 5.36 % (n=3, $p < 0.05$) in cells previously exposed to IL-6 (10 U/mL) for 6-8 h. Stimulation with IL-6 (100 U/mL) also potentiated CPA (5nM)-mediated depression of EPSCs (% inhibition by CPA: 48.3 ± 5.78 %, n=2), but the potentiation was similar to that induced by 10 U/ml. Mild hypoxic insults (3 min), which did not significantly modify fEPSPs slopes under control conditions (-1.0 ± 6.7 %, n=3), depressed fEPSPs by 31.6 ± 11.1 % (n=3, $P < 0.05$) in hippocampal slices exposed to IL-6 (10 U/mL) for 6-8h, an effect prevented upon blockade of A₁ receptors with DPCPX (100 nM)

The results showing that IL-6 potentiates A₁ receptor-mediated inhibition of synaptic transmission in single neurons and in neuronal populations, under normoxic and hypoxic conditions, suggest that IL-6 enhances adenosine-induced neuroprotection.

Supported by FCT and FEDER (POCTI/37332/FCB/2001 and SFRH/BD/18046/2004/DU81)

OC9. Mechanism of amyloid-beta induced early synaptotoxicity

E. Ferreira, R. Resende, C.R. Oliveira and C. Pereira

Center for Neuroscience and Cell Biology, Coimbra, Portugal

It has been recently reported that biochemical changes consistent with apoptosis are engaged locally in synapses, suggesting a role for such local apoptotic signals in synapse loss and neuronal death in neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease (AD). Recent findings show that alterations in endoplasmic reticulum (ER) function appear to be the pivotal events that disrupt function and promote synapse degeneration and ultimately neuronal death in AD.

The aim of the present work was to study the relationship between loss of synapses and activation of apoptotic mechanisms induced by the AD-associated amyloid-beta peptide Abeta1-40 and to investigate the role of perturbed endoplasmic reticulum Ca²⁺ homeostasis in Abeta-induced synaptotoxicity. For that purpose, mouse brain cortical neurons were used.

Synaptic dysfunction was investigated by the analysis of neuritic dystrophy using MAP2 immunoreactivity and also through the quantification of presynaptic protein levels (syntaxin and synaptophysin). The activation of apoptosis was

accessed by determining the caspase-3-like activity and the fragmentation of DNA. Intracellular Ca²⁺ levels were measured and dantrolene and xestospongine C (inhibitors of ryanodine receptor and 1,4,5-inositol triphosphate receptor) were used to analyse the involvement of Ca²⁺ release from ER in Abeta1-40 toxicity.

The Abeta1-40 peptide induced neuritic dystrophy and loss of synapses and these alterations were shown to precede activation of the ER-resident caspase-12 and the induction of morphological and biochemical characteristics of apoptotic cell death. The data obtained demonstrate that changes in intracellular Ca²⁺ homeostasis are early events involved in Abeta-induced toxicity and that the release of Ca²⁺ from ER through Ca²⁺ channels associated with the 1,4,5-inositol triphosphate receptor (IP3R) and ryanodine receptor (RyR) significantly contributes to the rise in cytosolic Ca²⁺ levels observed after Abeta1-40 treatment.

Supported by: FCT/SFRH/BD/14108/2003 and POCTI/36101/NSE/2000

OC10. Transthyretin knockouts are a new mouse model for increased neuropeptide Y

Ana Filipa Nunes^{1,2}, Maria João Saraiva^{1,2} and Mónica Mendes Sousa^{1,2}

1- Molecular Neurobiology, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Porto; 2- ICBAS, University of Porto, Portugal

Transthyretin (TTR) has access to the brain and nerve through the blood and cerebrospinal fluid. To investigate TTR function in nervous system homeostasis, differential gene expression in wild-type (WT) and TTR knockout (KO) mice was assessed. We show that peptidylglycine α -amidating monooxygenase (PAM), the rate-limiting enzyme in neuropeptide maturation, is overexpressed in the peripheral (PNS) and central nervous system (CNS) of TTR KO mice and that, consequently, TTR KO mice possess increased levels of neuropeptide Y (NPY) in the CNS and PNS. NPY acts on energy homeostasis by increasing white adipose tissue (WAT) lipoprotein lipase (LPL) and by decreasing brown adipose tissue thermogenesis;

accordingly, we show increased LPL expression and activity in WAT, PNS and CNS of TTR KO mice and decreased core body temperature in these animals. In PC12 cells, absence of TTR was related to increased PAM activity, NPY levels and LPL expression, reinforcing that TTR is involved in neuropeptide maturation and that a link between increased NPY and increased LPL expression exists in the nervous system. Furthermore, we provide molecular insights to the reduced depressive-like behavior of TTR KO mice, as NPY is an anti-depressant neurotransmitter. Our findings demonstrate that TTR KO mice are a model for increased NPY and that TTR plays a role in the nervous system physiology.



OC11. Nogo e Doenças Desmielinizantes: Papéis Crescentes de um Inibidor do Crescimento

Paulo Fontoura.

Departamento de Imunologia, Faculdade de Ciências Médicas da UNL, Lisboa; Laboratório de Inflamação, Instituto Gulbenkian de Ciência, Lisboa.

A família de proteínas reticulon/Nogo foi recentemente caracterizada, e a proteína Nogo-A identificada como uma das principais inibidoras do recrescimento axonal presente na mielina do Sistema Nervoso Central (SNC). Desde então, esta molécula tem sido o alvo de múltiplas investigações destinadas a esclarecer o seu modo de acção e de múltiplas tentativas de, através do seu bloqueio, aumentar o potencial de regeneração após lesões do SNC. Para além disso, no entanto, têm sido identificados nos últimos anos vários outros papéis desempenhados por esta proteína, quer fisiológicos (como o desenvolvimento e maturação das vias aferentes do hipocampo no SNC embrionário ou a estabilização do complexo axoglial e a distribuição de canais de potássio na região paranodal) quer fisiopatológicos (casos da leucomalácia periventricular, epilepsia do lobo temporal, e dos tumores gliais). O nosso trabalho tem por objectivo esclarecer os mecanismos da resposta imune contra regiões específicas da proteína Nogo-A, e o seu papel potencial como antigénio para doenças desmielinizantes do SNC. Nesse contexto, os

nossos resultados demonstram que em espécies susceptíveis a Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE), o modelo animal de Esclerose Múltipla (EM), a imunização com péptidos derivados da sequência Nogo-66 induz uma resposta imune forte e específica, consistindo de linfócitos T e anticorpos, e que em alguns casos é possível induzir desmielinização autoimune. Por outro lado, a manipulação dessa mesma resposta imune com geração de fenótipos celulares T benéficos demonstrou ser vantajosa no tratamento de EAE induzida por outros antigénios. Tal como em todas as tentativas de imunoterapêutica baseada em alvos antigénicos do SNC, o conhecimento das características da resposta imune é fundamental no evitar de efeitos deletérios; neste caso, pretendemos contribuir com dados que possibilitem o desenvolvimento de alternativas terapêuticas seguras baseadas na resposta contra a proteína Nogo, relevantes não só para o trauma do SNC, mas também para outras patologias neurológicas, tais como a EM.

OC12. Sexual plasticity in teleost fish: hormones, brain and behaviour

Rui Oliveira

Instituto Superior de Psicologia Aplicada, Lisboa, Portugal

Within-sex variation in behaviour and morphology occurs in fish species with high male competition for access to mates, in which individuals of lower competitive ability may adopt alternative reproductive tactics (ART). This generates two male morphs that can be classified in bourgeois and parasitic and may be fixed for life or flexible, in which case individuals may change tactic/morph during their lifetime. The occurrence of ART offers the possibility for an insight into the proximate mechanisms underlying reproductive behaviours, since in the parasitic tactic gonad maturation and sperm production are dissociated from the expression of behavioural and morphological male traits. Here we present data on a species with sequential ART that has been studied by our lab, the peacock blenny

Salarias pavo. The neuroendocrine mechanisms underlying alternative tactics in this model species will be reviewed. The following issues will be addressed: (a) the role of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis on the differentiation of alternative reproductive tactics, and the establishment of endocrine candidates for acting as proximate mediators of ART such as androgens and the neuropeptide arginine-vasotocin; (b) the application of the mammalian activational/organisational dichotomy to understand sexual differentiation in fish and the emergence of ART; and (c) limited vs. life-long responsiveness of the neuroendocrine axis to social regulation and its potential role on the expression of ART.

OC13. Applications of transcranial magnetic stimulation in neurosciences

Pedro Cavaleiro Miranda

Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Transcranial magnetic stimulation (TMS) was first used clinically in 1985 and is the only tool available to stimulate cortical neurons *in vivo* in a painless and non-invasive manner. The stimulator consists of a bank of charged capacitors that are discharged through a coil placed over the scalp. The brief but very intense current pulse creates a time-varying magnetic field that induces an electric field in the brain, thus achieving electric stimulation without the need to apply electrodes. In the motor cortex, for example, TMS can stimulate corticospinal neurons directly or transsynaptically, giving rise to electromyographic responses with different latencies.

TMS is usually applied in one of three application modes: single-pulse, paired-pulse and repetitive TMS or rTMS. In single-pulse experiments, pulses are delivered with inter-stimulus intervals (ISI) of more than 5 s so that responses are independent of previous stimuli. In paired-pulse paradigms, the test stimulus is preceded by a conditioning stimulus at ISI varying from 0.5 ms up to 250 ms. In rTMS, stimuli are applied at high frequencies, e.g. 10 per second, during trains of periods lasting a few seconds each.

Single-pulse TMS is used to measure the motor threshold. This is usually defined as the lowest stimulus intensity that evokes measurable motor evoked responses (MEP) in 5 out of 10 trials. Either the threshold itself or the amplitude of the EMG responses at a fixed intensity above threshold are often used as a measure of corticospinal excitability. Changes in excitability are observed in some diseases or

as a result of pharmacological manipulations. Intracortical inhibitory interactions can be studied by looking at the duration of the silent period that follows the MEP in a contracted muscle.

The paired pulse technique can be used to investigate intracortical facilitatory and inhibitory mechanisms in time scales varying from 0.5 ms up to 250 ms. In the range 1-20 ms, changes in inhibitory and excitatory effects can be demonstrated independently, indicating that they are mediated by separate mechanisms.

rTMS can disrupt normal function thereby creating temporary and reversible "virtual lesions". It is therefore increasingly used in cognitive studies. Another application of rTMS is in possible therapeutic uses in psychiatric disorders. Even though the therapeutic effect is small it is statistically significant, but the mechanisms through which it may be operating are not yet clearly understood.

Finally, it should be pointed out that the fundamental question: Where does stimulation take place and which elements are stimulated? still awaits a clear answer.

More information on these subjects can be found in recent books on TMS, such as "Handbook of transcranial magnetic stimulation", edited by A. Pascual-Leone et al., 2002, Arnold or "Magnetic stimulation in clinical neurophysiology", 2nd ed., edited by M. Hallett and S. Chokroverty, 2004, Elsevier – Butterworth Heinemann



OC14. Neural structures involved in perceptual-motor skill learning

Sara Cavaco^{1,2}; Steven W. Anderson²; Alexandre Castro-Caldas³, Hanna Damasio²

1- Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2- University of Iowa Carver College of Medicine; 3- Universidade Católica Portuguesa.

In the human lesion literature, most of the support to the involvement of the basal ganglia in skill learning comes from studies with Parkinson's disease or Huntington's disease. Only a limited number of studies have used stroke patients to explore the role of basal ganglia in perceptual-motor skill learning. An additional major limitation of studies to date is a near complete reliance on a few laboratory tasks. These limitations stand in the way of clearly identify the involvement of the basal ganglia in skill learning.

The behavioral performance of twelve subjects with focal unilateral basal ganglia damage provided strong support to the hypothesis that individuals with Basal Ganglia damage would have reduced acquisition of perceptual-motor skills when compared to healthy subjects. However, this impairment was found to be task

specific. The Basal Ganglia subjects were able to learn new explicit sequences of hand movements and were also able to learn a new relationship between perceptual cues and motor responses, but were unable to show significant improvement on tasks that entailed an ongoing prediction and adjustment of the motor program, and delayed feedback about errors. This learning impairment was found in the presence of normal motor execution of the tasks.

From a basic cognitive neuroscience standpoint, the systematic investigation of the performance of diverse groups of patients with focal brain lesions on a series of perceptual-motor tasks has implications for understanding the neuropsychological mechanisms underlying skill learning.

OC15. Neuroprotection mediated by neuropeptide Y₂ receptor activation in mouse hippocampal organotypic cultures: cross-talk with BDNF

S. Xapelli², L. Bernardino², A.P. Silva², C. Cavadas^{2,4}, E. Grouzmann⁵, F. R. Poulsen¹, B. Jakobsen¹, J. Zimmer¹ and J. O. Malva^{2,3}

1- Department of Anatomy and Neurobiology, Institute of Medical Biology, University of Southern Denmark, Winslowparken 21, DK-5000 Odense C, Denmark; 2- Center for Neuroscience and Cell Biology of Coimbra, Coimbra, Portugal; 3- Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 4- Laboratory Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 5- Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Division de Pharmacologie et Toxicologie Clinique, Lausanne, Switzerland

In the present work we show evidences for a neuroprotective role of NPY Y₂ receptor activation against excitotoxic insults in organotypic cultures of mouse hippocampal slices. Furthermore, we investigated the involvement of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a possible mediator of the neuroprotective actions of NPY.

Exposure of 2 week old hippocampal slice cultures, derived from 7 day old mice C57BL/6, to 8 μM AMPA for 24 h induced degeneration of CA1 and CA3 pyramidal cells, as quantified by cellular uptake of propidium iodide (PI). Neuroprotection induced by the selective Y₂ receptor agonist (NPY13-36, 300 nM) was significant, with a reduction of PI uptake to 60,72±3.16% in the CA1 pyramidal cell layer and to 46.97±1.92% in the CA3 pyramidal cell layer, as compared to cultures exposed to 8 μM AMPA (100%). Application of a selective NPY Y₂ receptor antagonist (BIIE0246, 1 μM) resulted in the loss of neuroprotection induced by the NPY 13-36, (PI-uptake to 92.04±4.02% and 85.97±5.71% in the CA1 and CA3 pyramidal cell layers, respectively). Cultures exposed to 8 μM AMPA for 24 h displayed an increase in BDNF expression, as measured by ELISA, when compared to control (2157.34±202.02 pg

BDNF/mg protein and 667±85.05 pg BDNF/mg protein, respectively). Interesting, the neuroprotection induced by Y₂ receptor agonist (NPY13-36, 300 nM) occurs in parallel with a decreased in BDNF (1518.24±180.27 pg BDNF/mg protein), while application of NPY Y₂ receptor antagonist (BIIE0246, 1 μM) was accompanied with a robust increase in BDNF (5332.36±443.68 pg BDNF/mg protein). Moreover, cultures exposed to 8 μM AMPA for 24h showed a significant increase in BDNF levels, when compared to the control (323.44±9,36% and 100±12,75%, respectively). On the other side, the NPY levels decreased 24 h after AMPA exposure to 61.62±5.95% when comparing to control (100±11.17%). Taken together these results suggest that activation of NPY Y₂ receptors confer neuroprotection in the mouse hippocampus, as examined in organotypic slice cultures, just as they may contribute to our understanding of the interactions between NPY and BDNF following excitotoxic insults.

Supported by Fundação para a Ciência e Tecnologia, Portugal; SFRH/BD/14163/2003; SFRH/BD/12731/2003, POCTI/NSE/46848/2002, FEDER and the Danish MRC#50000904.



OC16. Age-related changes in the cross-talk between BDNF and adenosine A_{2A} receptors

Maria José Diógenes, Ana Maria Sebastião and Joaquim Alexandre Ribeiro

Instituto de Farmacologia e Neurociências, Faculdade de Medicina, Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa.

Adenosine, through A_{2A} receptor activation, potentiates synaptic actions of BDNF in the hippocampus of young rats (Diógenes et al., 2004). Since the A_{2A} receptor mediated actions are more relevant in older than young rats (Rebola et al., 2003) and since the therapeutic potential for BDNF-based strategies is greater in old subjects, we now evaluated synaptic actions of BDNF, as well as the cross-talk between BDNF and adenosine A_{2A} receptors in the hippocampus of adult rats.

Field-excitatory post-synaptic potentials (fEPSP) were recorded from the CA1 area of hippocampal slices of male Wistar rats. The slices were kept under continuous perfusion (3ml/min) with gassed (95% O₂ / 5% CO₂) Krebs solution (mM: NaCl 124; KCl 3; NaH₂PO₄ 1.25; NaHCO₃ 26; MgSO₄ 1; CaCl₂; glucose 10). Responses were evoked by stimulation (rectangular 0.1 ms pulses, once every 15 s) of the the Schaffer collateral/commissural fibres through a concentric bipolar electrode. fEPSPs were recorded through a microelectrode (4M NaCl, 3-5 MΩ) placed at stratum radiatum. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide-gel electrophoresis (SDS-PAGE) was used to determine the level of the receptor TrkB immunolabeling.

As we previously had observed, BDNF (20-100 ng/ml) when applied alone to hippocampal slices from very young (3 weeks old) rats, did not influence fEPSPs ($n=7$). In contrast, in hippocampal slices taken from young adult (10-15 weeks old) rats, BDNF caused a significant increase in synaptic transmission (% increase in fEPSP slope: $33 \pm 5\%$, $n=8$, $p<0.05$). This effect of BDNF might be mediated by Trk receptors since was prevented by the kinase inhibitor, K252a (200 nM, $n=3$). Tonic activation of A_{2A} receptors by extracellular adenosine is required since BDNF

action was lost when A_{2A} receptors were blocked with the selective antagonist, ZM 241385 (50nM, $n=4$). In hippocampal slices taken from older adult (36-38 weeks) rats BDNF was virtually devoid of action on fEPSPs (% change in fEPSP slope: 6.5 ± 5.3 , $n=5$). This loss of BDNF effect in slices from adult rats might be related to loss of TrkB receptors since the levels of these receptors were significantly lower ($40 \pm 16\%$) in hippocampus from 36-38 weeks old rats than in hippocampus from 3 weeks old rats. The levels of TrkB receptors in hippocampus from 3 weeks old and 10-15 weeks old rats were not significantly different ($p>0.05$).

The results suggest that tonic activation of A_{2A} receptors in young adult (10-15 weeks) rats is enough to trigger a BDNF effect upon synaptic transmission, which contrasts with results obtained in very young (3 weeks) rats where it was necessary to enhance extracellular levels of adenosine to trigger a BDNF effect on synaptic transmission. A decrease of TrkB receptors in older animals might counteract this cross-talk between adenosine and BDNF actions in the hippocampus.

Diógenes M.J., Fernandes C.C., Sebastião A.M. and Ribeiro J.A. (2004) *J Neurosci*, 24:2905.

Rebola N, Sebastião AM, de Mendonça A, Oliveira CR, Ribeiro JA, Cunha RA (2003) *J Neurophysiol* 1295-303.

Work supported by FCT (POCTI/43634/99), MJD supported by FCT (SFRH/BD/12167/2003). BDNF was kindly offered by Regeneron. Quantification of Western blotting was done by MJD using facilities at Centro de Patogenese Molecular, Faculty of Pharmacy, University of Lisboa, which we acknowledge.

OC17. Neuron-Glia Crosstalk upon Dopaminergic Injury - Involvement of IL-1 β in GDNF Upregulation

Ana Saavedra¹, Graça Baltazar², Caetana M. Carvalho^{1,3} and Emília P. Duarte^{1,3}

1- Center for Neuroscience and Cell Biology, Univ. of Coimbra, Portugal; 2- Dep. of Health Sciences, Univ. of Beira Interior, Portugal; 3- Dep. of Zoology, Univ. of Coimbra, Portugal.

We have previously shown that selective injury to dopaminergic neurons in *substantia nigra* postnatal cell cultures exposed to H₂O₂, mimicking increased oxidative stress, or L-DOPA, the main symptomatic treatment for Parkinson's disease, increased GDNF mRNA and protein levels. GDNF upregulation was observed in neuron-glia cultures but not in astrocyte cultures. Since conditioned media from injured co-cultures increased GDNF expression in astrocyte cultures, we proposed that diffusible modulators, likely released by damaged neurons, signal astrocytes to increase GDNF expression. In this work, we investigated the nature of these intercellular messengers involved in the neuron-glia crosstalk upon dopaminergic injury. We found that the levels of IL-1 β were significantly increased in the media of *substantia nigra* cultures treated with H₂O₂ or L-DOPA, whereas they were

undetectable in control cultures and in astrocyte cultures exposed to H₂O₂ or L-DOPA. The time-course of IL-1 β accumulation in the culture media was compatible with the increases in GDNF mRNA levels assessed by real-time PCR. Moreover, addition of IL-1 β (100 ng/ml) induced GDNF upregulation in astrocyte cultures, as determined by western blot. Furthermore, the IL-1 receptor antagonist (10 or 100 ng/ml) prevented GDNF upregulation in cell cultures incubated with H₂O₂ or L-DOPA. Taken together, the data suggest the involvement of IL-1 β in GDNF upregulation after dopaminergic injury, and point out to a neuroprotective role of IL-1 β in addition to the more often recognised inflammatory role.

Supported by FCT, Portugal: SFRH/BD/5337/2001



OC18. BDNF protects axons and dendrites from glutamate excitotoxicity in cultured hippocampal neurons

Carlos V. Melo, Ramiro D. Almeida, Mário G. Armelão, Dennis Herrmann and Carlos B. Duarte
Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protects hippocampal neurons from glutamate excitotoxicity. Under normal conditions, BDNF appears to strengthen excitatory glutamatergic synapses and weaken inhibitory GABAergic synapses. Whether this neurotrophin also has a differential neuroprotective effect is not known. In this work we studied the protective effect of BDNF on glutamatergic and GABAergic markers in cultured hippocampal neurons. Stimulation with glutamate, under conditions where cell death occurs by apoptosis, caused a time-dependent decrease in the protein levels of the vesicular glutamate transporters, VGLUT1 and VGLUT2, although with different kinetics. The protein levels of Glutamic Acid Decarboxylase isoforms GAD-65 and GAD-67, the enzymes responsible for GABA production from glutamate, were also decreased. Pre-incubation of the cells with Z-VAD-FMK, a broad range caspase inhibitor, partly prevented glutamate induced loss of VGLUTs and GADs, indicating that this effect occurs at the level or downstream of caspase activation. BDNF protected hippocampal neurons from glutamate-induced nuclear condensation in glutamatergic and GABAergic neurons. However, pre-incubation with BDNF only reverted, to some extent, the loss

of VGLUT1 and VGLUT2, but not GAD-65/67, suggesting that it is able to selectively preserve the function of glutamatergic neurons. This was further confirmed by immunocytochemistry, where we found that the neurotrophin protected those neurons from the loss of both the axon marker protein, neurofilament H, and the dendritic marker protein, MAP-2. Moreover, BDNF also prevented the decrease in the protein levels of TRPC3 and TRPC6, transient calcium channels essential for the refilling of calcium stores and guidance of nerve growth cones by BDNF. PI3-K inhibitors blocked the protective action of BDNF on the neuronal markers tested whereas MEK inhibitors did not alter the preservation of these proteins by BDNF. Taken together, these results demonstrate that BDNF protects the integrity of axons and dendrites and suggest that the function of glutamatergic neurons is also preserved. Moreover, it may indicate that the role of BDNF in the development of neurites is related to its neuroprotective actions by the PI3-K/AKT pathway and *de novo* protein synthesis.

Supported by FCT, FEDER and Bissaya Barreto Foundation

OC19. Gene therapy for pain control by manipulation of supraspinal areas: what did we learn from studies with replication defective forms of HSV-1?

I. Martins^{1,2}; M. Pinto^{1,2}; S.P. Wilson³; D. Lima¹; I. Tavares²

1- Laboratory of Molecular Cell Biology; 2- Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Oporto and IBMC, Porto, Portugal; 3- Department of Pharmacology, Physiology and Neuroscience, University of South Carolina School of Medicine, Columbia, SC, USA.

Gene therapy with replication-defective forms of Herpes Simplex Virus, type 1 (HSV-1) has been used in gene therapy for nervous system diseases. In pain control field, several studies reported the benefits of peripheral applications of HSV-1 but equivalent studies were not extended to the supraspinal endogenous pain modulatory system. Since this system contains areas that strongly inhibit pain transmission at the spinal cord along with a few centers that exert pro-nociceptive effects, we reasoned that activation of antinociceptive centers combined with blockade of pronociceptive areas using gene therapy with HSV-1 as a tool may be a valuable strategy for pain relief. Before attempting this strategy, we studied the migration dynamics of HSV-1 containing the reporter gene *lacZ*, under control of the cytomegalovirus promoter, from the caudal ventrolateral medulla (VLM) and the dorsal reticular nucleus (DRt), respectively, antinociceptive and pronociceptive areas.

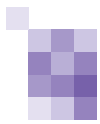
Male Wistar rats were stereotaxically injected in the VLM or DRt with a viral suspension (2×10^6 PFUs) of HSV-1. After 2, 4, 7, 10 or 14 days, the animals were perfused and brain sections were immunoreacted for beta-galactosidase (β -gal), the product of *lacZ* expression. To characterize neurochemically the transduced neurons in the brain, double-immunodetection of β -gal and tyrosine hydroxylase (TH) or met-enkephalin (m-ENK) was

performed, the later immunocytochemical procedure using animals that received an intraventricular colchicine injection.

Neurons expressing β -gal were numerous in some of the VLM and DRt brain afferent sources, which included pain modulatory regions. After double immunodetection of β -gal and TH, numerous transduced noradrenergic neurons from pain control areas were found to project to the DRt. The study of β -gal and m-ENK showed that transduced opioidergic neurons projecting to the DRt occurred mainly at deep cerebellar nuclei.

The present data show transgene expression upon HSV-1 injection into medullary pain centres, more widespread than expected from previous studies with that vector. Although this could represent a powerful amplification of the synaptic delivery of the transgene product, some of the putatively disadvantages of this widespread transfection may be overcome by directing transgene expression to transduced neurons of pain control areas. In the case of DRt manipulation, the use of TH-promoters in the viral construct may be a suitable strategy to restrict transduction to noradrenergic pathways while the effects of using opioid promoters should be evaluated as to collateral effects of transfecting motor control cerebellar centers.

Supported by FCT and FEDER grant POCTI/NSE/38952/2001.



OC20. GluR2 Upregulation: Protection Against High Glucose-Induced Toxicity in Retinal Neural Cells?

Ana Raquel Santiago^{1,2}, Susana Rosa¹, Armando Cristóvão^{1,3}, Paulo Santos^{1,3}, Alistair Barber⁴ and Francisco Ambrósio^{1,2}

1- Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra; 2- Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 3- Department of Zoology, University of Coimbra; 4- Department of Ophthalmology, The Penn State Retina Research Group, Penn State College of Medicine, Hershey, PA 17033, USA.

Diabetic retinopathy (DR) is usually considered a vascular disease, but several evidences indicate that retinal neurons undergo apoptosis in the early stages of DR, and that glutamate may play an important role in retinal neurodegeneration. Using an *in vitro* model, we investigated whether high glucose causes neurodegeneration in retinal cells. In addition, the effect of high glucose on Ca²⁺-permeable AMPA receptors and on [Ca²⁺]_i changes was also studied.

Rat retinal cells, cultured in MEM with 10% FCS, were exposed to 30 mM glucose or to 25 mM mannitol (osmotic control) for 7 days.

In high glucose-treated cells, there was a significant decrease in cell viability compared to the control, as assessed by the MTT assay. Nuclei morphology was visualized by fluorescence microscopy using Hoechst 33342, and in glucose-treated cells there was a significant increase in the number of cells with condensed nuclei. The number of TUNEL-positive cells, indicative of apoptosis, also increased in glucose-treated cells. Treatment of retinal cells with high glucose decreased the number of cells with Ca²⁺-permeable AMPA receptors, identified with the cobalt staining technique. This observation was due to the upregulation of GluR2 subunit, as observed by western blot analysis and immunocytochemistry. The [Ca²⁺]_i changes evoked by KCl or kainate were followed by Ca²⁺ imaging after loading cells with Fluo-4. In glucose-treated cells, changes in [Ca²⁺]_i were

greater than in control, and recovery to baseline was delayed. Using conditions where [Ca²⁺]_i changes are essentially due to Ca²⁺ entry through AMPA receptors kainate-evoked [Ca²⁺]_i changes were significantly decreased in glucose-treated cells as compared to control, indicating that AMPA receptors are less permeable to Ca²⁺. In all experiments, mannitol did not cause significant changes.

The results indicate that high glucose causes neurodegeneration in retinal cells, probably due to Ca²⁺ deregulation. GluR2 upregulation may function as a protective mechanism against Ca²⁺ overload.

Support: FCT, Portugal (POCTI/CBO/38545/01) and FEDER.

OC21. The visual world is not perceptually symmetric: consequences of photoreceptor and ganglion cell anisotropic distributions in the retina

M. Castelo-Branco^{1,2,3}, MF Silva¹, S Maia-Lopes¹, M Guerreiro¹, P Faria¹

1- Centro de Oftalmologia, IBILI; 2- AIBILI-Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem; 3- Instituto de Biofísica e Biomatemática, IBILI. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra

Introduction: Cone density is higher in nasal regions than in temporal regions of the human retina. There is also a ganglion cell density bias favoring the nasal retina which in peripheral regions has 300% more retinal ganglion cells. The functional consequences of such biases are however poorly explored. We have studied retinal (nasal/temporal) and cortical (left/right) perceptual patterns of asymmetry under stimulus conditions that allow to study show different patterns of asymmetry for the magnocellular/parvocellular ganglion cell systems and rod/cone pathways.

Methods: Visual tasks were based on contrast sensitivity measurements. Normal participants were selected in two age groups: children (n= 97 eyes) and adults (n=99; n=48; n= 81; n=30 and n=15 for different test configurations spanning at least 17 visual locations). Magnocellular-biased test stimuli were sinusoidal gratings of 0.25 cpd, vertically oriented and undergoing 25 Hz counterphase flicker. Contrast sensitivity tasks with a significant parvocellular contribution used stimuli at 3.5 cpd and 0 Hz temporal frequency. In this case, both photopic (high light level, mean background luminance, 51 cd/m²) and mesopic (low

light level, 0,8 cd/m²) conditions were tested.

Results: A prominent pattern of anisotropy was found when test conditions favored the contribution of the parvocellular system. In this case a significant nasal field disadvantage was found both under photopic and mesopic conditions. A significant cortical hemifield effect (the left field being significantly better than the right visual field) was also found. A more subtle but very significant perceptual disadvantage of the superotemporal visual field was found when performance was assessed in a way that probes the magnocellular pathway.

Conclusions: The nasotemporal pattern of asymmetry obtained with the more parvo-biased stimulus is consistent with the known retinal anisotropies of photoreceptor and ganglion cell distribution. The surprising left/right asymmetry observed for this task suggest an additional cortical origin for anisotropies in contrast sensitivity. The pattern of magnocellular disadvantage cannot simply be explained in terms of cell density differences and is probably related to nasotemporal size differences of dendritic arborizations at the retinal ganglion cell level.



OC22. Physical interaction between P2X and nicotinic receptors

T. Almeida¹, F Ciruela², C Solsona³ & R.A. Cunha¹

1- CNC, Univ. Coimbra, Coimbra, Portugal; 2- Lab. Receptors, Univ. Barcelona, Barcelona, Spain; 3- Lab. Cell. Mol. Neurobiology, Univ. Barcelona, Spain

Acetylcholine (ACh) and ATP are two fast neurotransmitters that are co-released from cholinergic nerve terminals. The fast actions of ACh are mediated by nicotinic receptors, which have been implicated in various physiological and pathological conditions. The fast actions of ATP are mediated by P2X receptors, which are fast ligand-gated ion channels like the nicotinic receptors. The co-release of ATP and ACh, the co-localisation of nicotinic and P2X receptor mRNAs and of their functional responses raises the hypothesis that there is a need for the co-activation of both receptor types to induce a robust physiological response. The aim of the present study was to investigate if the co-expression of neuronal nicotinic and P2X channels might allow showing that these channels interact functionally as suggested from the previous studies as well as by others in different preparations.

The co-activation of P2X₂ and $\alpha\beta_3$ receptors, expressed in *Xenopus* oocytes, elicit currents significantly smaller than the predicted sum of the individual current. In contrast, the co-activation of P2X₂ and $\alpha\beta_2$ receptors elicited a total current similar to the predicted sum of the individual current. Furthermore, this receptor-mediated cross-talk between P2X₂ and $\alpha\beta_2$ receptors is calcium and voltage independent. The results indicate that there is a very fast inhibitory interaction between P2X₂ and $\alpha\beta_2$ receptors expressed in *Xenopus* oocytes. These interactions occur as fast as the activation of P2X₂ and $\alpha\beta_2$ receptors, supporting the hypothesis that these receptors are located very close to each other in the membrane, or may also depend on the specific subunit composition of these

receptors. To define if P2X₂ and $\alpha\beta_2$ receptors can physically interact, an alternative approach was to perform experiments using HEK-293 cells transiently transfected with $\alpha\beta_2$ /P2X₂ or $\alpha\beta_3$ /P2X₂ receptors for analysis by co-immunoprecipitation and by immunofluorescence experiments. The ionotropic $\alpha\beta_2$ and P2X₂ receptors show a high degree of co-localization and both co-immunoprecipitate, suggesting that $\alpha\beta_2$ and P2X₂ interact physically. Interesting, the data obtained with native rat hippocampal membranes also show an interaction between P2 and the nicotinic acetylcholine receptors, not only between the α_3 subunit and P2X₂ receptors but also with the β_2 subunit and the P2X₂ receptor, again supporting a selective physical interaction between P2X₂ and $\alpha\beta_2$ receptors, but not $\alpha\beta_3$ receptors in a native brain preparation. The results obtained with confocal laser microscopy experiments, using permeabilized co-transfected HEK-293 cells, showed that $\alpha\beta_2$ and P2X₂ receptors can be co-localized in some membrane domains. This co-localization is a pre-requisite for the formation of $\alpha\beta_2$ /P2X₂ heteromeric complexes at the membrane level. The results obtained in the co-immunoprecipitation experiments from membrane preparations of co-transfected HEK-293 cells, suggest that $\alpha\beta_2$ and P2X₂ receptors can also form heteromeric complexes. It remains to be resolved whether $\alpha\beta_2$ and P2X₂ receptors are physically associated by means of direct protein-protein interactions (heterodimers) or they are linked by additional cytosolic proteins.

OC23. Muscarinic M₁-induced PKC activation suppresses pre-synaptic A_{2A} adenosine excitation by inhibiting adenylate cyclase and by competing to Ca²⁺ influx via Ca_v1 (L-type) channels at the rat neuromuscular junction

Laura Oliveira & Paulo Correia-de-Sá

Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Portugal.

At the rat motor nerve terminals activation of presynaptic muscarinic M₁ receptors negatively modulates the activity of facilitatory adenosine A_{2A} receptors (Oliveira *et al.*, 2002, *Eur. J. Neurosci.*, **15**, 1728-36). Typical effects evoked by muscarinic M₁ receptors are induced by phospholipase C activation leading to intracellular generation inositol-1,4,5-triphosphate and diacylglycerol (DAG) stimulating protein kinase C (PKC) (Caulfield & Birdsall, 1998, *Pharmacol. Rev.*, **50**, 279-90). Motoneuronal facilitatory A_{2A} receptors favour additional Ca²⁺ influx via Ca_v1 (L-type) channels by coupling to the adenylate cyclase/cyclic AMP system (Correia-de-Sá & Ribeiro, 1994, *NSAP*, **350**, 514-522; Correia-de-Sá *et al.*, 2000, *J. Neurochem.*, **74**, 2462-2469). It, therefore, seemed of interest to investigate if M₁-induced suppression of adenosine A_{2A} receptors function was due to uncoupling of the adenylate cyclase pathway and/or to competition for Ca²⁺ recruitment through Ca_v1 (L-type) channels.

The experiments were performed at 37°C on rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations loaded with [³H]-choline (2.5 μ Ci/mL). The preparations were superfused with Tyrode's solution and were continuously gassed with 95% O₂ + 5% CO₂. The phrenic nerve was electrically (5 Hz, 750 pulses, 0.04 ms) stimulated twice, at the 12th (S₁) and 39th (S₂) min after the end of the washout period. Test drugs were added 15 min before S₂. Their effects on transmitter release were expressed by the ratios S₂/S₁.

Pretreatment with McN-A-343 (3 μ M), a muscarinic M₁ receptor agonist, abolished the facilitatory effect of the adenosine A_{2A} agonist, CGS21680C (2 nM, +24 \pm 8%, n=4), on evoked [³H]-ACh release. Crosstalk between the two receptors may involve PKC activation, since suppression of A_{2A} receptors activity by McN-A-343 (3 μ M) was mimicked by the PKC activator, phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA, 10 μ M). CGS21680C-facilitation

recovered when McN-A-343 (3 μ M) was applied with the selective PKC inhibitor, chelerythrine (CHL, 5 μ M), but not when the M₁ agonist was tested in the presence of LiCl (10 mM, an inhibitor phosphoinositide turnover). In addition, both McN-A-343 (3 μ M) and PMA (10 mM) blunted facilitation of [³H]-ACh release caused by the adenylate cyclase activator, forskolin (FSK, 3 mM), and by the type IV phosphodiesterase inhibitor, rolipram (ROL, 300 mM). In contrast to that occurring with FSK (3 mM) and ROL (300 mM), the inhibitory effect of the cyclic AMP antagonist, Rp-cAMPS (10 mM, -38 \pm 7%, n=4), was not significantly modified by McN-A-343 (3 μ M). However, Rp-cAMPS (10 mM), in a concentration that prevented CGS21680C (2 nM)-facilitation, attenuated facilitation by McN-A-343 (3 μ M, +51 \pm 8%, n=7) and by PMA (10 mM, +27 \pm 9%, n=4). In contrast, CHL (5 μ M), in a concentration that abolished the facilitatory effect of PMA (10 mM), did not change release-facilitation caused by the stable cyclic AMP analogue, 8-Br-cAMP (1 μ M, +32 \pm 9%, n=5). Interestingly, recruitment of Ca²⁺ through nifedipine-sensitive Cav1 (L-type) channels was revealed upon activating M₁ and A_{2A} receptors respectively with McN-A-343 (3 μ M) and CGS21680C (2 nM), but their effect was not surmountable.

Data indicate that muscarinic M₁-induced PKC activation suppresses pre-synaptic A_{2A} adenosine facilitation of evoked [³H]-ACh release by inhibiting adenylate cyclase. In addition, downstream interplay between the signalling pathways operated by facilitatory muscarinic M₁ and adenosine A_{2A} receptors may occur at the PKA level. The results suggest that stimulation of PKA secondary to M₁-induced PKC activity is also required to increase Ca²⁺ entry via Ca_v1 (L-type) channels.

This work was supported by FCT (FEDER Funding).

P1. Comparative study of isolated and *in-situ* mitochondria from *Hdh* knock-in (CAG 150) Huntington's disease mice

IMA Oliveira^{1,2,3}, M Jekabsons³, S Chen³, R Riley³, A Lin³, LM Ellerby³, AC Rego² and DG Nicholls³

1- Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy University of Porto, Portugal; 2- Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal; 3- Buck Institute for Age Research, Novato, California, USA.

Huntington's disease (HD), caused by mutant huntingtin (htt), is the most common inherited neurodegenerative disorder. There is currently no cure or effective treatment for this highly debilitating disorder that primarily targets the striatum. The development of animal models that accurately recapitulate HD pathology is essential for the development and testing of effective treatments. Several mouse models have been developed by different techniques many of which involve the random insertion of truncated or full-length forms of htt cDNA in the mouse genome. Studies conducted in mitochondria isolated from such models suggest organelle dysfunction. However, inappropriate expression of any HD transgene may lead to toxicity by mechanisms not representative of HD. In the present study, we assessed mitochondrial function using knock-in mice, which are considered the best genetic models as they differ from wild-type exclusively in the number of CAG repeats in the gene encoding htt. To further minimize genetic variability comparisons were made with wild-type littermates. No differences in maximal respiration and Ca²⁺ loading capacity were found between isolated forebrain mitochondria obtained from adult wild-type and homozygous or heterozygous *Hdh* knock-in mice. However, a decreased maximal respiratory capacity was detected in *in situ* mitochondria from *Hdh* knock-in striatal neurons. Furthermore, homozygous *Hdh* knock-in striatal neurons presented a marked impairment of recovery from NMDA challenge in pyruvate-based media. These results suggest mitochondrial dysfunction in *Hdh* knock-in mice. The fact that this was not detected in isolated forebrain mitochondria may be explained by the mixed neuronal population of the forebrain that masks the selective striatal pathology of HD. Additionally, isolated mitochondria are no longer in contact with the components of an intact neuron, namely soluble cytoplasmic htt, thus reinforcing the importance of measurements performed in *in-situ* mitochondria.

Acknowledgements: This work was supported by a grant from the HighQ Foundation and the Calouste Gulbenkian Foundation.

P2. Ataxin-3, the expanded protein in Machado-Joseph disease, has nucleocytoplasmic shuttling activity

L Cortes¹, P Maciel², S Macedo-Ribeiro¹, AL Carvalho^{1,3}

1- CNC, Coimbra; 2- Health Sciences School, Univ. of Minho; 3- Dep. of Zoology, Univ. of Coimbra.

Spinocerebellar ataxia type-3, also known as Machado-Joseph Disease (MJD), is one of many inherited neurodegenerative disorders caused by polyglutamine-encoding CAG repeat expansions in otherwise unrelated disease genes. Disease protein misfolding and aggregation, often within the nucleus of

affected neurons, characterize polyglutamine disorders.

Several evidences have implicated the nucleus as the primary site of pathogenesis for MJD. However, the molecular determinants for the nucleocytoplasmic transport of human ataxin-3 (Atx3), the protein which is mutated in patients with MJD, are not characterized. The purpose of this study is to identify the signal sequences of Atx3 involved in the nuclear shuttling activity of the protein. We performed yeast nuclear import assays and found that normal and expanded Atx3 are actively imported into the nucleus, by means of a nuclear localizing sequence. On the other hand, when active nuclear export was inhibited using leptomycin B, a specific inhibitor of the export receptor CRM1, both endogenous Atx3 and transfected GFP-Atx3 accumulated inside the cell nucleus of Cos-7 cells, whereas both proteins are normally predominantly present in the cytoplasm. Our data clearly indicate that Atx3 is actively imported to and exported from the cell nucleus.

Since pathological Atx3 aggregates in the nucleus of affected neurons of MJD, and the export of expanded Atx3 is less efficient than the export of normal Atx3, we speculate that defects in the nucleocytoplasmic shuttling activity of the protein may be involved in the nuclear accumulation and aggregation of expanded Atx3.

Supported by FCT.

P3. Cells expressing expanded ataxin-3 are more susceptible to mitochondrial inhibition

Mário N. Laço¹, Patrícia Maciel², Catarina R. Oliveira¹, Henry L. Paulson³ and A. Cristina Rego¹

1- Institute of Biochemistry and Center for Neuroscience and Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 2- Life and Health Sciences Research Institute, Health Sciences School, University of Minho, Braga, Portugal; 3- Department of Neurology, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, USA.

Machado-Joseph disease (MJD), or Spinocerebellar ataxia type 3, is an inherited dominant autosomal neurodegenerative disease and also the most common of all inherited ataxias. MJD is characterized by a selective neurodegeneration in subcortical brain regions, namely the pontine nuclei, the dentate nucleus, the subthalamic nucleus, the substantia nigra, the locus coeruleus and the spinal cord. The origin of this brain disorder is an expansion in the number of CAG repeats in the coding region of MJD1 gene, which codes for a 42 kDa protein – ataxin-3. The symptoms arise when the number of CAG repeats exceeds 52. This higher number of CAGs is translated as an expanded polyglutamine (polyQ) domain in the C-terminal of ataxin-3. The presence of the polyQ domain in ataxin-3 seems to disrupt the structure of the protein and to promote protein aggregation and the formation of intracellular inclusions. Previously we observed that HEK293 cells transiently expressing expanded ataxin-3 were more susceptible to 3-nitropropionic acid (3-NP), an irreversible mitochondrial complex II inhibitor. In this study we analyzed the cytotoxicity of expanded ataxin-3, by using PC6-3 cell lines (dopaminergic PC12 cells sub-clone) expressing normal (28 polyQ) or expanded (108 polyQ) human ataxin-3 in a stable and tetracycline-regulated manner. Low concentrations of doxycycline (0.1 µg/ml) were sufficient to induce ataxin-3 expression. To assess the role of mitochondria in the cytotoxicity of the expanded ataxin-3, PC6-3 expressing normal and mutant ataxin-3 were incubated with

increasing concentrations of 3-NP. The membrane integrity was evaluated by lactate dehydrogenase assay. PC6-3 cells expressing expanded ataxin-3 were apparently more prone to 3-NP, specially for higher concentrations (10 mM). Expression of mutant ataxin-3 alone also produced some loss of membrane integrity. These data indicate a higher susceptibility of PC6-3 cells stably expressing mutant ataxin-3.

P4. *c-fos* expression in the spinal cord of monoarthritic rats induced by brief mobilization of the inflamed paw

M. Pinto^{1,2}, D. Lima² & I. Tavares¹

1- Institute of Histology & Embryology; 2- Laboratory of Molecular Cell Biology; Faculty of Medicine of Porto and IBMC, Portugal.

Chronic pain induces plastic changes in neuronal activity in spinal cord and supraspinal regions. We recently detected a rapid Fos induction in brainstem neurons upon brief mobilization of the inflamed joint in monoarthritic animals. Here we evaluate if spinal cord neurons present a similar ability for a rapid *c-fos* induction by studying Fos expression after 4 minutes of noxious or innocuous stimulation of the inflamed paw.

In accordance with international ethical guidelines, male Wistar rats received an intraarticular injection of saline (control animals) or complete Freund's adjuvant (monoarthritic rats-MA). After 14 days, MA animals were perfused without further manipulation or subjected to 4 minutes of bending or pinching the inflamed ankle. These noxious stimulated animals were perfused immediately or 2 hours after the application of stimuli. The numbers of Fos-immunoreactive cells were counted at the dorsal horn of L₄₋₅ spinal segments and compared by the ANOVA test.

Control animals and MA rats without stimulation presented similar numbers of Fos positive neurons. According to the applied stimulus, a differential activation of *c-fos* in laminae I, II, III and IV-V was detected. Pinching an inflamed paw induced a 3-4 folds increase in the numbers of Fos-positive neurons in all laminae in relation to normal animals perfused 2h after stimulation. In MA animals subjected to innocuous stimulation and perfused immediately an increase in Fos expression was detected in laminae I, II and IV-V while in MA animals perfused 2h after the onset of the stimulus the increase occurred only in laminae I and IV-V.

An adequate time after the onset of noxious cutaneous stimulation is necessary for an increased noxious-evoked Fos expression in the spinal cord of MA animals. By contrast, innocuous articular stimulation appears to induce a rapid increase of *c-fos*. These data suggest that, during chronic pain, the pain control system undergoes several adaptative mechanisms in order to process different types of noxious stimulus.

Supported by FCT project POCTI/NSE/38952/2001.

P5. DOR mRNA expression is decreased in the reticular thalamic nucleus during monoarthritis

Carvalho R., Ferreira-Gomes J., Reguenga C., Neto F.L. and Castro-Lopes J.M.

Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto and IBMC, University of Porto, Portugal.

Opioid receptors have been implicated in several physiological functions including pain regulation. It is known that chronic inflammatory pain induces a plastic reaction in the central

nervous system (CNS) that includes alterations of mRNA expression of neurotransmitter receptors in thalamic neurons. Delta opioid receptor (DOR) has been cloned and its mRNA expression has been studied in the rat CNS. However there are no studies that describe the mRNA expression of this opioid receptor in the thalamus during a chronic inflammatory pain state, such as the one induced by experimental monoarthritis (MA).

Coronal sections of brains from control, 2, 4, 7 and 14 days MA rats (n=6/group) were hybridized with ³⁵S-labeled cRNA probes to the DOR. Grain densities were determined bilaterally in the ventrobasal complex (VB), posterior (Po), centromedial / centrolateral (CM/CL) and reticular (Rt) nuclei, averaged and the DOR mRNA was expressed as times fold of background density values.

In control animals, mean values of mRNA expression were 1.73 ± 0.07 in the VB, 1.82 ± 0.09 in the Po, 1.88 ± 0.10 in the CM/CL and 2.02 ± 0.07 in the Rt. No differences in the mRNA expression were observed between the ipsilateral and the contralateral sides.

The expression of the DOR mRNA was significantly decreased (22%) at 7 days in the Rt contralateral to the affected joint when compared with the control. This diminished mRNA expression was maintained at 14 days of MA. No significant alterations were observed on the Rt ipsilateral or in the other regions analyzed.

The results show that DOR is probably involved in the plastic alterations that occur in the thalamus in response to chronic inflammatory pain at the level of Rt.

Supported by POCTI/1999/NSE/32375

P6. Differential expression of GABA_{B2} receptor subunit mRNA in thalamic nuclei during monoarthritis

J. Ferreira-Gomes, F.L. Neto and J.M. Castro-Lopes

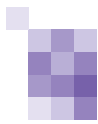
Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto and IBMC, University of Porto, Portugal.

Chronic inflammatory pain, as that caused by experimental monoarthritis (MA), induces modifications in the metabolic activity and electrophysiological responses of thalamic neurons. These changes are part of the plastic reaction that takes place in response to chronic pain. Previous studies in MA animals have shown changes in the thalamus of the mRNA expression of the splice variant b of the subunit 1 of the GABA_B receptor, as well as of several metabotropic glutamate receptors subtypes. In the present study we evaluated whether the expression of GABA_{B2} subunit mRNA is also regulated in the thalamus as part of the response to chronically enhanced noxious input arising from MA.

In situ hybridization with specific ³⁵S-labelled oligonucleotide probes was performed in coronal sections of brains from control, 2, 4, 7 and 14 days MA rats (n=6/group). The region-specific distribution of GABA_{B2} receptor mRNA was determined bilaterally in four thalamic regions, the ventrobasal complex (VB), posterior (Po), centromedial/centrolateral (CM/CL) and reticular (Rt) nuclei. Grain densities were determined in the regions of interest, averaged and the amount of GABA_{B2} receptor mRNA was expressed as times fold of background density values.

In control animals, no differences were observed ipsilaterally versus contralaterally. Mean values of mRNA expression were 2.0 ± 0.2 in the VB, 2.2 ± 0.2 in the Po and 1.9 ± 0.2 in the CM/CL. The Rt showed no expression in controls (< 1.5 times the background levels).

A significant decrease of 42% at 2 days and of 27% at 4 days of MA was observed in the VB contralateral to the affected joint when compared with controls, returning to basal levels at 7 days



of MA. In the Po there was also a significant decrease of 38% at 2 days of MA, but in the ipsilateral side. No significant changes were observed in CM/CL or in the Rt.

The results suggest that GABAB2 receptor might contribute to the functional changes that occur in the thalamus during inflammatory chronic pain at the level of the VB and Po nuclei.

Supported by POCTI/1999/NSE/32375, FCT, Portugal

P7. A cellular model for the study of TTR fibrillogenesis and for the screening of anti-amyloidogenic drugs

I Cardoso¹ and MJ Saraiva^{1,2}

1- Neurobiologia Molecular, IBMC, Porto; 2- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) is an autosomal dominant disorder characterized by the extracellular deposition of fibrillar amyloid protein - Transthyretin (TTR) - with special involvement of the peripheral nerve. A large number of TTR variants are associated with this disease and the process of disease involves the generation of several intermediate toxic species which culminates with the formation of amyloid fibrils.

We generated an *in vitro* cellular system for TTR intermediate / aggregate formation and for screening inhibitors of amyloid formation in cell culture. Constructs carrying the TTR WT, Val30Met or Leu55Pro cDNA were transfected into a rat Schwannoma cell line (RN22) and studied for the ability to form aggregates by a dot blot filter assay followed by immunodetection. The results showed that TTR Leu55Pro forms aggregates after 24 hours whereas no aggregation was detected for TTR WT and Val30Met up to 72 hours. The formation of aggregates by TTR Leu55Pro was not lysosome dependent and seemed to occur extracellularly. Moreover, TTR Val30Met and Leu55Pro conditioned media reacted with Mab15, a monoclonal antibody recognizing specifically TTR amyloidogenic structures. Using these two approaches, we tested the effect of different drugs, namely benzofurans and two anti-inflammatory compounds, diflunisal and its derivative iododiflunisal; these drugs were previously identified as TTR stabilizers and/or fibril inhibitors *in vitro* using recombinant purified protein. We observed the ability of the benzofuran and iododiflunisal to abolish Mab15 reactivity in the media of TTR Val30Met cells, whereas diflunisal presented a markedly decreased activity. Furthermore, iododiflunisal was also very effective at preventing the formation of TTR aggregates in the media of TTR Leu55Pro cells, as assessed by the dot blot filter assay. Our results prompt this cellular model as a potential tool in the study of conformational changes occurring very early and prior to TTR dissociation and aggregation and in the study of potential drugs in the treatment of FAP and other amyloidoses.

P8. Controlling amyloid β -peptide-induced apoptosis of PC12 cells through inhibition of the JNK pathway

RM Ramalho, JD Amaral, PM Borralho, RE Castro, S Solá, CMP Rodrigues

Centro de Patogénese Molecular, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal.

Mitogen-activated protein kinase signaling pathways relay, amplify and integrate signals from a diverse range of extracellular stimuli. In mammalian systems, these responses

include, among others, inflammation and apoptosis. The involvement of c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK) and the activation of its target, c-Jun, have been suggested after amyloid β (A β) peptide treatment *in vitro* and in brains of patients with Alzheimer's disease (AD). In addition, in previous studies we have shown that tauroursodeoxycholic acid (TUDCA), an endogenous bile acid, modulates A β -induced cell death by both inhibiting the mitochondrial pathway of apoptosis and enhancing survival signaling. The aims of this study were to examine the role of the JNK pathway in the induction of apoptosis by Ab and investigate novel molecular targets for TUDCA. PC12 neuronal cells underwent apoptosis after incubation with the active fragment A β (25-35) ($p < 0.01$), whereas TUDCA prevented apoptosis by almost 60% ($p < 0.05$). In addition, proteins of the JNK pathway were upregulated within 1 h of Ab treatment. At 24 h, JNK and its substrate c-Jun were almost 2-fold increased ($p < 0.05$). Notably, TUDCA restored control levels of JNK ($p < 0.01$) and c-Jun ($p < 0.05$). To determine the role of JNK and c-Jun in A β -induced cell death of PC12 cells, we used dominant-negative constructs of both proteins and measured apoptosis. At 24 h after transfection, the inhibition of A β -induced JNK signaling resulted in approximately 80% decrease in apoptosis. In conclusion, these results demonstrate that Ab-induced apoptosis of PC12 cells involves activation of the JNK pathway, which in turn appears to be modulated by TUDCA, thus underscoring its potential therapeutic use.

Supported by POCTI/BCI/44929/2002 from FCT, Portugal

P9. Altered calcium homeostasis and cell death caused by specific NMDA receptor subtypes in cells exposed to β -amyloid₁₋₄₀

A. Domingues^{1,2}, E. F. da Cruz e Silva², C. R. Oliveira¹, A. C. Rego¹

1- Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine and Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 2- Department of Biology and Center for Cell Biology, University of Aveiro, Aveiro, Portugal.

Excitotoxicity has been implicated in a variety of neuropathological disorders such as Huntington's or Alzheimer's (AD) disease. AD is a progressive neurologic disease that results in the irreversible loss of neurons, associated with the accumulation of β -amyloid peptide (A β) in extracellular plaques. Neurotoxicity induced by A β has been documented to involve glutamate toxicity, resulting from the overactivation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and the consequent elevation of intracellular calcium levels. In addition, specific antagonism of the NMDA receptor was shown to be neuroprotective. Nevertheless, few studies have taken into account the structural heterogeneity of the NMDA receptors, frequently composed of NR1 and NR2A-D subunits. In the present study we have examined the contribution of NMDA receptor subtypes in A β toxicity. We used transiently transfected HEK293 cells expressing NR1/NR2A and NR1/NR2B subtypes and analysed the cytotoxicity induced by A β ₁₋₄₀. NR1/NR2A expressing cells showed a slightly higher vulnerability to A β ₁₋₄₀-induced toxicity than NR1/NR2B expressing cells, as shown by the MTT reduction assay. Coherently, analysis of LDH release confirmed that A β ₁₋₄₀ potentiated the toxicity in NR1/NR2A expressing cells, indicating the loss of plasma membrane integrity. Furthermore, A β ₁₋₄₀ induced a decrease in ATP intracellular levels only in cells expressing NR1/NR2A. MK-801, an NMDA receptor open-channel blocker, partially prevented this effect. These differences could not be accounted for the activation of caspases-2, -3, -8 and -9 or calpains, excluding the hypothesis of apoptotic cell death. Taken together these results indicate the occurrence of necrotic cell death often associated with altered calcium homeostasis and



excitotoxicity. Single-cell imaging revealed that upon activation of NR1/NR2A receptor subtype, intracellular calcium levels increased in cells pre-exposed to A β ₁₋₄₀. This effect was not observed in NR1/NR2B expressing cells. The present results suggest that NR1/NR2A-composed NMDA receptors specifically alter calcium homeostasis, thus increasing cell susceptibility in the presence of the A β peptide.

P10. Activation of microglial cells triggered by amyloid-beta and prion peptides

P Garção, CR Oliveira and P Agostinho

Biochemistry Inst.-Faculty of Medicine and Center for Neuroscience and Cell Biology – University of Coimbra, Portugal.

Microglia constitute the resident immunocompetent cells of the Central Nervous System (CNS), playing a vital role in its defence. They monitor their surrounding microenvironment and can be rapidly activated if a disturbance to CNS homeostasis is detected. Activated microglial cells take on a macrophage-like morphology and secrete a diversity of elements that are implicated in neuroprotection or/and neurodegeneration such as pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen and nitrogen species. Alzheimer's disease (AD) and prion diseases are characterized neuropathologically by the existence of extra cellular amyloid plaques, extensive neuronal death and microglia activation. Amyloid deposits in AD are comprised of amyloid-beta (A β) peptides resultant from an abnormal proteolytic cleavage of the amyloid precursor protein. In prion diseases these amyloid deposits are formed by the protease-resistant prion protein (PrP^{Sc}, scrapie isoform), which is a conformational variant of a constitutive cellular prion protein (PrP^C). It has been observed that in these disorders the amyloid deposits are frequently surrounded by clusters of activated microglia and it is thought that A β and PrP peptides can directly induce reactions in microglial cells.

The present work intends to analyse the effects of A β and PrP in microglia in regard to activation state and substances released. Rat brain primary microglial cell cultures were exposed to Ab and PrP synthetic peptides for different time periods in order to evaluate their effects on molecular responses. In cells treated with the synthetic peptides we observed evident signs of activation and detected increases in nitric oxide and reactive oxygen species production. Release of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL 6 was also increased in comparison to control cells. The data confirm that microglia can release potentially harmful substances when confronted with A β and PrP peptides.

This study is supported by GAI S06/02 (Gabinete de Apoio à Investigação da Fac. Medicina da U.C.)

P11. Influence of Cdk5 in the neurotoxicity induced by amyloid-beta and prion peptides

J Lopes, CR Oliveira and P Agostinho

Center for Neuroscience and Cell Biology, Biochemistry Institute, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal.

Alzheimer's Disease (AD) and Prion Related Encephalopathies (PRE) are two lethal neurodegenerative diseases. In both diseases there is formation of amyloid plaques, deregulation of tau protein phosphorylation, as well as severe neuronal death by apoptosis. Cdk5 is a unique member of the cyclin-dependent

kinase (Cdk) family whose activity has been detected mainly in postmitotic neurons and is involved in the apoptotic death of neurons subjected to various insults. Overactivation of Cdk5 conferred its binding to p25, a truncated fragment of p35, contributes to neurodegeneration by altering the phosphorylation state of proteins such as tau, and likely through the induction of cell cycle proteins.

Our present work aims to assess the influence of cdk5 in the neurodegenerative process of AD and PRE. Cultured cortical neurons obtained from brains of 16-day Wistar rat embryos were treated with synthetic peptides A β ₁₋₄₀ (1 μ M) and PrP₁₀₆₋₁₂₆ (25 μ M). In order to analyse the involvement of Cdk5 in the neuronal death induced by these peptides it was used roscovitine. Once the cleavage of p35 into p25 can be mediated by calpains, we evaluated the effect of calpain inhibitor MDL 28170, and the activation of this protease. Alterations in tau protein phosphorylation state induced by A β and PrP were also evaluated in cortical neurons treated with the peptides in the presence/absence of the Cdk5 inhibitor. Preliminary results show that Cdk5 levels are not affected by the peptides, however the activity of this kinase seems to be altered. Data also show that roscovitine prevented the apoptotic neuronal death triggered by A β and PrP peptides.

In conclusion, Cdk5 appears to play an active role in the processes that lead to neurodegeneration in AD and PRE.

This study is supported by FCT project POCTI/36101/NSE/2000.

P12. Effect of Potential Acetylcholinesterases Inhibitors on β -Amyloid Induced Neurotoxicity

JB Melo^{1,2}, P Garção², R Ferreira¹, D Seixas¹, MC Carreiras³, CR Oliveira^{1,2}, P Agostinho^{1,2}

1- Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal; 2- Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal; 3- Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Portugal.

The presence of senile plaques and neurofibrillary tangles, along with extensive neuronal death, characterizes AD pathology. Cholinergic abnormalities, such as loss of presynaptic cholinergic markers in the cerebral cortex are also found in AD brains. Several studies on brains displaying AD lesions have shown changes in the expression and distribution of acetylcholinesterase (AChE), the enzyme responsible for the hydrolysis of the neurotransmitter acetylcholine. Although AChE activity is lost in specific regions of the AD brain, an increase of AChE activity has also been found to colocalize with Ab deposits. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) are currently approved for the symptomatic treatment of AD. These drugs produce some degree of improvement in approximately 30–40% of patients with mild to moderate AD.

The goal of the current study was to investigate the effect of potential acetylcholinesterases inhibitors against A β -neurotoxicity. Using rat cortical cells, we have showed that in the presence of the synthetic peptide A β ₁₋₄₀ cell viability decreased 30% and AChE activity increased 80%. Some of the tested compounds protected cells against AChE activity enhancement induced by A β ₁₋₄₀. These results suggest that it is opportune to perform more studies to clarify if these compounds could be potential agents for the treatment of AD.

P13. Phenolic compounds from *Hypericum perforatum* protect rat hippocampal neurons from amyloid beta (25-35)-induced neurotoxicity

B. Silva B.^{1,2}, P.J. Oliveira P. J.¹, A.C. Rego.¹, A.C.P. Dias² and J.O. Malva¹

¹ – Centro de Neurociências e Biologia Celular de Coimbra, Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra; ² – Laboratório de Bioquímica e Fisiologia Molecular de Plantas, Departamento de Biologia, Universidade do Minho.

We have previously shown that *Hypericum perforatum* extracts (HP) effectively protect neurons from neurodegeneration induced by peptide β -amyloid 25-35 [$A\beta(25-35)$]. This protection could be mainly associated with the antioxidant properties exhibited by the extracts. In order to further characterize the mechanisms underlying the observed neuroprotection, we evaluated the protective effect of pure HP phenolic compounds following exposure of cultured rat hippocampal neurons to $A\beta(25-35)$. Viability was assessed by using the Syto-13 and propidium iodide live/death assay. Three compounds were highly efficient in protecting from $A\beta(25-35)$ -mediated toxicity. Quercetin, kaempferol and biapigenin (10 μ M) significantly reduced $A\beta(25-35)$ -induced toxicity by 55.3 \pm 4.2%, 66.3 \pm 4.5% and 75.0 \pm 1.6%, respectively. These results were further supported by evaluating nuclear morphology using Hoechst 33342 staining. In order to test the involvement of mitochondria in the mechanisms of neuroprotection, we evaluated delayed calcium deregulation (DCD) and loss of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) induced by continuous exposure of hippocampal neurons to 100 μ M NMDA plus 100 μ M KA. Intracellular calcium levels were assessed by using Fura2 and $\Delta\Psi_m$ was monitored by using TMRM+, which is retained by polarized mitochondria. Biapigenin was the most effective compound in delaying the loss of $\Delta\Psi_m$ and the DCD that are considered relevant events leading to cell death. Taken together, the results of the present study strongly indicate that HP extracts are endowed with neuroprotective phenolics and that the mechanisms underlying neuroprotection may involve antioxidant properties, the preservation of mitochondrial function and associated buffering of intracellular free calcium concentration.

Bruno Silva is indebted to Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) for a PhD grant (SFRH/BD/13488/2003)

P14. Insulin protects against amyloid β -peptide toxicity in brain mitochondria of diabetic rats

Paula I. Moreira¹, Maria S. Santos¹, Cristina Sena², Raquel Seíça² and Catarina R. Oliveira^{3*}

Center for Neuroscience and Cell Biology, 1- Department of Zoology, Faculty of Sciences and Technology; 2- Institute of Physiology, Faculty of Medicine; 3- Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

The fact that mitochondria are the major generators and direct targets of reactive oxygen species has led several investigators to foster the idea that oxidative stress and damage in mitochondria are contributory factors to several disorders. Since brain possesses high energetic requirements, any decline in brain mitochondria electron chain could have a severe impact on brain function and particularly on the etiology of neurodegenerative diseases. The present study was aimed to

evaluate the role of insulin in diabetic brain mitochondrial function at basal conditions and when exposed to the amyloid β -peptide. For this purpose we used, as experimental model, brain mitochondria isolated from streptozotocin (STZ)-diabetic rats, diabetic rats treated with insulin and control animals. Several mitochondrial parameters were evaluated: respiratory indexes, oxidative phosphorylation system, ATP, glutathione and CoQ contents, production of H_2O_2 , ATPase activity and the capacity of mitochondria to accumulate Ca^{2+} . Furthermore, the effect of $A\beta_{1-40}$ was also analyzed. We observed that STZ-induced diabetes promoted a significant decrease in mitochondrial CoQ9 content, ATPase activity and a lower capacity of mitochondria to accumulate Ca^{2+} when compared with control and insulin-treated diabetic rats. The presence of 4 μ M $A\beta_{1-40}$ induced a significant decrease in the respiratory control ratio in the three groups of rats. However, this peptide induced an alteration in the oxidative phosphorylation efficiency only in control and diabetic animals without insulin treatment. Furthermore, this peptide exacerbated significantly the production of H_2O_2 in diabetic rats this effect being avoided by insulin treatment. Our data show that although diabetes induces some alterations in brain mitochondrial activity, those alterations do not interfere significantly with mitochondria functional efficiency. Similarly, insulin does not affect basal mitochondria function. However, in the presence of amyloid β -peptide, insulin prevents the decline in oxidative phosphorylation efficiency and avoids an increase in oxidative stress improving and/or preserving the function of neurons under adverse conditions, such as Alzheimer's disease.

Paula I. Moreira is the recipient of a grant SFRH/BD/5320/2001.

P15. Neuronal Damage by Hyperbilirubinemia Involves the Generation of Reactive Oxygen Species, Oxidation of Membrane Components and Disruption of Glutathione Metabolism

MA Brito, AI Rosa, A Fernandes, AS Falcão, RFM Silva, D Brites
Centro de Patogénese Molecular (UBMBE), Faculdade de Farmácia, University of Lisbon, Lisbon, Portugal.

Background / aims: Unconjugated bilirubin (UCB), at physiological concentrations, is referred to provide protection from oxidative injury. However, high levels UCB can cause neurotoxicity, leading to devastating neuronal damage or even death. Oxidative stress has been recently linked to hyperbilirubinemia-induced dysfunction of synaptosomal systems. The present work intends to further establish the relevance of oxidative stress in the pathways of nerve cell damage by UCB in conditions mimicking neonatal hyperbilirubinemia.

Methods: Primary cultures of rat neurons were incubated with purified UCB (0.1 μ M), for 4 h at 37°C. Intracellular concentrations of reactive oxygen species (ROS) were determined by fluorescent microscopy using dihydrorhodamine 123 as a probe; membrane protein and lipid oxidation were measured by slot-blot analysis, and reduced and oxidized glutathione (GSH and GSSG, respectively) were assessed by an enzymatic recycling assay. The quantification of LDH release to the culture medium was used to evaluate cell death (commercial kit).

Results: Our studies showed that 0.1 μ M UCB induces the generation of ROS (76% increase over control values, $P < 0.05$), together with the oxidation of protein and lipid components (16 and 23%, respectively, $P < 0.01$). Furthermore, neurons exposed to UCB showed a decrease in GSH levels (>20%; $P < 0.01$), together



with an equivalent increase in the oxidized form. In these conditions, the extent of cell death by necrosis was lower than 10%.

Conclusions: The results of this study demonstrate that hyperbilirubinemia promotes ROS production, protein oxidation and lipid peroxidation, together with the disruption of the protective role played by glutathione metabolism, thus causing oxidative stress in neuronal cells. Moreover, the tiny loss of cell viability points to oxidative injury as an early and relevant event in the pathways of neuronal damage by UCB.

Supported by FCT-POCTI/39906/FCB/2001.

P16. VGluT 2 is a Substrate for Caspase-3 and Calpain I

Pedro A. Fernández¹, Mário Armelão¹, Júlia Costa², Ana Luísa Carvalho¹, Carlos B. Duarte¹

1- Centro de Neurociências e Biologia Celular, Departamento de Zoologia, Universidade de Coimbra; 2- Laboratório de Glicobiologia, ITQB, Oeiras.

Vesicular glutamate transporters (VGluTs) were recently identified and their role and importance in glutamate-dependant signal transduction in the Central Nervous System is still poorly understood. There are three types of VGluTs: VGluT 1, 2 and 3. The topology of the transporters has not been elucidated yet, but predictions suggest that the transporters contain 12 transmembrane domains and a long cytosolic C-terminus. In VGluT 2, this long C-terminus can be a target for cellular regulation of the transporter, since it contains a probable PEST sequence and at least a consensus cleavage site for Caspase-3 and Calpain I. In order to establish the transmembrane topology of VGluT 2, we analysed its N-glycosylation pattern. VGluT 2 is glycosylated at asparagine sites which identity is being studied by site-directed mutagenesis of consensus glycosylation sites. Identified sites are present in vesicular lumenal segments of the protein allowing the proposal of a topology model for VGluT 2. We studied the regulation of this transporter by proteolysis a GST fusion protein containing the C-terminus of VGluT 2 and found that this long C-terminus is a substrate for Caspase-3 and Calpain I. By site-directed mutagenesis we proved that the proteolysis by Caspase-3 of the C-terminus of VGluT 2 occurs in a specific and unique DELD sequence. Moreover, VGluT 2 was cleaved after excitotoxic stimulation of cultured hippocampal neurons, suggesting that the regulation of this transporter by proteolysis might be an important event during toxic glutamate stimuli.

Supported by FCT, FEDER and Bissaya Barreto Foundation

P17. Activation of calpains but not of caspases in early excitotoxic neurodegeneration in the hippocampus of epileptic rats

Inês M. Araújo¹, Joana Gil², Bruno P. Carreira¹, Åsa Petersén², Paul Mohapel², Paulo S. Pinheiro³, João O. Malva³, Ben A. Bahr⁴, Patrik Brundin², Caetana M. Carvalho¹

1- Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 2- Section for Neuronal Survival, Wallenberg Neuroscience Center, Lund University, Lund, Sweden; 3- Center for Neuroscience and Cell Biology, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 4-Department of Pharmaceutical Sciences and the Neurosciences Program, Center for Drug Discovery, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, USA.

Calpains and caspases are the main proteases involved in neurodegeneration, actively participating in the mechanisms that lead to cell death. In this work, we investigated calpain and caspase activation in relation to neurodegeneration in the

hippocampus of epileptic rats, using the kainic acid (KA) model of temporal lobe epilepsy. Male Wistar rats were injected with KA (10 mg/kg) intraperitoneally and sacrificed 24h after the beginning of *status epilepticus* (SE). Western blot analysis showed the proteolysis of calpain but not of caspase-3 substrates, like poly-ADP-ribose polymerase (PARP).

Furthermore, we did not observe the appearance of active caspase-3. Calpain substrates like spectrin, neuronal nitric oxide synthase, GluR1, and NR2B, were decreased in the hippocampus of the KA-treated animals, particularly in the CA1 area. Immunohistochemistry for the calpain-derived breakdown products of spectrin showed evidence of calpain activity in the same regions of the hippocampus where Fluoro-jade-positive cells were found, particularly in the CA1 and CA3 subregions. Taken together, our data suggest that calpains but not caspases are activated and participate in neurodegeneration following SE in the hippocampus of KA-treated rats.

Supported by FCT, Portugal: SFRH/BD/3120/2000, POCTI/1999/NSE/35875

P18. Protein kinase C signalling is involved in the modulation of glutamate release mediated by neuropeptide Y₂ receptors in the hippocampus of epileptic rats

Ana P. Silva¹, Joana Lourenço^{1,2}, Sara Xapelli^{1,2}, Catarina R. Oliveira^{1,3}, João O. Malva^{1,3}

1- Center for Neuroscience and Cell Biology, Univ. Coimbra; 2- Dept. Zoology, Univ.Coimbra, Portugal; 3- Inst. Biochem., Fac. Medicine, Univ. Coimbra.

The signalling mechanisms associated with NPY Y₁, Y₂ and Y₅ receptor activation were investigated by looking at the modulation of glutamate release in epileptic rats, injected with kainic acid (KA; 10 mg/kg) and killed 6h or 24h post-injection. In hippocampal nerve terminals obtained from control rats, NPY (1 μM) inhibited the 15 mM KCl-evoked glutamate release to 66.0±4.7% of the control. Moreover, the activation of Y₁, Y₂ or Y₅ receptors with [Leu³¹,Pro³⁴]NPY (1 μM), NPY13-36 (300 nM) or NPY (19-23) (Gly¹, Ser³, Gln⁴, Thr⁶, Ala³², Gln³⁴)-PP (1 μM), respectively, inhibited glutamate release to 66.8±2.2%, 71.0±1.1% or 60.8±3.5% of the control, respectively. However, in the presence of 300 nM PMA (Protein Kinase C activator) the release of glutamate was increased to 129.7±3.0% of the control and the inhibition caused by NPY or NPY13-36 was completely blocked. In epileptic rats, 6 h post-injection, neither NPY or Y₂ receptor agonist nor PMA could affect significantly the release of glutamate. Conversely, 24 h post-injection NPY or NPY13-36 inhibited glutamate release to 62.0±1.4% or 68.6±1.4% of the control, respectively, and this effect was once again prevented in the presence of PMA, as observed in control animals.

These results suggest that active PKC is able to "silent" the inhibitory effect of Y₂ receptor activation on glutamate release and that at 6 h post-injection with kainate occurs a strong hyperactivation of PKC. In order to test this hypothesis we decided to investigate GluR1 serine 831 phosphorylation, a well known target for PKC phosphorylation. In agreement with our working hypothesis, we could observe an upregulation of phosphorylated GluR1 at Ser(831) in hippocampal nerve terminals obtained from epileptic rats killed 6 h post-injection, indicating an increase of PKC activity under such conditions. So, it seems that in epileptic rats (6 h post-injection) PKC is highly active preventing the NPY receptor-mediated inhibition of glutamate release.



Taken together, these results suggest a clear involvement of PKC in the signalling pathways through which NPY modulates glutamate release.

Supported by FCT, FEDER and Fundação Calouste Gulbenkian, Portugal

P19. Role of the NCX in neurotoxicity mediated by AMPA receptor activation in cultured hippocampal neurons

Bruno P. Carreira¹, Inês M. Araújo¹, António F. Ambrósio², Caetana M. Carvalho¹

1- Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 2- Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 3000-354 Coimbra, Portugal.

The Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCX) is a plasma membrane ion transporter protein that exchanges Na⁺ for Ca²⁺ in a bi-directional mode. Physiologically, NCX extrudes Ca²⁺ in exchange for Na⁺, whereas upon neuronal depolarization Na⁺ is pumped out by NCX while Ca²⁺ is pumped in, working in the reverse mode. In pathophysiological conditions, overactivation of glutamate receptors can cause the reversal of NCX to occur leading to Ca²⁺ entry into the cell. In this work, we investigated the consequences of the reversal of NCX in the neurotoxicity induced by the activation of AMPA receptors, in cultured hippocampal neurons.

We have previously shown that activation of AMPA receptors by short-term exposure (5 min) to kainate (KA; 100 μM), in non-desensitizing conditions (cyclothiazide present; CTZ, 30 μM) causes a neurotoxic effect and leads to an increase in calpain activity that is involved in cell death (Araújo et al., 2004, *J. Neurochem.*, **91**(6): 1322-31). We now found that the Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor (KB-R7943; 20 μM; present during the 5 min stimulus), a selective inhibitor of NCX reverse mode, prevented the neurotoxic effect of KA, in non-desensitizing conditions, as evaluated by the MTT reduction assay (p<0.01). KB-R7943 also prevented significantly the appearance of condensed nucleae following exposure to KA (p<0.05). Furthermore, Western blot analysis of spectrin, which is used as a marker for calpain activation, showed that inhibition of NCX prevented proteolysis of spectrin, as well as of other endogenous calpain substrates, like the GluR1 subunit of AMPA receptors and the neuronal nitric oxide synthase (nNOS).

Taken together, these data suggest that reversal of NCX is an early phenomenon in the neurotoxicity induced by activation of AMPA receptors, and it is likely that Ca²⁺ entry due to activation of AMPA receptors occurs via reversal of NCX and is directly involved in the activation of calpains, thus causing neuronal demise.

Supported by Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Portugal, Project POCTI/NSE/35875/2000 and grant SFHR/BPD/17196/2004.

P20. Involvement of the adenosine A₁ receptor in the recovery of hippocampal metabolism after hypoxia

J. M. N. Duarte, R. A. Cunha, R. A. Carvalho

Center for Neuroscience and Cellular Biology, University of Coimbra, Coimbra.

Hypoxia compromises neuronal function in brain tissue (Trends Neurosci 17, 251). During a hypoxic insult there is not only the release of excitatory neurotransmitters that may cause excitotoxicity, but also neuromodulators such as adenosine, which may have a protective role. Adenosine is a ubiquitous neuromodulator causing predominantly an inhibition of

neurotransmitter release through activation of adenosine A₁ receptors (Pharmacol Toxicol 77, 299). During hypoxia, there is a complete inhibition of synaptic transmission, which is fully reversible by re-oxygenation, but blockade of adenosine A₁ receptors attenuates the recovery of synaptic transmission after the insult (*J Neurosci* 21, 8564; *Neurosci* 132, 575). Acting on A₁ receptor, adenosine has also a homeostatic role modulating neuronal and astrocytic intermediary metabolism (*J Neurochem* 74, 327). Thus, we now investigated the involvement of the adenosine A₁ receptor in the recovery of the hippocampal intermediary metabolism from hypoxia, using hippocampal slices superfused with the ¹³C enriched substrates.

Hippocampal slices (400μm thick) were prepared from male Wistar rats (8 weeks old). After a 45min resting period in a Krebs solution gassed with 95%O₂/5%CO₂, at room temperature, the slices were superfused (3mL/min) with the same solution during 60min, at 37°C, to stabilize, followed by a 90min superfusion either in normoxic or hypoxic conditions (perfusate bubbled with 95%N₂/5%CO₂), in the presence of 50μM 4-amino-pyridine (4AP) to allow slice stimulation. Then, a group of slices was superfused during 3hours in normoxic conditions in the presence of either unlabelled glucose (5.5mM) and sodium acetate (2mM) or [U-¹³C]glucose and [2-¹³C]acetate, with 4AP present. The superfusions were repeated in the presence of 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine (DPCPX), a selective A₁ antagonist, during the hypoxia and re-oxygenation and the respective control conditions. Water-soluble metabolites were extracted from the slices with perchloric acid. The concentration of metabolites and the incorporation of ¹³C atoms into different carbon positions of metabolic intermediates were determined by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy (Varian Unity-500 spectrometer using a 5mm broadband NMR probe), respectively. Adenine nucleotide concentrations were measured by HPLC analysis and used to calculate energy charge (EC) of the tissue.

Hypoxia altered metabolic pools and EC, either in the presence or absence of DPCPX. Metabolic pools after hypoxia plus re-oxygenation are not different from the control. However, the presence of DPCPX caused a significant decrease of EC and the modification of some metabolite concentrations. Hypoxia decreased glutamine content, which was exacerbated by blockade of A₁ receptors, suggesting a modification of the glutamine-glutamate cycle flux. The incorporation of ¹³C atoms in glutamate and GABA carbon positions was used to evaluate the TCA cycle fluxes. The TCA cycle of the compartment where glucose is oxidized (neurons plus glia) is not modified in the hypoxia plus re-oxygenation, but the presence of DPCPX increases this flux in the period after hypoxia. Acetate is metabolized exclusively in glial cells and the TCA cycle flux in this compartment seems not to be affected by the blockade of adenosine A₁ receptor. Thus, we conclude that the metabolic modifications that occur in hippocampal slices during hypoxia recover upon reperfusion, and this recovery is prevented by blockade of the adenosine A₁ receptor.

P21. Differential cytotoxic responses of PC12 cells chronically exposed to psychostimulants or to hydrogen peroxide

Teresa Oliveira^{1,2}, Ana Cristina Rego^{1,2}, Maria Teresa Morgadinho³, Ana Bela Sarmiento^{1,2}, Tice Macedo³ and Catarina Resende Oliveira^{1,2}

1- Center for Neuroscience and Cell Biology and 2- Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 3- Institute of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Stimulant drugs of abuse directly induce extraneuronal dopamine accumulation in specific brain areas. Dopamine, in high concentrations, may be cytotoxic, in part due to the



generation of H₂O₂ and other ROS through oxidative metabolism. In this work we compared the responses of cells chronically or acutely exposed to H₂O₂ or to the stimulant drugs of abuse, cocaine and amphetamine, using PC12 cells as a dopaminergic neuronal model. Furthermore, chronic incubation with H₂O₂ was used as a model of cellular adaptation to oxidative stress. We assessed the viability of cells chronically incubated with the drugs of abuse, or H₂O₂, after acute exposure to H₂O₂ (50-75 μM) or to the stimulant drugs (1-3 mM). We further analyzed dopamine and DOPAC levels, ATP levels, cell morphology and the expression of Bcl-2 and Bax. We showed that chronic cocaine induces sensitization to acute cocaine toxicity, and increased cocaine-evoked accumulation of extracellular dopamine. Moreover we showed that chronic amphetamine induced dopamine depletion. Nevertheless, acute amphetamine toxicity was maintained in cells lacking dopamine, indicating that dopamine is not involved in acute amphetamine cytotoxicity. We also showed that chronic cocaine treatment protected the cells against H₂O₂ challenge. Although exposure to H₂O₂ decreased intracellular ATP in cells chronically treated with cocaine, these cells were less injured by H₂O₂ challenge. In addition PC12 cells adapted to chronic H₂O₂ were shown to be resistant to acute H₂O₂ exposure, as determined by MTT, cell morphology and ATP levels. Despite differences in susceptibility of PC12 cells chronically exposed to the stimulant drugs, cocaine and amphetamine, and H₂O₂, the changes could not be attributed to the alteration of Bcl-2/Bax levels.

Supported by FCT - SFRH/BD/10910/2002; POCTI/SAU-FCF/58330/2004

P22. The Role of the Caudal Ventrolateral Medulla in the Development of Hypertension by Adenosine Receptor Blockade in Rat

D. Pinho¹, J. Marques-Lopes¹, M. Morato^{1,3}, T. Sousa¹, I. Tavares², A. Albino-Teixeira¹

1- Institute of Pharmacology and Therapeutics; 2- Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto and IBMC; 3- Pharmacology Department, Faculty of Pharmacy of Porto, Portugal.

The continuous infusion for 7 days of the adenosine receptor antagonist 1,3-dipropyl-8-sulphonylxanthine (DPSPX) causes in rats a sustained hypertensive state associated with hypoalgesia. It has been shown that lesion of the lateralmost part of CVLM (VLMLat) causes transient increases in blood pressure and heart rate in normotensive rats and reverts the hypoalgesia in DPSPX-hypertensive rats, indicating that this region participates both in the descending inhibition pathway of pain and in the vasodepressor actions ascribed to the CVLM. Therefore, we decided to investigate the long-term effects of lesioning VLMLat in the induction process of hypertension by adenosine receptor blockade. We also lesioned the adjacent medullary region spinal trigeminal nucleus, *pars caudalis* (Sp5C) in order to define more accurately the boundaries of the effector area.

On day 0, saline (S) or quinolinic acid (QA; 54 nmol in 0.3 μL) were stereotaxically injected in the left VLMLat or in Sp5C of male Wistar rats (≈300 g) and osmotic minipumps were intraperitoneally implanted, filled either with saline or DPSPX (Px; 90 μg/kg/h). Systolic BP (SBP) was measured by the tail-cuff technique on the 8 groups of animals: QA/Px, QA/S, S/Px and S/S, injected either in VLMLat or Sp5C (n=6 for all groups). Statistical analysis was performed by 1-way ANOVA followed by Tukey test.

VLMLat lesion prevented DPSPX-induced hypertension (*e.g.* on day 10, SBP values (mean±SEM) were QA/Px: 128.0±2.3 vs S/Px: 144.2±2.5 mmHg, P<0.05). On the other hand, sham lesions in VLMLat or QA lesions in the adjacent Sp5C did not prevent

the onset of hypertension (*e.g.* on day 6: QA/Px: 134.7±3.3 vs S/Px: 140.8±1.7 mmHg). Rather, lesion of Sp5C caused by itself moderate increases in blood pressure (on day 6: QA/S: 141.0±3.2 vs S/S: 122.3±1.6 mmHg, P<0.05).

We conclude that the VLMLat is an important medullary region in the induction process of hypertension by adenosine receptor blockade in rats.

Research was supported by the FCT project POCTI/NSE/45409/2002

P23. Contractile responses and metabolism of purines in detrusor muscle from patients with hyperactive urinary bladder

M. Faria¹, M. Silva-Ramos², T. Magalhães-Cardoso¹, J.-M. la Fuente-de-Carvalho² & P. Correia-de-Sá¹

1- Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto (UP); 2- Serviço de Urologia, Hospital Geral de Santo António, SA (HGSA-SA), Portugal.

Contractile responses of the detrusor muscle from normal human bladders are mediated exclusively by cholinergic activity. However, under some pathological conditions (*e.g.* interstitial cystitis, neurogenic or hyperactive bladders), contractile activity of the detrusor is resistant to atropine. Contractions resistant to atropine can be prevented by co-application of the stable ATP analogue, alfa-beta-methylene ATP, which induces desensitization of P2X receptors when applied in high concentrations. In most tissues, ATP is rapidly metabolized in the extracellular milieu by the ecto-nucleotidase pathway. In the present work, we aimed at studying the kinetics of the extracellular metabolism of adenine nucleotides and in order to probe their role on contractile activity of the detrusor from patients with hyperactive urinary bladder.

Fragments from human detrusor muscle were collected from patients that underwent transvesical prostatic surgery. Some experiments were performed with fragments of porcine detrusor muscle obtained from the local slaughterhouse shortly after sacrifice. These proceedings had the approval of the Ethics Committees of HGSA-SA and ICBAS-UP. For transportation, the fragments were immediately placed in a M-400 solution (composition g/100 ml: manitol 4.19, KH₂PO₄ 0.205, K₂HPO₄•3H₂O 0.97, KCl 0.112, NaHCO₃ 0.084) at 4-6°C. Muscle strips with 1 mm width were mounted in 12-ml organ bath superfused with carbogen-gassed (95% O₂ + 5% CO₂) Tyrode's solution at 37°C. The isometric tension generated by the tissues was measured with a isometric force transducer and registered in a oscillograph (Hugo-Sachs, Germany). The resting load was 10 mN and the preparations were allowed to equilibrate for a 90-min period. To test the contractile responses induced by ATP, this compound was cumulatively applied to the organ bath (0,01-3 mM). In some experiments, the relaxing effect of adenosine was tested in preparations pre-contracted with acetylcholine (10 μM). To study the kinetics of ATP catabolism in detrusor muscle, samples (75 μl) were collected from the organ bath during a 45-min period. The disappearance of ATP and extracellular formation of ATP metabolites were quantified by HPLC analysis.

In keeping with previously released data, the detrusor muscle from patients with hyperactive urinary bladder respond to ATP (0,01-3 mM) by increasing the isometric tension in a concentration-dependent manner. At the maximum concentration tested, the ATP (3 mM) effect was about 40% of that produced by acetylcholine (10 μM). ATP (0,01-3 mM)-induced contractions were abolished by the P2X receptor antagonist, pyridoxal phosphate-6-azo(benzene-2,4-disulfonic) acid (PPADS, 10 μM). The ATP

applied to the incubation media was predominantly dephosphorylated into AMP, with the subsequent formation of adenosine. This nucleoside (3 mM) induced a relaxant effect (~50%) in preparations pre-contracted with acetylcholine (10 μ M). The rate of extracellular ATP hydrolysis in the detrusor from patients with hyperactive urinary bladder was about half of that observed in porcine detrusor.

The results suggest that the increased contractile activity of ATP on detrusor muscle from patients with hyperactive urinary bladder might be due to a decreased extracellular inactivation of the nucleotide, which also blunts relaxation mediated by endogenous adenosine derived from ATP catabolism. The activity of ecto-diphosphohydrolase, which converts ATP directly into AMP, appears to be significantly compromised in these patients.

This work was supported by FCT (FEDER Funding) and APU.

P24. Retinal degeneration upon aging and type 2 diabetes

A. I. Duarte¹, T. Proença², M. S. Santos¹, R. Seiça³, C. R. Oliveira⁴ and A. C. Rego⁴

Center for Neuroscience and Cell Biology of Coimbra, 1- Department of Zoology, Faculty of Sciences and Technology, University of Coimbra; 2- Neurology Department, University of Coimbra Hospitals; 3- Institute of Physiology; 4- Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal.

Recent evidences led to the hypothesis that metabolic dysfunction, resulting from a decrease in glucose metabolism, may constitute a link between aging and diabetes in the central nervous system (CNS). As a consequence, an increase in free radical production and/or a decrease in antioxidant defenses may occur, leading to oxidative stress, which could be involved in the pathophysiology of long-term diabetic complications affecting the CNS. In this study, we investigated the effect of aging and type 2 diabetes on retinal degeneration, by analysing apoptotic features, and antioxidant and metabolic parameters. We used rat retina obtained from 3, 6, 15 and 24 months old normal Wistar and type 2 diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats.

Aging induced an increase in the activity of the initiator caspases-8, -9 and effector caspases-3, -6 in Wistar rats. However, Bcl2 expression did not change significantly. Under these conditions, neither glutathione reductase (GRed) nor glutathione peroxidase (GPx) activities were affected by aging. An increase in ADP levels was observed after 24 months, thus decreasing ATP/ADP. These results suggest that moderate metabolic dysfunction and apoptosis may be involved in age-related retinal degeneration in Wistar rats.

In 3 months old GK rats, we observed an increase in caspase-9 and -3 activities, suggesting that mitochondrial apoptotic pathway is involved retinal degeneration in young diabetic rats. An increase in GRed activity observed in these rats suggests a protection against oxidative stress. Surprisingly, 6 months GK rats showed a decrease in caspase-8, -9 and -6 activities and a decrease in adenine nucleotides (ATP, ADP and AMP), suggesting that the metabolic deregulation in type 2 diabetes may not involve apoptotic cell death at 6 months. Interestingly, 24 months GK rats showed a decrease in caspase-8, -9 and -6 activities and in ATP and ADP levels. Furthermore, an inhibition in GRed and a stimulation in GPx activities were reported, suggesting that aged diabetic rats may be subjected to oxidative stress. Nevertheless, Bcl2 expression was not significantly different compared to age-matched Wistar rats.

Taken together, these results suggest that retinal degeneration occurring in 24 months old GK rats may be related with a metabolic dysfunction, leading to oxidative stress, which

culminates in necrotic rather than apoptotic retinal cell death.

In conclusion, our data suggest that the differences between aged Wistar and diabetic GK rats may be due to increased oxidative stress during diabetes.

A. I. Duarte is supported by FCT, Portugal

P25. Differences between mechanical and thermal pain perception in an experimental model of diabetic neuropathy

C. Morgado, I Tavares

Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Oporto and IBMC, Porto, Portugal.

Background and Aim: Neuropathic pain is an important complication of diabetes. Although the mechanisms mediating diabetic neuropathy remain unclear, hyperglycemia was shown to affect peripheral fibers, including C and A δ primary afferents and inducing demyelination, axonal loss, wallerian degeneration and alterations in velocity conduction. Contradictory reports have been published in what concerns the responses to pain during diabetes. The streptozotocin diabetic (STZ) rat, the most frequent diabetes model in pain research, developed chemical and mechanical hyperalgesia and tactile allodynia while opposite responses to thermal stimuli were reported. Since the basal skin temperature affects responses to thermal pain and this factor was not previously accounted in the evaluation of STZ rats, we performed a study aimed to determine behavioral reactions to thermal stimuli after basal temperature adjustments. In parallel, responses to mechanical stimulation were evaluated in order to further characterize this diabetes model.

Methods: Adult male rats were injected i.p. with 3 ml of saline or of a STZ solution (70 μ g/Kg). During the week before injections and weekly during the 5-6 weeks afterwards, the animals were behaviorally assessed to mechanical and thermal responses using, respectively, Randall-Selitto and tail-flick tests. Tail temperature was measured just before behavioral testing, with a thermoprobe attached to the tail. Paired sample *t* test was used to compare data means before and after induction of diabetes and comparisons between control and STZ rats was performed using independent sample *t* test. The basal temperature adjustments were performed as described previously.¹

Results: In accordance with previous studies, STZ rats presented hyperglycemia, poliuria and weight loss. Mechanical threshold decrease was observed 2 weeks after STZ injection with a clear hyperalgesia at 4 weeks post-injection (93g \pm 14.4 vs 68g \pm 5.9; *p*<0,05). Contrarily, the thermal threshold increased 2 weeks after STZ injection (8.3 s \pm 1.06 vs 18 s \pm 6.08; *p*<0,05) Control and STZ rats presented an important difference in tail temperature, averaging 3°C. Even after adjustment of thermal thresholds to the tail temperatures, thermal hypoalgesia was detected confirmed in STZ animals.

Discussion: The present study demonstrates that pain perception in diabetic rats differs with stimuli modalities. Mechanical hyperalgesia and thermal hypoalgesia were detected. Although diabetic rats present hypothermia due to vascular impairments, we are not dealing with false thermal hypoalgesia since after detailed temperature adjustments, the net results remained similar. It is possible that diabetes differently affects mechanical and thermal pain due to different impairments over specific mechanisms of pain transmission. The unique role of the vanilloid receptor 1 (TRPV1) in thermal pain perception prompts to consider it as an important candidate.

Supported by project POCTI/NSE/38952/2001 of FCT and FEDER.

1) Tjolsen A, Lund A, Berge OG, Hole K. An improved method for tail flick testing with adjustment for tail skin temperature. *J. Neurosci. Methods.* 1989, 26,3, 189-91.



P26. The release of [³H]D-aspartate is altered in diabetic rat retinas

Tiago Pereira¹, Armando Cristóvão^{1,2}, António Ambrósio³ and Paulo Santos^{1,2}

1- Center for Neuroscience and Cell Biology; 2- Dept. of Zoology; 3- Fac. of Medicine, University of Coimbra.

Diabetic retinopathy (DR) is the major cause of blindness within diabetics and is the leading cause of blindness in the working-age group. It has been traditionally regarded as an essentially vascular disorder; however, an increasing amount of evidence suggests that this is also a neurodegenerative process.

Our work intends to assess whether ATP and its membrane-bound ionotropic receptors (P2X receptors) can have a significant role on the neurodegeneration of the retina associated with DR and if so, to what extent.

As glutamate excitotoxicity is observed in DR and the release of glutamate in the retina can be modulated by ATP under physiological conditions, we were interested in learning if diabetes could affect P2X-dependent/modulated release of glutamate.

As experimental models we have used whole retinas, isolated from diabetic rats, 7 or 30 days after injection with streptozotocin, as well as age-matched controls. These retinas were incubated with [³H]D-aspartate, and the release of this radiolabeled amino acid, which mimics the release of endogenous glutamate, was studied with the use of a superfusion system.

We have observed that stimulation of retinas with KCl (50 mM) induced the release of [³H]D-aspartate, which was significantly higher in retinas isolated from diabetic rats. We have also observed that stimulation of retinas, isolated from rats with 30 days of diabetes, with BzATP, an agonist of some P2X receptors, induced a higher release of, when compared with age-matched control retinas. The effect of BzATP was not due to P2X7 receptor activation, since it was completely blocked by PPADS, and antagonist of P2X_{1,2,3,5} receptors (Lin et al., 2005).

We have also evaluated the protein density of P2X7 receptors, by western-blotting, in control and diabetic retinas. We have not observed any significant difference between control and diabetic retinas.

Taken together, our results clearly support the hypothesis that the release of glutamate in the retina is affected by diabetes, and this effect could be due to an impairment of the purinergic system.

P27. Neuropeptide Y Stimulates Cell Proliferation In Rat Retinal Neural Cell Cultures

Ana Rita Álvaro^{1,2}, Inês M. Araújo¹, Joana Salgado¹, António F. Ambrósio^{1,2}, Cláudia Cavadas^{1,3}

1- Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra; 2- Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 3- Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal.

Neuropeptide Y (NPY) is a 36 amino acid peptide that acts through the activation of six G-protein-coupled receptors named NPY Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, and Y₆. NPY promoting cell proliferation was demonstrated in rat post-natal hippocampal precursor cells [1] and in post-natal olfactory epithelium cells [2]. In this study, we investigated the role of NPY on cell proliferation in rat retinal neural cell cultures.

Rat retinal neural cells were prepared from newborn Wistar rats and cultured for 9 days. Cell proliferation was evaluated by incorporation of 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) for 16 h,

followed by immunocytochemistry. Co-localization studies with Ki67 (proliferative marker) and nestin (undifferentiated stem cell marker) were also performed. The effect of NPY incubation (24 or 48 h), with or without NPY receptors antagonists, on the number of BrdU positive cells was evaluated.

In control conditions cells undergoing cell division (BrdU positive cells) were labelled (23±5 cells/field). BrdU positive cells co-localized with Ki67. Some nestin-positive cells (neural stem cells) were also BrdU labelled. Addition of NPY (100 nM) to culture medium for 48 h produced a two-fold increase in the number of dividing cells (BrdU positive cells). The proliferative effect of NPY was inhibited by the NPY Y₁ receptor selective antagonist (BIBP3226, 1 μM) and by the antagonist of NPY Y₂ receptor (BIIE 0246, 1 μM).

In this study, we showed that NPY stimulates cell proliferation in rat retinal neural cell cultures. The results suggest that NPY Y₁ and NPY Y₂ receptor subtypes appear to mediate this proliferative effect. Stimulation of endogenous cell proliferation may be used to attenuate retinal damage in certain eye pathologies.

This work was supported by FCT, Portugal (POCTI/CBO/38545/2001, SFRH/BD/12900/2003, SFRH/BD/10394/2002 and SFHR/BPD/17196/2004) and FEDER.

[1] Howell O. W., Scharfman H. E., Herzog H., Sundstrom L. E., Beck-Sickinger A., Gray W. P. (2003) Neuropeptide Y is neuroproliferative for post-natal hippocampal precursor cells. *J. Neurochem.* 86, 646-659.

[2] Hansel D. E., Eliper B. A., Ronnett G. V. (2003) Neuropeptide Y functions as a neuroproliferative factor. *Nature* 410, 940-944

P28. Transthyretin Is Involved In Nerve Regeneration

Carolina Estima Fleming, Maria João Saraiva and Mónica Mendes Sousa

Molecular Neurobiology Group, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Transthyretin (TTR) is the plasma transporter of thyroxine and retinol. Several point mutations in TTR are associated with familial amyloid polyneuropathy (FAP), a neurodegenerative lethal disorder characterized by systemic extracellular deposition of TTR amyloid fibrils, particularly in the peripheral nervous system (PNS). The origin of TTR deposited in the PNS of FAP patients is currently unknown. Under physiological conditions TTR has access to the nerve through the blood-nerve and the CSF-nerve barriers. In order to unravel a potential role of TTR in normal nerve physiology, we compared the sensorimotor functions of TTR knockout (ko) and wild-type (wt) littermate mice, using SHIRPA, rotarod, and electrophysiology. Our results show that, under normal conditions, TTR ko mice have a lower motor performance than wt littermates. To elucidate a potential role of TTR under stress conditions, namely after inducing nerve injury, we evaluated by morphometry the regeneration of sciatic nerve fibres in wt and ko mice. Our results show that TTR has a role in nerve recovery after injury as TTR ko mice present a lower total number of myelinated fibres after 15 days of recovery and a lower density of unmyelinated fibres after 1 month recovery when compared to wt littermates. To unravel the molecular basis of the slower regeneration of TTR ko mice, we determined the expression of regeneration related genes by semi-quantitative RT-PCR. After nerve crush, the expression of Nogo, a regeneration inhibitor, was less decreased in the nerve distal stump of TTR ko mice when compared to wt littermates. Taken together, our data strongly suggests that TTR plays a role in the physiology and regeneration of the peripheral nervous system.



P29. Genomic convergence approach applied to the study of stroke genetics

Sara V. Fidalgo, Tiago Krug, [Sofia A. Oliveira](#)

Grupo de Genética Humana, Instituto Gulbenkian de Ciência, Apartado 14, 2781-901 Oeiras, Portugal.

Stroke is a “brain attack” cutting off vital blood and oxygen to the brain cells that control everything we do. Stroke is the third cause of death in the developed world and is the leading cause of death in Portugal. It is the number one cause of disability, forever changing the lives of many who survive. Stroke is a devastating disease with a very high socio-economic cost and impact. It is also the most preventable neurological disease and the identification of genetic risk factors for stroke has the potential to cause preventive lifestyle changes in individuals at risk that will ultimately result in a decrease of the number of strokes.

Stroke is a complex disease resulting from the interplay of environmental and genetic factors, but very few genetic factors for the common form of stroke have been thus far identified. The ultimate goal of this research is to identify new susceptibility genes for the risk of developing the common form of stroke and genes that control the age at which the first stroke occurs (age-at-onset). We will use the novel “genomic convergence” approach that combines genomic screening, expression analysis and association studies. We will therefore conduct three projects:

1. STROKENETICS: Project aimed at collecting samples from 200 families with at least two individuals affected by stroke to perform genomic linkage screens for risk and age-at-onset of stroke;
2. GENOPOINT: Project aimed at collecting 500 stroke case-control pairs to perform family-based association studies;
3. GENOSTROKE: Gene expression study in 40 stroke cases and 40 controls from the North of Portugal (Porto and Trás-os-Montes) to identify genes whose expression pattern suggest their involvement in the etiology and control of age-at-onset of stroke.

We will present the progress made in the STROKENETICS and GENOPOINT projects. The unified, comprehensive, and multidisciplinary approach that we outline here has not yet been implemented in other studies of stroke but the availability of new genetic, molecular and statistical tools makes such a genetic and genomic approach both timely and essential.

P30. Dynamics of corticothalamic pain processing in freely behaving rats: a multi-electrode study

Helder Cardoso-Cruz¹, Clara M. Monteiro¹, Deolinda Lima^{1,2}, Vasco Galhardo^{1,2}

1- Institute for Molecular and Cell Biology, University of Porto, Portugal; 2- Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal.

Pain is a complex phenomenon, composed of sensory-discriminative and affective-motivational parallel neuronal components. The corticothalamic loop between VPL nuclei and SI cortex of the rat somatosensory system has been proposed to be involved in the first component. However, the corticothalamic mechanisms involved in pain processing are far from understood. This study aims at the description of the dynamics of corticothalamic neurons during pain processing induced by peripheral formalin injection. Eleven adult male Sprague-Dawley rats (300-450 g) were used in this study to

chronic implantation of matrices of 16 isonel-coated tungsten microelectrodes in bundle (50 μm , ϕ). These matrices were used to record 227 neurons (84 in VPL nuclei, 95 in SI cortex, and 48 in MI cortex). During behavior experiments, animals were awake and allowed to move freely in a 45X45 cm recording chamber; recording sessions were each \approx 2 h long. One hour after the beginning of experiment a subcutaneous formalin injection (5%, 50 μl) was done in the dorsal surface of the contra or ipsilateral hindpaw and the neuronal activity followed for another hour. We have selected in the video recording the injected hindpaw muscular jerks to analyze the neuronal activity coherence. After formalin, the contralateral firing rate showed an increase in all recorded areas. However, the ipsilateral firing rate reveals a decrease in VPL, a small increase in MI and no significant changes in SI. The perievent analysis between neuronal activity and muscular jerks showed in all areas, that the most common response was prominently excitatory, although occasional neurons with inhibitory response were encountered. The neurons pairs of cross-correlations after formalin injection increased in all recorded areas. The exception was the contralateral VPL-VPL pairs with a decrease. The temporal latency analysis between cells activity and jerks showed a difference between VPL and SI of 40.20 ± 8.35 ms (contralateral) and 52.07 ± 4.13 ms (ipsilateral), and between SI and MI of 62.14 ± 4.36 ms (contralateral) and 56.65 ± 6.92 ms (ipsilateral). These results suggest that this neuronal activity modulation in the studied areas occurs first in the thalamus nuclei and only after at cortical level. This condition can be explained with spinal ascendant mechanisms induced by pain processing.

Supported by FCT (POCTI/NSE/38995/2001).

P31. Chronic pain is associated with low discrimination ability of lamina I neurons projecting to the caudal ventrolateral medulla

A.R. Castro^{1,3}, J.A. Costa^{1,2}, J.L. Costa^{1,2}, [I. Tavares](#)¹, D. Lima²

1- Institute of Histology and Embryology; 2- Laboratory of Molecular Cell Biology, Faculty of Medicine and IBMC, University of Porto, Portugal; 3- Faculty of Health Sciences, University Fernando Pessoa, Portugal..

Lamina I neurons play an important role in pain processing and project to several brain regions involved in nociceptive transmission/modulation. Lamina I belong to four structural types: fusiform, flattened, pyramidal and multipolar. In acute pain, each type of lamina I neuron is differently activated by noxious stimuli, depending on the nature of the stimulus and the supraspinal target. The aim of this study is to evaluate the alterations evoked by chronic pain in the pattern of noxious activation of lamina I neurons projecting to an area devoted to pain modulation, the caudal ventrolateral medulla (VLM).

Male Wistar rats were injected in the left tibiotarsal joint with complete adjuvant Freund (monoarthritic group; n=4) or saline (control group; n=5). Fourteen days later, the animals were anaesthetized (i.p.) with a mixture of hydrochloride of medetomidine and chlorydrate of ketamine and pressure-injected with cholera toxin subunit B (CTb) in the left part of the VLM. Three days latter, animals were reanaesthetized with sodium pentobarbital and pinched every 2 minutes during 2 hours in a skin area of the hindlimb adjacent to the injected joint. Two hours after stimulation onset, the animals were perfused through the ascending aorta with a fixative solution containing 4% paraformaldehyde and 14% picric acid, in 0.1M



phosphate buffer. Spinal segments T₁₃-L₃ were removed, cut in a frozen microtome at 60 µm and immunoreacted for CTb and Fos, the protein induced by activation of the *c-fos* proto-oncogene by noxious stimuli. The numbers of retrogradely neurons in lamina I, which expressed Fos were compared analysing each neuronal type by one-way ANOVA.

As previously observed, lamina I neurons labelled with CTb belonged to fusiform (74%), flattened (22%) and pyramidal (4%) types. In control animals, *c-fos* activation was higher in flattened cells (19% double-labelled), in comparison to fusiform (6%) and pyramidal (4%) neurons ($p < 0.05$). In monoarthritic animals, *c-fos* activation was similar (around 16%) in the three neuronal types ($p > 0.80$).

According to the present data, the differential activation of lamina I neurons in response to mechanical noxious stimulation is lost when chronic pain is installed. Since the discriminative characteristic of the stimulus decreases during chronic pain, our results suggests that the differential activation of lamina I neurons contributes to the discrimination of the nature of the noxious stimulus. Further studies will be performed using different types of noxious stimuli to ascertain this possibility.

Supported by Universidade do Porto e Fundação Ilídio Pinho "Projecto de Investigação Científica na Pré-Graduação".

P32. Stereotaxic administration of baclofen, a GABA_B receptor agonist, in the thalamic ventrobasal complex reduces the formalin induced pain behaviours

CS Potes, FL Neto, JM Castro-Lopes

Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine and IBMC, University of Porto, Portugal.

Thalamic relay nuclei like the ventrobasal complex (VB), which comprises the ventroposteromedial (VPM) and the ventroposterolateral (VPL) nuclei, play a pivotal role in the modulation and transmission of nociceptive input to the somatosensory cerebral cortex. It is well known that several neurotransmitters and their receptors play a key role in these processes. Most specifically, it has been shown recently that GABA_B receptors are involved in the modulation of neuronal activity in the VB, in response to chronic noxious input. However, the role of those receptors in the processing of acute inflammatory pain is poorly understood. To address this issue, we have studied the effect of GABA_B receptors activation in the VB of normal animals submitted to an acute noxious stimulus.

Adult male Wistar rats were stereotaxically injected in the VB with baclofen (2.5 µl of 350 ng/µl), a specific GABA_B receptor agonist, or saline (2.5 µl, control animals) and the formalin test was performed immediately after on the contralateral paw. This test consists in injecting subcutaneously 50 µl of 5% neutral formalin into the dorsal face of the hindpaw and measuring the standardized nociceptive behaviours elicited by the noxious stimulus induced by the formalin injection. The test has two phases, an early phase (acute pain) that starts immediately after formalin injection and lasts approximately 5 minutes, and a late phase (tonic phase), which begins 15-20 minutes after the formalin injection lasting 20 to 40 minutes.

Control animals developed phase I and phase 2 pain-related activities typical of the formalin test, as previously described. On the contrary, baclofen-injected animals showed a statistically significant decrease of all pain-related behaviours

assessed in the test, namely focused pain behaviour, total pain behaviour and paw-jerks. Injections of baclofen that, for technical reasons, failed to reach the VB but reached other nuclei in the vicinity, did not cause any reduction of the pain-related activities in the formalin test.

Data demonstrates that the activation of GABA_B receptors by baclofen in the VB of normal rats has an antinociceptive effect in acute pain as well as in tonic pain. Thus, a specific role for GABA_B receptors in the VB was found in pain processing.

Supported by grant POCTI/1999/NSE/32375, FCT, Portugal

P33. Role of the spinal GABAergic system and of the VLM in the inhibition of nociceptive responses of spinal dorsal horn neurones during hypertension

Manuela Morato^{1,3}, Dora Pinho¹, Teresa Sousa¹, Isaura Tavares², António Albino-Teixeira¹

1- Institute of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine of Porto and IBMC, University of Porto; 2- Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine of Porto, University of Porto; 3- Pharmacology Department, Faculty of Pharmacy of Porto, University of Porto.

The mechanisms of hypertension-induced hypoalgesia were studied in a model of hypertension induced by non-selective adenosine receptors blockade with 1,3-dipropyl-8-sulphophenylxanthine (DPSPX).

Male Wistar rats were used. Alzet osmotic minipumps were used to continuously infuse DPSPX or saline. Blood pressure was measured by tail-cuff. Nociceptive responses of spinal neurones were evaluated by the spinal expression of *c-fos* after repeated noxious mechanical stimulation of the skin. The participation of the spinal GABAergic system was assessed by the percentage of Fos-positive neurones co-expressing the GABA_B receptor. The putative role of a pain modulatory center located in the caudal ventrolateral medulla (VLMlat) was studied by lesioning this nucleus with quinolinic acid.

DPSPX induced a 20% increase in blood pressure. This rise in blood pressure was accompanied by a decrease in Fos expression both in the superficial (laminae I-II) and deep (laminae III-VII) dorsal horn. DPSPX-hypertensive rats showed lower number of neurones double labelled for FOS and GABA_B receptor when total or superficial dorsal horn was considered. Lesioning the VLMlat with quinolinic acid in DPSPX-treated rats prevented the decrease in Fos expression at the spinal cord while in saline-treated animals, no changes in Fos expression were detected.

Based on the positive correlation between pain thresholds and noxious-evoked expression of the *c-fos* protooncogene in spinal neurones, these results support previous findings that hypertension is associated with a decrease in nociceptive responses of spinal neurones, through descending inhibition exerted by the VLMlat. This study also shows that during DPSPX-induced hypertension a decrease in the expression of GABA_B receptors in nociceptive spinal neurones occurs, probably due to changes in the GABAergic inhibitory system.

Manuela Morato is grateful for a FCT fellowship (Praxis XXI/BD/18238/98). The research was supported by projects POCTI/NSE/45409/2002 and POCTI/NSE/38952/2001 of FCT and FEDER.



P34. Neuropeptide Y Y₁ Receptor Controls Catecholamine Synthesis By Modulating Tyrosine Hydroxylase Promoter Activity

Joana Rosmaninho-Salgado¹, D. Cefai², E. Grouzmann,² C. Cavadas^{1,3}
1- Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra; 2- Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, CHUV, Lausanne, Switzerland; 3- Faculty of Pharmacy, University of Coimbra.

Neuropeptide Y (NPY) is a 36-amino acid peptide that is produced and co-released with catecholamines from adrenal chromaffin cells. NPY stimulates catecholamine release in mice adrenal chromaffin cells and has no effect in chromaffin cells from NPY Y₁ receptor knockout mice (KOY₁) [2]. Moreover, the expression and activity of the rate-limiting catecholamine synthesis enzyme (tyrosine-hydroxylase, YH) is higher in KOY₁ mice adrenal gland compared to adrenal glands from wild type animals while no change in the affinity of the enzyme was found. These results suggest a molecular interaction between NPY Y₁ receptor and TH promoter. We transfected with a plasmid encoding the firefly luciferase gene under the control of a 775 bp stretch of the human TH gene. A human neuroblastoma cell line (SK-N-MC) that expressed the NPY Y₁ receptor cells were incubated with NPY for 10 minutes and after forskolin-stimulation (6 h) luciferin activity was measured.

Forskolin increased TH-promoter activity in a concentration-dependent manner (EC₅₀=1.2 ± 0.1 nM) and this effect was inhibited by NPY (IC₅₀=1.1 ± 0.2 nM). This inhibitory effect of NPY was prevented by the Y₁ antagonist BIBP3226. The TH promoter is under the control of a CRE regulating sequence which is modulated by the Y₁ Gi protein-coupled receptor. We propose that the Y₁ receptor is an important receptor that controls release and synthesis of catecholamines from the adrenal medulla.

J.Rosmaninho-Salgado is supported FCT (SFRH/BD/10394/2002)

- [1] Cavadas C, PhD Thesis, University of Coimbra 2001.
[2] Cavadas C, Silva AP, Mosimann F, Cotrim MD, Ribeiro CA, Brunner HR, Grouzmann E. (2001) NPY regulates catecholamine secretion from human adrenal chromaffin cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:5956-63.

P35. Interaction between prejunctional facilitatory receptors and nitric oxide with α₂-adrenoceptors on the modulation of noradrenaline release in rat mesenteric artery

C. Talaia, G. Queiroz, C. Quintas, M. Morato, J. Gonçalves.
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, CEQOFFUP, University of Porto.

Regulation of vessel tone, and vascular resistance, depends on production and release of systemic or local mediators such as angiotensin, bradykinin, adenosine and nitric oxide that may act directly on smooth muscle cells or indirectly by modulating the release of sympathetic transmitters (Dzimiri, 2002). In the cardiac tissue, facilitation of noradrenaline release by angiotensin II and bradykinin depends on ongoing activation α₂-adrenoceptors (Cox et al, 2000) but it is not known whether the same occurs in blood vessels. The aim of the present study was to investigate whether an ongoing activation of α₂-adrenoceptors influences the angiotensin and bradykinin receptor mediated facilitation of noradrenaline release, in rat mesenteric artery. Adenosine and nitric oxide are also important regulators of vessel tone and of noradrenaline release (Gonçalves & Queiroz, 1996; Mbaku et al, 2000)

therefore the influence of adenosine A_{2A} receptors and of nitric oxide on noradrenaline release has also been investigated.

Male Wistar rats (250-350 g) were killed by stunning and exsanguination, mesenteric artery was dissected and isolated of connective tissue. Arteries were incubated with 1 μM [³H]-NA (40 min, 37 °C), transferred to superfusion chambers and perfused with a desipramine (400 nM) containing Krebs solution at a rate of 1 ml.min⁻¹ (37 °C). Tissues were submitted up to 7 periods of electrical field stimulation (50 mA, 1ms, 2 Hz/100 p). Effects of drugs on tritium overflow were calculated as a % of change from the respective control.

Tritium overflow was enhanced by angiotensin II (0.01-100 nM; up to 98 ± 7 %, n=6, P<0.05), bradykinin (0.01-100 nM, up to 101±7 %, n=4, P<0.05) and isoprenaline (0.01-100 nM, up to 57±6 %, n=5, P<0.05), an effect that was attenuated by blockade of α₂-adrenoceptors with yohimbine (1 mM) to 28±7 % (n=5, P<0.05), 12±7% (n=5) and 31±4 % (n=5, P < 0.05), respectively. The nitric oxide donor sodium nitroprussiate (3-300 mM) enhanced tritium overflow up to 22±6 % (n=4, P<0.05), however in the presence of yohimbine it caused an inhibition of tritium overflow up to 20±5 % (n=4, P<0.05). The nitric oxide synthase inhibitor L-NAME (0.01-1 mM) had no significant effect on tritium overflow either in the absence or in the presence of yohimbine.

It is concluded that in rat mesenteric artery: i) prejunctional receptors activated by angiotensin II, bradykinin and isoprenaline require ongoing activation of α₂-adrenoceptors to enhance noradrenaline release and ii) nitric oxide exerts a dual effect on noradrenaline release, an enhancement when α₂-adrenoceptors are activated and an inhibition when α₂-adrenoceptors are blocked.

Supported by FCT (CEQOFFUP, I&D n. 226/94, POCTI-QCAIII e FEDER)

- Gonçalves & Queiroz, 1996 *Br. J. Pharmacol.* 117,156-160
Cox et al, 2000 *Br. J. Pharmacol.* 129, 1095-1102
Mbaku et al, 2000 *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 293, 397-402
Dzimiri, 2002 *Eur. J. Biochem.* 269, 4713-4730

P36. Catecholamine release from the adrenal medulla of α_{2A}, α_{2B} and α_{2C} KO mice

E. Moura, J. Afonso, J. Marques-Lopes, H. Sousa-Lopes, M. A. Vieira-Coelho
Institute of Pharmacology & Therapeutics (U-38), Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal.

α_{2C}-adrenoceptors have been reported (Brede et al, 2003) to inhibit adrenaline release from cultured adrenal chromaffin cells of mice. The aim of this work was to evaluate the effect of the α₂-adrenoceptor agonist dexmedetomidine (MED) on catecholamine release from the adrenal medulla of knock out mice for each of the three α₂-adrenoceptor subtypes: α_{2A}, α_{2B} and α_{2C}.

Isolated adrenal medullae from control (CT) mice and α_{2A}, α_{2B} and α_{2C} KO mice aged 30 weeks, were placed in superfusion chambers and continuously washed with Krebs-Henseleit solution at a rate of 0.5 mL.min⁻¹ for 90 minutes. Samples of superfusion fluid were then collected every 5 minutes. Dimethylphenylpiperazinium (DMPP) (500 μM) was added to the fluid for 5 minutes either in the absence or in the presence of MED (100 nM). The assay of catecholamines in the tissues and in the fluid was carried out by HPLC-ED. Results are given as arithmetic mean ± se. Statistical analysis was done by ANOVA.

The spontaneous release of noradrenaline (NA) and adrenaline (AD) from the adrenal medulla was significantly higher in the KO mice (CT: 0.34±0.04, 0.49±0.06; α_{2A}: 0.92±0.07, 1.18±0.06; α_{2B}: 0.79±0.06, 1.04±0.10; α_{2C}: 0.80±0.02, 1.13±0.07



%·min⁻¹ of the total amine adrenal content, NA and AD respectively, n=3-5). DMPP increased the release of NA and AD in all strains (CT: 3.6, 1.83; α_{2A} : 3.3, 2.6; α_{2B} : 4.9, 3.3; α_{2C} : 5.7, 3.2 % increase in release, NA and AD respectively, n=3-5). MED reduced the effect of DMPP on NA release in all strains (CT: 68; α_{2A} : 27; α_{2B} : 54; α_{2C} : 36%, n=3-5) but had almost no effect on α_{2B} AD release (CT: 45; α_{2A} : 34; α_{2B} : 4; α_{2C} : 26 %, n=3-5).

In conclusion, although all three α_2 -adrenoceptor subtypes play a role in the regulation of the spontaneous release of NA and AD from the adrenal medulla of mice, the α_{2B} subtype might be the predominant subtype for AD release.

Supported by grant POCTI/40832/FCB/2001.

Brede M. et al (2003) Mol Endocrinol 17:1640-1646.

P37. Effect of carbidopa and tolcapone in epithelial transport of L-DOPA

J. Guimarães¹, H. & M.A. Vieira-Coelho²

1- Neurology Department, Hospital de São João, Porto, Portugal; 2- Institute of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal.

Although L-DOPA remains the most effective drug for the symptomatic treatment of Parkinson's disease (PD), there are significant limitations to its chronic use. The severity of motor fluctuations is influenced both by PD severity and pulsatile stimulation of striatal dopamine receptors. The combination of levodopa and carbidopa plus a catechol-*o*-methyl-transferase (COMT) inhibitor may reduce the likelihood of motor fluctuation development and may thus become a valuable approach to treat Parkinson disease. Since carbidopa and all selective COMT inhibitors have a common catechol structure, we investigated the effect of these compounds in the epithelial transport of L-DOPA.

Caco-2 cells (ATCC 37-THB) were used as an *in vitro* model of transport across human small intestinal epithelium. Cells were grown in Minimal Essential Medium supplemented with 100U/ml penicillin G, 0.25 μ g/ml amphotericin B, 100 μ g/ml streptomycin and 20% foetal bovine serum. For 24 hours prior to each experiment, the cell medium was free of foetal bovine serum. Experiments were generally performed 2-3 days after cells reached confluence. L-DOPA (3, 10, 30, 100, 300 and 600 μ M) was applied in the apical border for 6 min and the amount of intracellular L-DOPA and Dopamine (DA) were performed by means of HPLC-EC.

In the presence of 30 μ M of carbidopa, the accumulation was saturable with Michaelis Menton constant (K_m in μ M) of 53 \pm 10 μ M and a maximal reaction velocity (V_{max} in nmol.mg prot⁻¹. 6 min⁻¹) of 7.1 \pm 0.4. In the presence of Tolcapone (1 μ M) alone, no changes were observed in the K_m value (61 \pm 24), however a significant lower V_{max} value (4.3 \pm 0.4) was obtained. In the presence of carbidopa, dopamine was not detectable in the cells, however in the experiments with tolcapone the formation of intracellular DA was significantly higher (two fold increase) comparing to control values.

In conclusion, the nitrocatechol COMT inhibitor, tolcapone does not interfere with L-DOPA apical transport in Caco-2 cells, furthermore COMT inhibition increases the amount of intracellular dopamine formed from transported L-DOPA.

This work was supported by grants from FCT, Programa Ciência, Tecnologia e Inovação do Quadro Comunitário de Apoio and FEDER (POCTI/FCB/40832/2001).

P38. Effect of Fluoxetine on kidney potassium excretion

M. A. Vieira-Coelho, E. Moura, J. Marques-Lopes, H. Sousa-Lopes & F. Martel

Institute of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal.

Fluoxetine a commonly used antidepressant drug, is assumed to be a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor. *In vitro* studies have demonstrated that fluoxetine can modulate the activity of ion channels, especially that of the potassium channels. In the present study, we investigated the *in vivo* effect of acute and chronic treatment with fluoxetine on potassium kidney transport. Furthermore, OK cells, a kidney cellular line, was used in order to evaluate the effect of fluoxetine in potassium currents. In the chronic study, fluoxetine was administered daily (10 mg/kg, po) during 15 days to male adult Wistar rats. In the acute study, rats were given increasing doses of fluoxetine (1, 3, 10, 30 and 50 mg/kg, po) for 24 hours. Rats were kept in metabolic cages. Results from the chronic study show that urine potassium content (in mmol/ L) was markedly reduced in the fluoxetine treated animals (FLUOX: 83 \pm 9; CT: 131 \pm 10, P<0.001). Potassium fractional renal excretion (in %) was also significantly lower in the fluoxetine group (FLUOX: 6 \pm 1; CT: 13 \pm 2 P<0.001). No significant change was observed in Creatinine clearance. Results obtained from the acute study, demonstrated that after 24 hours administration, fluoxetine produced a dose dependent decrease in urinary potassium, with an ED₅₀ (in mg/kg) of 4.2 (2.8; 5.5) and a maximal effect of 62% reduction. *In vitro*, fluoxetine produced a concentration dependent inhibition of potassium currents in OK cells with an EC₅₀ of 107 (84.8; 129.5) μ M. In conclusion, fluoxetine produces a marked reduction on urinary potassium excretion; this effect constitutes an *in vivo* evidence for the inhibitory action of fluoxetine on kidney epithelial potassium channels.

This work was supported by grants from FCT, Programa Ciência, Tecnologia e Inovação do Quadro Comunitário de Apoio and FEDER (POCTI/FCB/40832/2001).

P39. Muscarinic M₃ receptors increase adenosine outflow from myenteric motoneurons of the rat ileum

S. Adães, M. Duarte-Araújo, M.T. Magalhães-Cardoso & P. Correia-de-Sá
Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Portugal.

Acetylcholine (ACh) is regarded as the major excitatory neurotransmitter in the myenteric plexus and the prime regulator of gastrointestinal motility. ACh operates a long-lasting facilitatory action via muscarinic auto-receptors, which are sensitive to blockade by the preferential M₃ receptor antagonist, 4-DAMP (10 nM), but not by the selective M₁ antagonist, MTX-7 (1 nM). In this meeting, we present data showing that muscarinic M₃ autoreceptors facilitate electrically-evoked [³H]-ACh release indirectly by enhancing tonic activation of facilitatory A_{2A} receptors on myenteric motoneurons. Since extracellular adenosine can be originated via nucleoside transporters in parallel with the formation of adenosine from released ATP through the ecto-nucleotidase pathway, it seemed of interest to evaluate the role of M₃ autoreceptors on synaptic adenosine accumulation during neuronal activity.

The experiments were performed at 37°C on rat myenteric plexus-longitudinal muscle preparations superfused with Tyrode's solution continuously gassed with 95% O₂+ 5% CO₂. The release of adenine nucleosides (adenosine and inosine) was induced by electric field stimulation (EFS) during 10 min with a frequency of 5 Hz. The concentration of adenosine (plus inosine) in collecting samples was determined by HPLC. Test drugs were allowed to equilibrate with the preparations 10-15 minutes before evaluating their effect.

The concentration of adenosine increased by 78±11% (n=4) in samples collected after stimulating (EFS, 5 Hz, 10 min) the rat myenteric plexus. Neurons seem to be the main source of extracellular adenosine, as stimulation-induced adenosine outflow was sensitive to blockade by tetrodotoxin (1 µM). Adenosine outflow was decreased by 4-DAMP (100 nM, -1±12%, n=3), indicating that endogenous ACh tonically facilitates the output of adenosine from stimulated myenteric motoneurons. 4-DAMP (100 nM) also attenuated facilitation of adenosine output by the muscarinic agonist, oxotremorine (300 µM, 101±23%, n=4). The enhancement of adenosine accumulation in the myenteric plexus caused by oxotremorine (300 µM) was significantly (P<0.05) attenuated by the nucleoside transport inhibitor, dipyridamole (0.5 µM).

Data suggest that muscarinic M₃ receptors tonically facilitate extracellular adenosine accumulation by increasing the nucleoside transport.

This work was supported by FCT (FEDER Funding).

P40. Role of muscarinic receptors in the maturation of intestinal contractile function

LV Lopes¹, M. Golliard¹, C Cherbut¹, P Correia-de-Sa², P. Kucera², G.E. Bergonzelli¹

1- Nestlé Research Center and 2- Institute of Physiology, University of Lausanne, Switzerland; 3- Laboratory of Pharmacology - ICBAS/UMIB, University of Porto, Portugal.

For mammals the most abrupt changes occur at birth, when the intestine changes switches from processing dilute amniotic fluid to digesting milk, and again at weaning, when solid food is introduced. Given that the gastrointestinal tract of rats shortly after birth is considered as a model for immature human gut, we investigated the age-associated changes on the intestinal contractile function over the weaning period in terms of spontaneous contractility as well as acetylcholine- and electrical field-induced response, in the small intestine and colon of rat. We also examined whether differences in the efficiency of acetylcholine M₂ and M₃ muscarinic receptors, known mediators of intestinal smooth muscle contraction, could account for the reported functional modifications.

Male Long Evans rats of 13, 17, 21 and 36 postnatal days (PND) were analysed. Isometric contractility induced either by electric-field stimulation (EFS, 1-100 Hz, 1ms) or by acetylcholine (ACh, 10⁻⁸-10⁻⁵ M) alone or in the presence of the selective muscarinic M₂ (AFDX 116, 10 µM) or M₃ (4-DAMP, 100 nM) receptor antagonists was recorded in the distal jejunum and distal colon. Lactase and sucraseisomaltase activities were measured in the jejunal mucosa as control markers of intestinal maturation. Spontaneous oscillations of the basal tonus were present at all ages but frequency increased towards PND 36. Adult rhythm was attained later in ileum than in the jejunum and even later in the colon (p<0.01, n=8). The maximal contractile response to acetylcholine and to EFS increased in an age-dependent manner in the colon and jejunum (p<0.02, n=8) with different magnitudes depending on the segment and

stimulation method used. In contrast, the EC₅₀ values for ACh remained unchanged in both segments: in the colon the EC₅₀ ranged from 0.85 to 1.7 E⁻⁷ M and in the jejunum ranged from 4.1 to 5.5 E⁻⁷ M, along the 4 age groups tested. M₂ and M₃ antagonists significantly inhibited the contraction induced by ACh and to a lesser extent that induced by EFS at all ages tested. Interestingly, their activity (% inhibition of ACh responses) increased from PND13 to 36 from 20 to 80% for M₂ (n=6) and from 30 to 80 % for M₃ (n=6) antagonists, respectively, in both intestinal segments. These results suggest that the intestinal contractility undergoes a postnatal maturation process, characterised by an acceleration of the intestinal rhythm in a preferential oral-aboral order, and by an increased sensitivity to ACh. Changes of the E_{max} but not of the EC₅₀ to ACh imply higher density of receptors, which are probably of the M₂ and M₃ muscarinic subtype. The similar pattern obtained from ACh and EFS indicates that this maturation occurs mainly at the effector side of myoneural enteric synapse.

P41. Muscarinic M₃ autofacilitation of [³H]-ACh release depends on endogenous adenosine generation channelling to the activation of A_{2A} receptors in the myenteric plexus

C. Vieira, M. Duarte-Araújo & P. Correia-de-Sá

Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Portugal.

The parasympathetic nervous system is responsible for maintaining normal intestinal function by co-releasing acetylcholine (ACh) and ATP, which can be sequentially dephosphorylated into adenosine by extracellular nucleotidases. Recently, we showed that adenosine exerts a dual role on ACh release from myenteric motoneurons by activating junctional facilitatory A_{2A} and extrajunctional inhibitory A₁ receptors (Duarte-Araújo et al., 2004, *Br. J. Pharmacol.*, **141**, 925-934). Data from our laboratory, demonstrated that endogenous ACh operates a long-lasting facilitatory action via muscarinic autoreceptors, which are sensitive to blockade by the preferential M₃ receptor antagonist, 4-DAMP (10 nM), but not by the selective M₁ antagonist, muscarinic toxin 7 (MTX-7, 1 nM). Since, conditions leading to synaptic adenosine accumulation are expected to enhance transmitter release due to the activation of A_{2A} receptors, the question then arise of how adenosine A_{2A} and muscarinic M₃ receptors interplay to regulate transmitter release in the myenteric plexus.

The experiments were performed at 37°C on rat myenteric plexus-longitudinal muscle preparations loaded with [³H]-choline (2.5 µCi/mL). The preparations were superfused with Tyrode's solution and were continuously gassed with 95% O₂+ 5% CO₂. [³H]-ACh release was evoked by two periods of electrical field stimulation (5 Hz, 200-1350 pulses, 1 ms pulse width) starting at the 12th (S₁) and 39th (S₂) min after the end of the washout period (time zero). Test drugs were added 15 min before S₂. When testing the ability of any drug to modify the effects of test drugs, the modifier was applied 15 min before starting sample collection. Drug effects on transmitter release were expressed by the ratios S₂/S₁ in the presence of test drugs as compared to the S₂/S₁ control.

Oxotremorine (100-300 µM), a non-selective muscarinic receptor agonist, dose-dependently increased evoked [³H]-ACh



release from myenteric motoneurons. The facilitatory effect of oxotremorine (300 μ M, 34% \pm 4%, n=3) was abolished by 4-DAMP (10 nM, a preferential M₃ receptor antagonist), but not by the selective M₂ antagonist, AF-DX 116 (10 μ M). The magnitude of muscarinic M₃ facilitatory tonus increased with the number of pulses delivered in each stimulation train, i.e. the inhibitory effect of 4-DAMP (10 nM) increased from 12 \pm 4% (n=4) to 46 \pm 4% (n=4) upon increasing the number of pulses from 200 to 1350, respectively. The same pattern was observed by inhibiting ecto-5'-nucleotidase activity with either α,β -methylene ADP (200 μ) or concanavalin A (0.1 mg/ml), that is upon increasing the number of pulses (from 200 to 1350 pulses) the inhibitory effect of these compounds ranged from 4 to 40%. Due to the close relation between the magnitude of tonic muscarinic M₃ and adenosine A_{2A} receptors activation, we investigated if M₃ autofacilitation was dependent on synaptic adenosine accumulation. In the presence of the selective A_{2A} antagonist, ZM 241385 (50 nM), and of adenosine deaminase (0.5 U/ml, the enzyme that inactivates endogenous adenosine into inosine), 4-DAMP (100 nM) could no longer decrease [³H]-ACh release from stimulated myenteric motoneurons.

Data suggest that muscarinic M₃ receptors modulate [³H]-ACh release indirectly by increasing adenosine output into the myenteric synapse channelling to the activation of facilitatory A_{2A} receptors. This mechanism might become relevant as the stimulation train length increases.

This work was supported by FCT (FEDER Funding).

P42. L-Citrulline, a co-product of NO biosynthesis by neuronal NO synthase (NOS), enhances the adenosine A₁-inhibitory tonus on evoked [³H]-ACh release from motor nerve terminals

A. Barroso, L. Oliveira, M.A. Timóteo & P. Correia-de-Sá
Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Portugal.

It is well established that NO produced by neuronal nitric oxide synthase (nNOS) depresses neuromuscular transmission. In several tissues, NO may act either directly on nerve terminals or indirectly by increasing adenosine production activating inhibitory A₁ receptors. However, little is known about the action of L-citrulline, the co-product in the NO biosynthesis catalyzed by nNOS, on synaptic transmission. Some arguments suggest that L-citrulline may be recycled to L-arginine in NO-synthetising cells, by the successive action of argininosuccinate synthetase and argininosuccinate lyase. This prompted us to investigate the role of L-citrulline on [³H]-acetylcholine ([³H]-ACh) release from stimulated motor nerve terminals in comparison with the effects caused by the nNOS substrate, L-arginine, and by the NO donor, SIN-1. In order to block L-citrulline conversion to L-arginine and subsequent formation of NO, we used the NOS inhibitor N ω -nitro-L-arginine (L-NOARG). Due to the putative interactions between nNOS activity and the adenosine system, we manipulated adenosine accumulation using either adenosine deaminase (ADA), the enzyme that inactivates endogenous adenosine into inosine, or the nucleoside transport inhibitor, S-(p-nitrobenzyl)-6-thioinosine (NBTI).

The experiments were performed at 37°C on rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations loaded with [³H]-choline (2.5 μ Ci/mL). The preparations were superfused with Tyrode's solution and were continuously gassed with 95% O₂+ 5% CO₂. The

phrenic nerve was electrically (5 Hz, 750 pulses, 0.04 ms) stimulated twice, at the 12th (S₁) and 39th (S₂) min after the end of the washout period. Test drugs were added 15 min before S₂. When testing the ability of any drug to modify the effects of L-Arginine, L-Citrulline and SIN-1 they were applied since the beginning of the release period. Their effects on transmitter release were expressed by the ratios S₂/S₁ in the presence of test drugs as compared to the S₂/S₁ control.

The rank order of potency for inhibiting [³H]-ACh release from motor nerve terminals was SIN-1 > L-arginine > L-citrulline; the concentrations required to decrease neurotransmitter release by about 30% were 10 μ M, 47 μ M and 470 μ M, respectively. Release-depression by L-arginine (47 μ M, -26 \pm 6, n=11) was completely prevented by L-NOARG (100 mM), but this nNOS inhibitor was ineffective on the inhibitory role of L-citrulline (470 μ M, -26 \pm 3, n=6). The inhibitory effect of L-arginine (47 μ M) was virtually unaffected by haemoglobin (10 μ M), a recognized extracellular NO scavenger. Endogenous adenosine inactivation with ADA (0.5 U/ml) or reducing adenosine transport with NBTI (10 mM), attenuated inhibition of [³H]-ACh release caused by L-arginine (47 μ M) and by L-citrulline (470 μ M), but kept unchanged the inhibitory role of SIN-1 (10 mM). In addition, selective blockade of A₁ receptors with DPCPX (2.5 nM), but not of A_{2A} receptors with ZM 241385 (10 nM), completely prevented release-depression caused by L-arginine (47 μ M). Agonist-induced activation of A₁-inhibitory and A_{2A}-facilitatory receptors with two enzymatically stable adenosine analogues, R-PIA (100 nM) and CGS21680C (2nM), respectively, failed to affect the inhibitory action of L-arginine (47 μ M).

The results suggest that nNOS catalyses the formation of two neuronally active products, NO and L-citrulline, which contribute to depress [³H]-ACh release from stimulated motor nerve terminals. While NO acting via the guanylcyclase / protein kinase G may directly reduce transmitter release probability, L-citrulline might act via enhancement of tonic A₁ receptors activation subsequent to adenosine transport to the synaptic cleft.

This work was supported by FCT (FEDER Funding).

P43. The Activation of adenosine A_{2A} receptor influences BDNF effects on synaptic transmission at the rat diaphragm neuromuscular junction

Paula A. Pousinha, Maria José Diógenes, Ana M. Sebastião and J. Alexandre Ribeiro

Institute of Pharmacology on Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon.

Adenosine modulates evoked acetylcholine release from phrenic nerve of the rat through both inhibitory (A₁) and excitatory (A_{2A}) adenosine receptors (Correia-de-Sá et al., 1991). At the developing neuromuscular junction the excitatory action of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) on synaptic transmission is facilitated by pre-depolarisation (Boulanger & Poo, 1999). Adenosine, through A_{2A} receptor activation, potentiates synaptic actions of BDNF in the hippocampus of young rats (Diógenes et al., 2004). We now investigate how adenosine influences the action of BDNF on neuromuscular transmission.

The experiments were carried out on isolated preparations of the phrenic nerve-diaphragm of the rat. The rats used were male Wistar (3–4 weeks old). Evoked end plate potentials (e.p.ps) were recorded from single fibres of innervated strips of the diaphragm at room temperature (22–25°C). The strips

(approx. 8 mm wide) were mounted in a Perspex chamber (3 ml) through which the solution flowed continuously at a rate of 3 ml.min⁻¹, gassed (95% O₂ / 5% CO₂), Krebs solution (mM: NaCl 117; KCl 5; NaH₂PO₄ 1.25; NaHCO₃ 26; MgCl₂ 1.2; CaCl₂ 2.5; glucose 10). The e.p.ps were recorded with intracellular electrodes filled with KCl (3M) and of 10-20 MΩ resistance. The nerve was stimulated supramaximally with rectangular pulses of 20 μs duration applied every 2 s. Evoked responses of 60 consecutive stimuli were average after amplification with a LTP – program 230D. The resting membrane potential of the muscle fibre was continuously monitored. In these experiments tubocurarine was added to the bath in a concentration (1.5 μM) sufficient to cause complete blockade of muscle contraction.

Alone, BDNF (20-100 ngml⁻¹) did not virtually affect e.p.ps amplitude (% change with BDNF 20ngml⁻¹: 2.5% ± 1.9% n=3). Activation of adenosine A_{2A} receptors with CGS 21680 (10nM) triggered the excitatory action of BDNF (20 ngml⁻¹) (21.4% ± 9% increase, n=3, p<0.05 compared with BDNF alone). Upon blockade of adenosine receptors with ZM 241385 (50 nM) the excitatory effect of CGS 21680 (10 nM) on BDNF action was prevented (% change: - 2.2% ± 5.4%, n=2).

The results suggest that activation of A_{2A} promotes BDNF excitatory action on neuromuscular transmission.

Work supported by FCT.
BDNF was a gift by Regeneron

Boulanger, L. & Poo, M. (1999) *Nature Neurosci.*, 2, 346-351.
Correia-de-Sá, P. et al. (1991) Inhibitory and excitatory effects of adenosine receptor agonists on evoked transmitter release from phrenic nerve endings of the rat.
Diógenes M.J., Fernandes C.C., Sebastião A.M. and Ribeiro J.A. (2004) *J Neurosci*, 24:2905.

P44. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Enhances Electrically-Evoked Striatal Dopamine Release

Antonio F. Francisco, Ana M. Sebastião, and J. Alexandre Ribeiro
Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisboa.

Although the neurotrophins promotion of neuronal survival and differentiation during development have long been known, only more recently their role in synaptic plasticity has come to be elucidated (Kang *et al* 1995, *Science* 267:1130). Much attention has been devoted to Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in particular using hippocampal preparations (Levine *et al* 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 8074). Neurotrophin effects in the corpus striatum, affected in Parkinson's disease, are now matter of research, namely the BDNF potentiation of the potassium or veratrine-stimulated release of dopamine (Goggi *et al* 2002, *Brain Res.* 941:34).

The present work aims to determine whether such a BDNF potentiation of dopamine striatal release can still be observed using a more physiologic approach such as electrical stimulation.

Striatal slices (from 4 weeks old male Wistar rats, 400 μm thickness,) were prelabeled with [³H]-DA (5 μCi, 30 min). After 1h of washout period (continuous perfusion, 0.6 ml/min), samples were collected in 3 min fractions for 1h. Basal and electrically-evoked [³H]-DA release from superfused slices were measured by liquid scintillation counting of superfusate fractions. Two electrical stimulation periods (supramaximal 2 ms pulses at 2 Hz, for 2 min), S₁ and S₂ (at 9 and 42 min) were performed and the effects of BDNF (added 20 min before S₂) on evoked DA release were quantified by calculating tritium released during both stimulation periods (S₂/S₁ ratio). Data are expressed as mean ± SEM from *n* experiments and the

significance of the effect calculated by the student's *t* test (P<0.05 was considered to represent a statistically significant difference).

Under control conditions (*i.e.* absence of test drugs in S₂) the S₂/S₁ ratio was 0.86 ± 0.02. BDNF (10 ng/ml, added before S₂) strongly increased the [³H]-DA release during this stimulation period, as reflected by an S₂/S₁ ratio equal to 1.61 ± 0.05 (n=2, P<0.05 as compared with the control). This effect of BDNF corresponds to a 98.4 ± 0.05 % increase in the evoked release of [³H]-DA.

These results suggest that BDNF enhances DA release in the striatum and further experiments will be needed to ascertain the role of adenosine A_{2A} receptor tonic activation in these findings, as previously reported regarding BDNF effects in the hippocampus (Diógenes *et al* 2004, *J. Neurosci.* 24:2905).

Supported by Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), Portugal
The gift of BDNF by Regeneron is acknowledged

P45. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Enhances Striatal Dopamine Release, an Effect Modulated by Adenosine A_{2A} Receptor

Catarina A. Gomes, Ana M. Sebastião and J. Alexandre Ribeiro
Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon.

GDNF is able to regenerate dopaminergic neurons in the midbrain *substantia nigra* projecting to the striatum (Lin *et al.* 1993, *Science* 260:1130). Since those neurons degenerate in Parkinson's disease, GDNF has been pointed out as a useful therapeutic strategy in that neurodegenerative pathology (Gill *et al.* 2003, *Nature Medicine* 9: 589).

We now examined whether GDNF exerts a pre-synaptic action upon striatal dopaminergic transmission and if that action is under control by adenosine A_{2A} receptors, which are particularly abundant in dopamine (DA) enriched areas, namely in the striatum (Hillion J. *et al.* 2002, *J. Biol. Chem.*, 277: 18091) and have been shown to influence synaptic actions of neurotrophins in other brain areas (Diógenes *et al.* 2004, *J. Neurosci.*, 24: 2905).

Striatal slices (400 μm thickness, from male Wistar rats, 4 weeks old) were prelabeled with [³H]-DA (5 mCi, 30 min). After a 1h washout period (continuous perfusion, 0.6 ml/min), samples were collected in 3 min fractions for 1h. Basal and electrically-evoked [³H]-DA release from superfused slices were measured by liquid scintillation counting of superfusate fractions. Two electrical stimulation periods (supramaximal 2 ms pulses at 2 Hz, for 2 min), S₁ and S₂ (at 9 and 42 min) were performed and the effects of GDNF (added 20 min before S₂) on evoked DA release were quantified by calculating tritium released during both stimulation periods (S₂/S₁ ratio). Drugs used to evaluate its influence upon effect of GDNF were added 20 min before S₁. Data are expressed as mean ± SEM from *n* experiments and the significance of the effect calculated by the student's *t* test (P<0.05 was considered to represent a statistically significant difference).

Under control conditions (*i.e.* absence of test drugs in S₂) the S₂/S₁ ratio was 0.71 ± 0.02. GDNF (10 ng/ml, added before S₂) strongly increase the [³H]-DA release during this stimulation period, as reflected by an S₂/S₁ ratio equal to 1.34 ± 0.1 (n=5, P<0.05 as compared with the control). This effect of GDNF corresponds to a 88.43 ± 16.9 % increase in the evoked release of [³H]-DA.

When A_{2A} receptors were blocked with ZM 241385 (50 nM, present in S₁ and S₂), the increase in DA release induced by GDNF was markedly reduced (S₂/S₁ = 0.81 ± 0.06, n=3, P>0.05, as compared with ZM 241385 alone). SCH 58261 (50 nM, in S₁ and S₂),



another A_{2A} receptor antagonist, also blocked the effect of GDNF upon DA release ($S_2/S_1 = 0.75 \pm 0.01$, $n = 3$, $P > 0.05$, as compared with SCH 58261 alone).

These results suggest that GDNF enhances DA release in the striatum and that this action requires adenosine A_{2A} receptor tonic activation.

Supported by FCT (SFRH/BD/13553/2003 - POCTI – Formar e Qualificar)

P46. BDNF regulates the expression of AMPA acid receptor subunits in cultured hippocampal neurons

Margarida V. Caldeira, Carlos V. Melo, Daniela B. Pereira, Donald Bakos, Ana Luísa Carvalho, José Esteban and Carlos B. Duarte
Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Portugal.

Along with ionotropic glutamate receptors, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) couples synaptic activation to changes in gene expression underlying long-term potentiation and short-term plasticity. In this work we studied the effect of BDNF on the abundance of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor subunits in cultured hippocampal neurons, which may contribute to the effect of the neurotrophins on synaptic plasticity. The GluR1 protein levels increased rapidly within 15 min of BDNF stimulation, but the maximum effect was observed for incubation periods up to 6 h. For longer periods of stimulation with BDNF (12 h or 24 h), the abundance of GluR1 decreased to values similar to the control. The same kinetic was observed for the GluR2 and GluR3 subunit. No significant changes were observed for the GluR4 subunit, which was present in very low levels. The increase in the GluR1 and GluR2 protein levels was impaired by incubation of the cells either with the translation inhibitors emetine or anisomycin, or with the transcription inhibitors α -amanitine or actinomycin D. Thus, BDNF-induced upregulation of GluR1 and GluR2 protein levels was transcription dependent. Real-time PCR measurements confirmed that BDNF increases the mRNA levels for GluR1 and GluR2 in cultured hippocampal neurons. Since a significant percentage of the AMPA receptor subunits expressed in neurons is intracellular and, therefore, do not participate in the response to the neurotransmitter glutamate, we have studied the kinetics of translocation of AMPA receptor subunits to the plasma membrane, upon stimulation with BDNF. The GluR1 protein associated with the plasma membrane was markedly increased by BDNF treatment during 30 min and 24 h, as compared with non-treated cells, but treatment with BDNF during 3 h was without effect. BDNF did not change significantly the GluR2 protein levels at the plasma membrane. BDNF was also shown to induce synaptic delivery of homomeric GluR1 AMPA receptors in cultured hippocampal slices. This effect was mediated by activation of Src and was independent of NMDA receptor activation. These results indicate that BDNF has a differential effect on the total expression and traffic of AMPA receptor subunits in cultured hippocampal neurons.

Supported by FCT, FEDER, Portugal

P47. BDNF does not influence the number or the affinity of the A_{2A} adenosine receptor in rat striatal slices

Natália Assaife-Lopes, J. Alexandre Ribeiro and Ana M. Sebastião
Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisbon.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and adenosine are important modulators of the central nervous system. Recently, we and others demonstrated that there is a crosstalk between the

TrkB receptor and the A_{2A} adenosine receptor (Lee and Chao, PNAS 2001, **98**: 3555; Diógenes et al., J. Neurosci 2004, **24**: 2905). However, these studies were focused on the influence of the A_{2A} receptor on the phosphorylation of TrkB and the actions of BDNF. The influence of TrkB activation on the A_{2A} receptor has not been a matter of investigation. Striatum is a brain area where there is an abundant expression of A_{2A} receptors and also expresses TrkB receptors. The aim of this work is to evaluate whether BDNF modulates the A_{2A} adenosine receptor in the rat striatum.

Striatal slices (400 μ m) from 3-4-weeks-old male Wistar rats were incubated with BDNF (10 or 50 ng/mL) for 40 minutes. Parallel slices from the same animal were incubated in the absence of BDNF (control). The slices were then homogenized and centrifugated in order to obtain the membrane fractions. 40-45 μ g of membranes (200 μ L final volume) were incubated at room temperature for three hours in the presence of [³H]CGS21680 (47 Ci/mmol), tris-HCl 50 mM and MgCl₂ 10 mM. Nonspecific binding was defined in the presence of 100 μ M of 2-chloroadenosine; at 20 nM of [³H]CGS21680 nonspecific binding represented around 24% of the total binding. The reaction was stopped by the addition of cold buffer followed by rapid filtration and the filters were transferred to a vial and counted by a liquid scintillation counter.

In control conditions, the Bmax and Kd obtained for [³H]CGS21680 binding were 2357 ± 144 fmol receptor/mg protein and 32.72 ± 5.8 nM, respectively ($n=14$). Preincubation with BDNF (10 ng/mL) for 40 minutes at 32°C did not modify ($p > 0.05$) the number (2579 ± 124.6 fmol receptor/mg protein) or the affinity ($Kd = 30.96 \pm 4.4$ nM) of the A_{2A} adenosine receptor for CGS21680 ($n=9$). When increasing BDNF concentration up to 50 ng/mL, [³H]CGS21680 binding also remained similar to control (2223 ± 266.1 fmol receptor/mg protein for Bmax and 38.13 ± 12.72 nM for Kd, $n=5$).

The present results suggest that TrkB activation for short periods of time (40 minutes) does not affect neither the number nor the affinity of the A_{2A} adenosine receptor for [³H]CGS21680.

Supported by FCT (POCTI/NSE/37398/2001)

BDNF was a kind gift by Regeneron

P48. BDNF upregulates the vesicular glutamate transporters in cultured hippocampal neurons

Carlos V. Melo, Carla G. Silva and Carlos B. Duarte
Center for Neuroscience and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is a pro-survival protein involved in neuronal development and synaptic plasticity. In the hippocampus, BDNF strengthens excitatory synapses and has a role in LTP. In this work we investigated if BDNF could upregulate the vesicular glutamate transporters (VGLUTs) 1 and 2, which would partly account for the increase in glutamate release observed during LTP. Cultured rat hippocampal neurons were incubated with 100 ng/ml of BDNF, at different time points, and VGLUTs gene and protein expression were analysed by real-time PCR and immunoblotting, respectively. At DIV7, BDNF rapidly increased VGLUT2 mRNA and protein levels, in a dose-dependent manner. VGLUT1 expression was also increased, but only transiently. Inhibition of transcription with actinomycin-D or α -amanitine, as well as the translation inhibitors, emetine and anisomycin, prevented the increase of VGLUTs. Immunocytochemistry revealed an upregulation in VGLUT2 labelling on the

cell body and on punctate labelling of the neurites, after 30 minutes of incubation with BDNF, as observed by fluorescence microscopy. The increase in punctate labelling was also observed after 3 hours of stimulation, indicating that BDNF may also affect the subcellular distribution of the vesicular glutamate transporters. This effect of BDNF was specifically mediated by TrkB receptors, since it was not observed in the presence of IGF-1 or FGF-b, which activate other Tyrosine Kinase Receptors. At DIV14, BDNF stably increased VGLUT1 expression, whereas VGLUT2 levels were not significantly altered. VGLUT2 and VGLUT1 are both expressed in hippocampal neurons during embryonic and neonatal development in contrast to the adult tissue that only contains VGLUT1. Therefore, our results suggest that BDNF may regulate VGLUT expression during the development of hippocampal neurons, and the effect of the neurotrophin on VGLUT1 may also contribute to the increase in glutamate release in LTP.

Supported by FCT, FEDER and Bissaya Barreto Foundation

P49. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) decreases [³H] gamma-aminobutyric acid ([³H] GABA) uptake in the rat hippocampal nerve terminals

Sandra H. Vaz, J. Alexandre Ribeiro and Ana M. Sebastião

Institute of Pharmacology and Neurosciences, Faculty of Medicine and Institute of Molecular Medicine, University of Lisboa.

BDNF inhibits γ -gamma-aminobutyric acid (GABA) release from hippocampal synaptosomes, acting on GABA transporters (Canas *et al.*, 2004, Brain Res., 1016: 72). Since the principal function of transporters is re-uptake of neurotransmitters from the synaptic cleft, we studied the effect of acutely applied BDNF upon the uptake of GABA by hippocampal nerve terminals (synaptosomes). The influence of adenosine A_{2A} receptor upon BDNF action was also evaluated because A_{2A} receptors are responsible for the excitatory action of BDNF upon synaptic transmission (Diógenes *et al.*, 2004, J Neurosci 24:2905).

Synaptosomal fraction was prepared from hippocampus of 3-4-weeks-old male Wistar rats. GABA uptake was determined using [³H]GABA as a radiotracer. The synaptosomal suspension (0.5 mg protein/ml) was preincubated at 37°C for 20 minutes in a total volume of 300 μ l, and the transport was initiated by addition of 5 μ M [³H]GABA (specific activity 0.99 Ci/mmol). After 40 seconds the transport was terminated by the addition of 5 ml ice-cold Krebs-HEPES solution followed by rapid filtration and washing out of the preparation. GABA uptake was calculated as the difference between the total [³H]GABA taken up by synaptosomes and the non-specific component of [³H]GABA uptake, which was determined by preincubation with SKF89976a (0.2mM), an inhibitor of GABA transport.

BDNF (10 - 100 ng/mL) decreased GABA uptake by 7.17 \pm 3.67 % (n=4) for 10 ng/mL, by 20.22 \pm 2.10 % (n=16, p<0.05) for 30 ng/mL and by 28.93 \pm 5.74 % (n=4) for 100 ng/mL. This effect involves tyrosine-kinase B (TrkB) receptor phosphorylation, since it was abolished by K252a (200nM) which prevents TrkB-mediated phosphorylation.

Activation of adenosine A_{2A} receptors with the selective agonist CGS 21680 (30nM) did not have any appreciable effect on GABA uptake (n=7). In the presence of CGS 21680 (30nM) the effect of BDNF on GABA transport was similar to the effect of BDNF (30 ng/mL) in the absence of CGS 21680 (30nM) (n=7).

These results suggest that BDNF, via TrkB, inhibits the GABA

uptake in hippocampal synaptosomes, and that this action might be independent of adenosine A_{2A} receptors activation.

Supported by FCT (POCTI/NSE/37398/2001) and Regeneron

P50. BDNF promotes survival of cortical neurons exposed to 3-nitropropionic acid

S. Almeida, C.R. Oliveira, A.C. Rego

Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, and Center for Neuroscience and Cell Biology of Coimbra, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

3-Nitropropionic acid (3-NP), a complex II inhibitor of the electron transport chain, causes Huntington's disease (HD)-like symptoms after administration into animals. However, primary mechanisms of cell death are not clearly understood. In this study, we investigated the role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in cell death induced by 3-NP, using cultured cortical neurons. Exposure to BDNF and NGF significantly decreased 3-NP-induced caspase-3-like activity and nuclear condensation/fragmentation. Under these conditions, no significant changes in mitochondrial levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2 were observed. Our data also showed that K252a and K252b, two inhibitors of Trk tyrosine kinase, but not anti-p75 neutralizing antibody, blocked the neuroprotective effect evoked by BDNF and NGF. Furthermore, BDNF highly increased phosphorylation of Akt and MEK1/2, suggesting the involvement of the pathways regulated by these two kinases on BDNF neuroprotection. In addition, BDNF prevented the decrease in CREB-binding protein (CBP) levels induced by 3-NP. CBP has been reported to be sequestered by aggregates of mutant huntingtin implicating a decreased activity of acetyltransferases in HD. Therefore, the use of neurotrophic factors could be a promising therapeutic strategy against cell death occurring in Huntington's disease.

P51. Differential role of MAPK signalling pathways in neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death in cultured hippocampal neurons

João R. Gomes, Ramiro D. Almeida, Bruno J. Manadas, Arsélio P. Carvalho and Carlos B. Duarte

Center for Neurosciences and Cell Biology, Department of Zoology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

The neurotrophin BDNF protects neurons against glutamate excitotoxicity, but the signalling mechanisms involved have not been fully elucidated. We have previously shown that the PI3-K pathway plays an important role in neuroprotection of BDNF, under excitotoxic conditions. In this work we investigated the role of MAPK signalling pathways in neuroprotection by BDNF, in cultured hippocampal neurons. This family includes the ERK pathway, which has a survival promoting activity, and the p38 and JNK stress pathways, which contribute to promote cell death. Stimulation of the cells with glutamate induced apoptotic cell death, as determined by nuclear condensation. Cell death was partially prevented by pre-incubation of the neurons with BDNF for 24h. This effect of the neurotrophin was mediated by Trk receptors, since it was abolished by pre-treating the neurons with K252a, an inhibitor of this family of receptors. Accordingly, western blot experiments showed that K252a inhibits Trk receptor phosphorylation induced by BDNF. BDNF induced a transient phosphorylation of ERK1/2 and inhibition of MEK, the enzyme responsible for ERK phosphorylation, prevented



neuroprotection by BDNF under excitotoxic conditions. In this work MEK inhibition was performed with the chemical inhibitors PD098,059 and U0126, or by transfecting hippocampal neurons with a dominant negative form of MEK. Since glutamate is known to activate the p38 and JNK stress pathways, we investigated if the neuroprotection by BDNF could arise from the inhibition of p38 and JNK stress pathways. Control experiment showed that glutamate induces a transient phosphorylation of p38 and JNK, detected by western blot, but pre-incubation of hippocampal neurons with BDNF did not affect the activation of these signalling pathways. Taken together the results indicate that the Ras/ERK and the PI3-K signalling pathways are involved in neuroprotection by BDNF under excitotoxic conditions, whereas the p38 and JNK stress pathways are not involved.

Supported by FCT, FEDER and Bissaya Barreto Foundation

P52. Differentiation of mice adult neural stem cells

Ana da Silva¹, Jorge Pereira², Catarina R. Oliveira¹, João B. Relvas² and A. Cristina Rego¹

1- Center for Neuroscience and Cell Biology and Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal; 2- Institute of Cell Biology, Swiss Federal Institute of Technology Zurich, Switzerland.

Neural stem cells (NSC) are tissue-specific multipotent stem cells, capable of self-renewal that can differentiate into neurons, astrocytes and oligodendrocytes. These dividing cells can be isolated from the inner cell mass of the blastocyst during the early stage of development, the embryonic stem cells, or from postnatal or adult mammalian brain, termed adult stem cells. The adult NSC can be obtained from restricted neurogenic brain regions within the central nervous system (CNS), the subventricular zone and the hippocampal subgranular zone. NSC can be grown *in vitro* in suspension as spherical aggregates, the neurospheres, which contain a small number of multipotent stem cells and a larger population of restricted progenitor cells. Neurospheres can proliferate in the presence of the mitogens epidermal growth factor (EGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF). In this study we isolated adult NSC from mice cortex at postnatal day 0-2, which were maintained in culture as neurospheres. These cells were further differentiated into neurons in the absence of mitogenic growth factors and in the presence of nerve growth factor (NGF), brain derived growth factor (BDNF) or retinoic acid plus KCl. The cells were immunostained for anti-*nestin* (a marker of neural precursors), anti-*TujIII* (a specific neuronal marker) and anti-*GFAP* (a marker for astrocytes and cells of glial origin in the CNS). Preliminary data showed that mice adult NSC can differentiate into neurons in the presence of BDNF or retinoic acid-KCl suggesting that these cells can be used for transplantation in *in vivo* models of neurodegenerative disorders.

P53. A slow after-hyperpolarization-like current (sAHP) in differentiating N1E-115 neuroblastoma cells

P. A. Lima, & P. F. Costa

Dep. Fisiologia, Fac. Ciências Médicas, UNL, Lisboa, Portugal.

A pivotal determinant for neuronal excitability is the slow afterhyperpolarization (sAHP) which follows a train of action potentials. Although the underlying current (IsAHP) is present in

many neurones, its identity and characteristics are neuron-type specific and still subject of controversy. Previous current-clamp experiments carried out elsewhere have disclosed the presence of sAHP in these cells¹. Whole-cell recordings from undifferentiated and differentiated N1E-115 neuroblastoma cells were performed to characterize the IsAHP in these cells.

A slowly inactivating current lasting 2-8 seconds was found in differentiated cells following a brief (200ms) depolarizing step (+20 mV). This current, which has a predominant component that decays with a time constant of 1.5-3 seconds, conducts potassium as its current-voltage relationships shows high level of dependency to external potassium. The kinetics is dependent on voltage and the activation is voltage-dependent.

Pharmacological experiments reveal a multiple identity for this current. The sAHP-like current shows dependency for external Ca^{2+} and it is substantially reduced with cobalt (1mM). Apamin (0.1-1 μ M), a specific toxin for small-conductance Ca^{2+} activated K^+ currents, reduced only a fraction of the current (10-20%). Somehow surprisingly, all the remaining fraction of the slow inactivating component was abolished by 4-AP (100 μ M). After such drug additions, one can still observe a robust almost-non-inactivating component which shows activation and inactivation curves typical of M-current.

The slowly inactivating current is not present in non-differentiated cells and it increases with differentiation. The non-inactivating M-like component is present at both cell stages.

The functional relevance of such currents is discussed in the context of cell-differentiation.

1) Moolenaar WH, Spector I. (1979). *J Physiol.* 292:297-306.

P54. Expression of an inactivating K^+ current in differentiating N1E-115 cells

A. I. Santos, M. M. Nascimento, P. F. Costa

Dep. Fisiologia, Fac. Ciências Médicas, UNL, Lisboa, Portugal.

The presence of several types of potassium currents in differentiated N1E-115 cells has been reported. This study concerns the disclosure of an A-like potassium current during differentiation.

Undifferentiated N1E-115 cells were cultured in growth culture medium (GM) – 90% DMEM, 10% FBS – for 1-6 days and compared with differentiated cells, cultured for 1-16 days in differentiation medium (DM) – 90% DMEM, 2.5% FBS, 1.5% DMSO. At this stage, cells were taken as differentiated due to the presence of membrane processes. Patch pipettes (2-3 M Ω) were used for whole-cell recording under voltage clamp conditions in the presence of TTX 1.5 μ M. Current subtraction was used to isolate the 4-AP-sensitive K^+ current in both groups of cells. Steady-state activation and inactivation parameters were obtained from conductance versus voltage plots.

N1E-115 cells grown in normal medium showed non inactivating potassium current up to 1 nA in amplitude; time in DM determined an overall increase in current amplitude. An inactivating component was found in 75% of the differentiated cells. There was a gradual increase in current amplitude particularly obvious after 3 days of differentiation.

The inactivating component that is incrementally expressed in the course of differentiation has A-current characteristics. This was confirmed by the application of 4-AP (100 nA). N1E-115 cells grown in normal medium showed no sensitivity to 4-AP. On the other hand, differentiated cells showed a 4-AP sensitive component corresponding to up to 80% of total current (DM 15). Control amplitude increased from 1 nA (DM 1) to 4.6 nA (DM16),

whereas the current disclosed by 4-AP increased from 0.5 nA (DM 1) to 3.3 nA (DM 16). The present results show that in the course of differentiation in N1E-115 cells there is a sudden expression of an inactivating 4-AP sensitive K^+ current that goes with an increase in density of the non inactivating component.

P55. Hippocampal mossy fiber long-term potentiation and presynaptic calcium in a zinc chelation study

N. C. Matos¹, C. M. Matias², M. Arif¹, J.C. Dionísio³ and M. E. Quinta-Ferreira⁴

1- Department of Chemistry, University of Beira Interior (UBI), Covilhã, Portugal; 2- Department of Physics, University of Trás-os-Montes and Alto Douro (UTAD), Vila Real, Portugal; 3- Department of Zoology, University of Lisbon, Block C2, Campo Grande, Lisboa, Portugal; 4- Department of Physics and Center for Neurosciences of Coimbra, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Zinc exists in the synaptic vesicles of hippocampal mossy fibers in high concentrations and is released into synaptic cleft in a calcium-dependent way following high-frequency stimulation, which may cause different pre- or postsynaptic actions. The long-term potentiation (LTP) of the hippocampal mossy fiber is an N-methyl-D-aspartate receptor-independent form of long-lasting synaptic plasticity characteristic of the zinc-enriched mossy fiber synapses from CA3 area, being generally assumed that it is mediated by a persistent increase of evoked transmitter release. Controversial results have been obtained about the effect of released zinc on mossy fiber LTP induction. In this studies we measured fast mossy fibers zinc changes using de fluorescent zinc probe N-(6-methoxy-8-quinolyl)-para-toluenesulfonamide (TSQ) caused by the application of two tetani (100 Hz, 1 s) to the mossy fiber pathway. The formation of LTP was evaluated from posttetanic field potential responses triggered by single electrical stimulation delivered at 0.016 Hz, to the same pathway. The experiments were performed at the synaptic system mossy fibers-CA3 pyramidal neurons from CA3 area of rat hippocampal slices (400 μ m). We observed that tetanic stimulation induce LTP in both control medium and in the presence of 20 μ M of the zinc quelator N,N,N',N'-tetrakis (2-pyridylmethyl)ethylenediamine (TPEN), indicating that zinc is not necessary for induction of mossy fibers LTP. We have also measured, in the same experiments, presynaptic calcium transients evoked by single stimuli, using the calcium indicator Fura-2. We have observed that the calcium signals recorded before LTP induction, were not changed after LTP, both in the absence and presence of the zinc chelator TPEN. These results indicate that, at the concentration used, TPEN does not prevent the induction of mossy fiber LTP, nor affects the relative amplitude of the pre- and post-LTP calcium signals.

P56. Neuronal excitability due to high concentrations of nifedipine may be operated by Ca^{2+} penetration through activated TTX-sensitive Na^+ channels

J. Costa, M.G.B. Lobo & P. Correia-de-Sá

Laboratório de Farmacologia, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Portugal.

The effects of nifedipine, a drug used commonly for treating hypertension and angina, are attributed to its blocking action on Ca_v1 (L-type) channels. Compared with other dihydropyridines,

nifedipine has been reported to have a high incidence of neurologic adverse reactions (e.g. anxiety, insomnia, dizziness, tremor, nervousness, confusion). Recently, Hirasawa and Pittman (2003) found a paradoxical effect of nifedipine on miniature excitatory postsynaptic currents (mEPSCs) recorded from hypothalamic neurons, which was not observed with other chemically related dihydropyridines. Surprisingly, the effect of the drug was not through blockade of Ca_v1 (L-type) channels. While trying to evaluate the ability of nifedipine to block ^{45}Ca uptake into rat hippocampal synaptosomes depolarised by the Na^+ channel activator, veratridine (VT), we made the incidental observation that in micromolar concentrations this drug increased rather than depressed ^{45}Ca uptake in a cadmium-insensitive manner. In view of the relevance of increased Ca^{2+} influx into hippocampal nerve terminals during physiological (e.g. learning and memory) and pathological (e.g. epileptiform attacks, brain ischemia) conditions, we designed experiments to study the pharmacology of nifedipine excitation.

Synaptosomes were prepared from rat hippocampal homogenates following a method previously described (Cunha *et al.*, 1995). Samples (50 μ l) of synaptosomal suspension were pre-incubated in the presence of test drugs for 10 min, at 37 °C. Synaptosomes were incubated during 3 min with a solution containing $^{45}CaCl_2$ (at a final concentration of 0.32 μ Ci/ μ mol) in the presence of veratridine (10 μ M). Adding 4 ml of ice-cold EGTA solution, followed by filtration through GF/C glass-fibre filters, stopped ^{45}Ca uptake. The radioactivity associated with the synaptosomes was determined by liquid scintillation spectrometry. To avoid endogenous adenosine interference, the experiments were performed in the presence of adenosine deaminase (2 U/ml).

Nifedipine (0.001-10 μ M) caused a dual role on veratridine (10 μ M)-induced ^{45}Ca uptake. In the nanomolar range (<0.3 μ M), nifedipine decreased ^{45}Ca uptake in a $CdCl_2$ (500 μ M)-sensitive manner. Nifedipine (0.3-10 μ M) consistently facilitated ^{45}Ca uptake in the presence of $CdCl_2$ (500 μ M). The facilitatory effect of nifedipine was not mimicked by nitrendipine (0.001-10 μ M) neither was apparent upon depolarisation with 30 mM KCl. Extracellular Na^+ substitution by N-methyl-D-glucamine (132 mM) or blockade of Na^+ currents with tetrodotoxin (1 μ M), prevented nifedipine-facilitation. The Na^+/Ca^{2+} -exchanger inhibitor, KB-R7943 (3-50 μ M), did not mimic facilitation by nifedipine. Nifedipine (0.3-10 μ M) consistently attenuated intracellular Ca^{2+} accumulation caused by blocking Na^+/K^+ -ATPase with ouabain (5 mM) or by activating ionotropic NMDA, non-NMDA (AMPA/kainate) and nicotinic receptors respectively with L-Glutamate (10-100 μ M) and 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium (DMPP, 1-10 μ M). It is worth noting that receptor-operated ^{45}Ca uptake was largely independent on the influx of Na^+ through TTX-sensitive channels.

Data suggest that paradoxical nifedipine facilitation of ^{45}Ca uptake into hippocampal synaptosomes is independent of voltage-gated Ca^{2+} channels. The findings are compatible with the indispensable role of voltage-sensitive Na^+ channels for nifedipine-induced increases of ^{45}Ca uptake into depolarised synaptosomes. Under certain conditions the TTX-sensitive Na^+ channel may be transformed into one that is promiscuous in respect to ion selectivity, permitting Ca^{2+} to permeate as readily as Na^+ upon cellular depolarisation. A plausible mechanism for nifedipine-mediated facilitation of synaptosomal ^{45}Ca uptake is a conformational stabilization of the Na^+ channel to a state also favouring Ca^{2+} permeability. In support with this hypothesis, we found that nifedipine (0.3-10 μ M) attenuated hypotonic haemolysis in a similar manner as the neuroleptic drug, chlorpromazine.

This work was supported by FCT (FEDER Funding).

P57. Neuropeptide Y Receptors Modulate $[Ca^{2+}]_i$ Changes In Retinal Neural Cells

Ana Rita Álvaro^{1,4}, A.R. Santiago^{1,4}, A.P. Silva¹, J.O. Malva^{1,2}, E. Grouzmann³, A.L. Carvalho¹, A.F. Ambrósio^{1,4}, C. Cavadas^{1,5}



1- Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra; 2- Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 3- Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, CHUV, Lausanne, Switzerland; 4- Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 5- Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal..

Neuropeptide Y (NPY) is a 36 amino acid peptide, and its effects are mediated through the activation of six G-protein-coupled receptors named NPY Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, and Y₆. NPY is present in the retina, but its role is fairly unknown. The aim of the present study was to investigate the role of NPY and NPY receptors in the [Ca²⁺]_i changes in rat retinal neural cell cultures.

Rat retinal cells were obtained from newborn Wistar rats and cultured for 9 days. NPY-producing cells were identified by immunocytochemistry and the content of amidated-NPY was quantified by a sandwich-ELISA assay. The expression of NPY and its receptors was determined by RT-PCR. Single cell [Ca²⁺]_i measurements were carried out with fura-2-AM fluorescence imaging.

The intracellular content of amidated-NPY in retinal cells was 1.4±0.1 fmoles NPY/million cells, and NPY was localised both in neurons and in glial cells. Retinal cells expressed mRNA for both NPY and NPY Y₁, Y₂, Y₄ and Y₅ receptors. NPY inhibited heterogeneously the increase in [Ca²⁺]_i evoked by 30 mM KCl in a concentration-dependent manner. The [Ca²⁺]_i increase was also inhibited by [Leu³¹Pro³⁴]NPY (Y₁/Y₄/Y₅ agonist) and NPY(19-23) (Gly1, Ser3, Gln4, Thr6, Ala31, Aib32 Gln34) PP (Y₅ agonist), but not by NPY13-36 (Y₂ agonist). The inhibition of KCl-evoked [Ca²⁺]_i responses by NPY was partially prevented by the selective receptor antagonists NPY Y1 (BIBP 3226) and NPY Y₅ (L-152,804).

These results indicate that rat retinal cells synthesize NPY and express NPY Y₁, Y₂, Y₄ and Y₅ receptors. Also, NPY inhibits [Ca²⁺]_i changes in some cells through the activation of NPY Y₁, Y₄ or Y₅ receptor subtypes, thus modulating visual information processing in the retina.

Supported by FCT, Portugal (POCTI/CBO/38545/2001, POCTI/NSE/46848/2002 and SFRH/BD/12900/2003); Recherche des Maladies Cardio-Vasculaires (Switzerland); and FEDER.

P58. Heme Oxygenase-1: A Defense Against Oxidative Stress in Rat Retinal Endothelial Cells

Áurea Castilho, Célia Avelaira, Ermelindo Leal, Andreia Serra, Carolina Fernandes, Rita Meirinhos, António F. Ambrósio
Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra.

Purpose: Diabetic Retinopathy (DR) is a leading cause of visual disability and blindness among adults in western countries. Hyperglycemia may induce oxidative stress, which has been shown to be involved in the pathogenesis of this disease. Since the expression of heme oxygenase-1 (HO-1), which is considered a protective enzyme, may be induced by stress conditions, we investigated the potential protective role of HO-1 in retinal endothelial cells exposed to oxidative stress conditions.

Methods: Rat retinal capillary endothelial cells (TR-iBRB2 cell line) were exposed to D-glucose (30 mM), mannitol (25 µM; osmotic control), H₂O₂ (100 µM) or NOC-18 (250 µM) for different periods of time, in the absence or in the presence of Tin protoporphyrin IX - SnPPiX (10 µM), an inhibitor of HO-1. HO-1 immunoreactivity was evaluated by Western Blotting and immunocytochemistry, and cell viability was assessed by MTT assay.

Results: Chronic exposure to high glucose or mannitol (7 days) slightly increased the immunoreactivity of HO-1. The protein levels of HO-1 also increased in endothelial cells exposed to high

glucose, H₂O₂ or NOC-18 in a time-dependent manner. In addition, HO-1 protein levels in cells exposed to H₂O₂ or NOC-18, in the presence of SnPPiX, were higher than those observed in cells exposed to H₂O₂ or NOC-18 alone. Oxidative stress conditions (H₂O₂ and NOC-18) decreased cell viability, but the viability of endothelial cells exposed to H₂O₂ or NOC-18, in the presence of SnPPiX, was lower than in cells exposed to H₂O₂ or NOC-18 alone, suggesting that HO-1 was protecting cells.

Conclusions: These results demonstrate that high glucose and oxidative stress increase HO-1 levels and decrease endothelial cell viability. The results also suggest that HO-1 might exert a protective role against oxidative stress in retinal endothelial cells and that these cells may compensate the inhibition of HO-1 activity by over expressing this enzyme.

Supported by FCT – POCTI/CBO/38545/2001; SFRH/BD/9686/2002, and FEDER.

P59. Interleukin-1 Receptor Type I is Regulated by High Glucose and Interleukin-1 beta in Retinal Cells

Célia Avelaira¹, Áurea Castilho¹, Ermelindo Leal¹, Andreia Serra¹, Ana R. Álvaro², Carolina Fernandes¹, Rita Meirinhos¹, António F. Ambrósio^{1,2}
1- Center of Ophthalmology of Coimbra, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 2- Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra.

Purpose: Diabetic Retinopathy (DR) has been considered a low-grade chronic inflammatory disease. It was demonstrated that several genes involved in inflammatory processes are upregulated in diabetic retinas. The production of interleukin-1 beta (IL-1 beta), a pro-inflammatory cytokine, is also increased, suggesting that IL-1 beta may play an important role in blood-retinal barrier and neuronal dysfunction.

Since IL-1 beta can be synthesized by different cell types and may affect different cell types expressing interleukin-1 type 1 receptor (IL-1RI) this study was conducted to identify the retinal cells that synthesize IL-1 beta and express IL-1RI. The effect of high glucose and IL-1 beta on the expression of IL-1RI in retinal cells was also investigated.

Methods: Rat retinal capillary endothelial cells (TR-iBRB2 cell line) and rat retinal primary neural cultures were exposed to high concentrations of glucose (30mM) or mannitol, the osmotic control, for 7 days. The cells were also exposed in a time-dependent manner (1, 3, 6, 12, 24 h) to glucose, mannitol or IL-1 beta (10ng/ml). IL-1 beta, IL-1RI and interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RacP) immunoreactivity was evaluated by western blot analysis and immunocytochemistry.

Results: We observed that both retinal neurons, glial cells and endothelial cells synthesize IL-1 beta and express its receptor, IL-1RI. Long-term exposure of endothelial cells to high glucose (7 days) significantly decreased the protein content of IL-1RI. Similar results were obtained in the presence of mannitol. However, the expression of IL-1RI was not altered in retinal neural cultures exposed to chronic high glucose. In short-time exposure to high glucose or IL-1 beta (1-24h) it was observed a time-dependent downregulation of IL-1RI in endothelial cells and retinal neural cultures. The protein content of IL-1RacP was not altered either by high glucose (long- and short-term exposure) or IL-1beta in retinal cells.

Conclusions: Several types of retinal cells are able to synthesize IL-1 beta. The IL-1 beta receptor, IL-1RI, is also expressed by several cell types, indicating that they may be directly affected by IL-1beta. These results also show that high glucose, probably due to osmotic stress, and IL-1 beta downregulate the protein content of IL-1RI in retinal cells. The downregulation of IL-1RI may have some implications in IL-1 beta signaling in retinal cells.

Support: FCT - POCTI/CBO/38545/2001, SFRH/BD/9686/2002, SFRH/BD/18827/2004 and FEDER



Calendário SPN 2005

- Bolsas · Prémios
- Reuniões · Publicações
- Outras reuniões

- **19-21 Maio**
Fórum de Neurologia 2005,
Grande Hotel do Luso
- **20 Maio**
Divulgação de Premiados e
Bolseiros
- **18-22 Junho**
Congresso da ENS, Viena
- **30 Junho**
Limite para candidatura a
Prémios da SPN (1.ª fase)
- **17-20 Setembro**
Congresso da EFNS, Atenas
- **20 Setembro**
Limite para envio de resumos
para o Congresso 2005
- **31 Outubro**
Limite para notificação de
aceitação
- **5-11 Novembro**
Congresso Mundial de Neurologia,
Sydney
- **15 Novembro**
Edição dos resumos na Sinapse
(edição electrónica)
- **17 Novembro**
Publicação da Sinapse (volume
5; n.º 2)
- **17-19 Novembro**
Congresso de Neurologia 2005,
Hotel Marriott, Lisboa
- **31 Dezembro**
Limite para candidatura a
Prémios da SPN (2.ª fase)

JdL

JOGO do LUSO

Quinta-feira, 19 de Maio, ao Serão

Neurologia e neurociências. História da medicina e da neurologia.
Cultura médica. Informação geral. Curiosidades. Extravagâncias.



Os temas serão alguns destes.
Mas, quais?

Tremores	BDNF	Cinema	Histologia
Via verde	FC Porto	Ambiente	Poesia
Genoma	Pintura	Olhos	Meningites
Crime	Cérebro	Pin-up's	Zoologia
Epilepsia	Epónimos	Sinapse	Glutamato

Cinco equipas | 25 concorrentes.
O público também ganha.

Congresso de Neurologia 2005

Hotel Marriott, Lisboa
17 a 19 de Novembro

Limite para o envio de resumos:
20 de Setembro de 2005



Fotografia:

Lisboa, Cais das Colunas. Espólio da Fotografia Beleza. s/ data | cxF0-17
©Mário Ferreira/ Douro Azul, S.A.

Fórum de Neurologia 2005

Grande Hotel do Luso, 19 a 21 de Maio de 2005

Tipos de Comunicações:

CB - Comunicações orais breves (5+2 min); CO - Comunicações orais (10+2 min).

PROGRAMA

Quinta-feira, 19 de Maio

13.30 Abertura do secretariado

14.00 1ª Sessão - Comunicações Breves

Tema: Infecções em Neurologia

Moderadores: Luís Monteiro (Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António)

Fernando Matias (Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra)

CB01 Encefalite crónica a enterovirus com *status epilepticus* no âmbito de uma imunodeficiência comum variável.

Gabriella Di Virgilio¹, Alexandra Diniz², Paula Garcia², Conceição Robalo², Isabel Fineza².

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra, 2-Serviço de Neuropediatria e Doenças Metabólicas, Hospital Pediátrico de Coimbra.

gdivirgilio@interacesso.pt

CB02 Encefalite por herpes simples com LCR normal?

Nuno Vila-Chã, Teresa Mendonça, Álvaro Machado, Assunção Tuna

Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António.

asstuna@mail.telepac.pt

CB03 *Zoster sine herpette*

Elsa Parreira, Rita Simões, Vasco Salgado

Serviço de Neurologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora.

elsaparreira@mail.telepac.pt

CB04 Nevrite Craniana Secundária a Neurosífilis

Sofia Silva Carvalho¹, João Paulo Gabriel², António Braga da Costa³, Paula Ribeiro², Mário Rui Silva².

1-Serviço de Cardiologia, 2-Serviço de Neurologia, 3-Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA.

jp.sequeira@iol.pt

CB05 Paquimeningite Hipertrófica

João Paulo Gabriel¹, Nelson Barros², Diogo Portugal³, Rui Chorão¹, Mário Rui Silva¹.

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Medicina Interna, 3-Serviço de Otorrinolaringologia. Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA.

jp.sequeira@iol.pt

CB06 Tuberculose do Sistema Nervoso Central

João Cerqueira¹, Ricardo Maré¹, Pedro Beleza¹, Manuel Ribeiro², José Figueiredo¹, Fátima Almeida¹, Esmeralda Lourenço¹.

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Neurorradiologia, Hospital de São Marcos, Braga.

jcerqueira@ecsaude.uminho.pt

CB07 Enfartes Cerebrais Múltiplos de Provável Etiologia Vasculítica em Doente Infectado com HIV

Pedro Beleza¹, Assunção Tuna², Rosário Almeida², Carlos Correia², Manuel Correia²

1-Serviço de Neurologia, Hospital de São Marcos, Braga, 2-Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Porto.

pedrobeleza76@hotmail.com



15.30 15.30 2ª Sessão - Comunicações Breves

Tema: Doenças Vasculares Cerebrais

Moderadores: Mário Rui Silva (Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Vila Real)

Patrícia Canhão (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)

CB08 Trombose venosa cerebral após embolização de meningioma da fossa posterior

Vítor Tedim Cruz^{1,4}, Patrícia Canhão¹, Luísa Biscoito², João Lobo Antunes³, Paula Coutinho⁴

Serviços de 1-Neurologia, 2-Neurorradiologia e 3-Neurocirurgia, Hospital Santa Maria, 4-Serviço de Neurologia, Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira.

vcruz@hospitalfeira.min-saude.pt

CB09 Trombose Venosa Cerebral Associada a Fístula Arteriovenosa Dural

Miguel Cordeiro², Lúcia Sousa¹, Gil Cunha², Augusto Goulão³, António Freire¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Imagiologia, Hospitais da Universidade de Coimbra; 3-Serviço de Neurorradiologia, Hospital Garcia de Orta.

mcordeiro@gmail.com

CB10 Trombose venosa cerebral e hipotireoidismo – uma associação possível?

Ana Rita Peralta, Leonor Correia Guedes, Patrícia Canhão

Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

speralta@mail.telepac.pt

CB11 Embolia cerebral a partir de trombo carotídeo associado a consumo de cocaína e anemia

Vítor Tedim Cruz^{1,2}, Paulo Batista¹, Teresa Pinho Melo¹

1-Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais, Serviço de Neurologia, Hospital Santa Maria; 2-Serviço de Neurologia, Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira.

vcruz@hospitalfeira.min-saude.pt

CB12 AVC Isquémico de Etiologia Atípica

Rui Matos¹, Teresa Nunes¹, Irene Mendes¹, M^a José Loureiro², Carlos Cotrim²

1-Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada. 2-Serviço de Cardiologia, Hospital Garcia de Orta, Almada.

rmcmatoshgo@clix.pt

CB13 Lesões Isquémicas Vértebro-basilares Múltiplas em Relação Com Oclusão da Artéria Carótida Interna

Maria Rita Peleção¹, Isabel Fragata², Manuel Manita¹, Alexandra Bandeira², Miguel Lourenço¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Neurorradiologia, Hospital de S. José, Centro Hospitalar de Lisboa

isabelfragata@clix.pt

16.15 3ª Sessão - Comunicações Breves

Tema: Doenças Vasculares Cerebrais

Moderadores: Fernando Pita (Serviço Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada)

Isabel Henriques (Serviço de Neurologia, Hospital do Espírito Santo, Évora)

CB14 Resolução de oclusão da artéria basilar por fibrinólise intra-arterial

Isabel Fragata², Maria Rita Peleção¹, Manuel Manita¹, João Reis², Alexandra Bandeira², Miguel Lourenço¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Neurorradiologia, Hospital de S. José, Centro Hospitalar de Lisboa.

isabelfragata@clix.pt

CB15 Síndrome de Déjerine como resultado de dissecação espontânea da artéria vertebral

Rosa Santos Silva, Sandra Perdigão, Rui Morgado

Serviço de Neurologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

neurologia@hph.min-saude.pt

CB16 Diagnóstico de Estenose da Artéria Cerebral Média por Doppler Transcraniano-concordância entre diferentes critérios velocimétricos

Sérgio Castro, Rosa Santos, Miguel Gago, Elsa Azevedo

Unidade de Neurosonologia, Serviço de Neurologia, Hospital de São João, Porto.

elsaazevedo@netcabo.pt



CB17 Sopro Cefálico como Sintoma Inaugural de Displasia Fibromuscular

Bruno Moreira, Ana Martins da Silva, Teresa Mendonça, Carlos Correia, Assunção Tuna
Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António.
asstuna@mail.telepac.pt

CB18 O Doppler Transcraniano é mais sensível que a ecografia transesofágica na detecção de shunts direito-esquerdo em doentes com AVC criptogénicos presumivelmente embólicos

F. Soares, P. Batista, V. Oliveira
Laboratório de Hemodinâmica Cerebral, Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

CB19 Via Verde Intrahospitalar para a Trombólise no Acidente Vascular Cerebral

Marta Carvalho¹, Elsa Azevedo¹, António Oliveira e Silva², pelo Grupo de Estudo da Doença Vascular Cerebral do Hospital de São João
1-Serviço de Neurologia; 2-Serviço de Urgência, Hospital de São João, Porto.
martacmonteiro@clix.pt

17.00 Intervalo

17.30 4ª Sessão - Comunicações Breves

Tema: Doenças do Movimento

**Moderadores: Bastos Lima (Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto)
José Vale dos Santos (Serviço de Neurologia, Hospital Egas Moniz, Lisboa)**

CB20 Doença de Wilson: lesões cerebrais na RM e sua associação com as manifestações clínicas

Cristina Ramos¹, A Tuna², M Magalhães²
1-Serviços de Neurorradiologia e 2-Neurologia, Hospital Geral Santo António, Porto.
crisgiesta@sapo.pt

CB21 Apresentação Neuro-Psiquiátrica da Doença de Wilson na Adolescência.

João Costa¹, Teresa Cepêda², Teresa Moreno³
1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Psiquiatria, Unidade de Pedopsiquiatria, 3-Serviço de Pediatria, Unidade de Neuropediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa.
joaoncosta@sapo.pt

CB22 Coreia Aguda Associada a Hemodiálise

Tiago Mestre, Marina Couto, Joana Ruivo, Mário Miguel Rosa, Joaquim Ferreira
Serviço de Neurologia - Hospital de Santa Maria, Lisboa.
tmestre@gmail.com

CB23 Tremor Induzido por Lesão do Nervo Periférico

João Costa¹, Ricardo Henriques², Cândida Barroso¹, Joaquim Ferreira¹, Jorge Cruz³, Mamede de Carvalho^{1,4}
1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, 3-Serviço de Cirurgia Cardio-torácica do Hospital de Santa Maria, 4-Laboratório de EMG/PE, Instituto de Medicina Molecular, FML.
joaoncosta@sapo.pt

CB24 Resultados da estimulação cerebral profunda nos primeiros 24 doentes com D. Parkinson operados no Hospital S. João de 2002 a 2005

M. José Rosas, Alexandre Mendes, Carolina Garrett, Paulo Linhares, Clara Chamadoira, Margarida Ayres Basto, Armando Sousa, Rosália Fonseca, Rui Vaz
Equipe interdisciplinar de cirurgia funcional de doenças do movimento do HSJ.

CB25 Provável Doença do Neurónio Motor (DNM), sinais extrapiramidais e hipereclesia

Rita Peralta¹, Teresinha Evangelista^{1,2}, João de Sá¹, Mamede de Carvalho³
1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria; 2-Laboratório de Neuropatologia, Hospital Santa Maria; 3-Laboratório de EMG/PE, Centro de Estudos Egas Moniz, IMM, Faculdade de Medicina de Lisboa.
speralta@mail.telepac.pt



CB26 Retracção Palpebral e Esclerose Lateral Amiotrófica

Ernestina Santos¹, Valentina Ribeiro¹, José Barros¹, Paula Coutinho²

1-Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto; 2-Serviço de Neurologia, Hospital de São Sebastião, Santa Maria da Feira

josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt

CB27 D. Quixote de la Mancha: inocência ou demência?

Élia Baeta

Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

18.30 5ª Sessão - Clube Gânglios da Base

Coordenação: Joaquim Ferreira (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)

Mário Miguel Rosa (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)

20.30 Jantar

22.00 Jogo do Luso

Animação e apresentação: António Leite Carneiro, Kátia Andrade, Joaquim Pinheiro

Concepção e autoria: José Barros



Sexta-feira, 20 Maio

08.30 Seminário ao Pequeno-almoço

Trombólise no AVC Agudo

Teresa Pinho e Melo (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)

Manuel Correia (Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto)

09.45 6ª Sessão - Comunicações Breves

Tema: Doenças Neuromusculares

Moderadores: Luís Negrão (Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra)

Fernando Silveira (Serviço de Neurologia, Hospital São João, Porto)

CB28 Miofasceíte macrofágica

M. Carmo Macário¹, Olinda Rebelo¹, Freire Gonçalves¹, Manuela Grazina², Luís Negrão¹

1-Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra e 3-Centro de Neurociências de Coimbra.
carmo.macario@mail.telepac.pt

CB29 Miopatia e diabetes fosforada. Uma associação rara.

Emília Louro¹, Maria do Carmo Macário², Beatriz Santiago², Manuela Grazina³, Maria Antónia Ferro²

1-Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra, 2-Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, 3-Centro de Neurociências de Coimbra.
emilia_louro@clix.pt

CB30 Dor e Hipertrofia dos Gêmeos Associada a Actividade Eléctrica Repetitiva – Melhoria com Toxina Botulínica

João Costa¹, Pedro Graça², Teresinha Evangelista¹, Mamede de Carvalho^{1,3}

1-Serviço de Neurologia e 2-Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Hospital de Santa Maria. Lisboa,
3-Instituto de Medicina Molecular, Laboratório de EMG/PE, FML.
joaoncosta@sapo.pt

CB31 Síndrome de Guillain-Barré após Gastroplastia com Colocação de Banda

Sofia Nunes de Oliveira, Helena Águas, Rita Almeida, Jorge Pinto Viana

Serviço de Neurologia. Hospital Santo António dos Capuchos. Lisboa.
s.nunesoliveira@clix.pt

CB32 Pioderma Gangrenosum Associado a Radiculo-plexite

Marina Couto, Mário Miguel Rosa

Hospital de Santa Maria, Lisboa.
marinazmcouto@hotmail.com

10.30 7ª Sessão - Comunicações Orais (10min+2min)

Tema: Doenças Vasculares Cerebrais

Moderadores: Manuel Correia (Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto)

Vasco Salgado (Serviço de Neurologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora)

CO1 Prevalência de shunt direito-esquerdo, após a colocação percutânea de dispositivo de encerramento de Foramen Ovale Patente - Estudo por Doppler Transcraniano

Vitor Oliveira¹, António Fiarresga², Lúcia Sousa², Fátima Soares¹, Paulo Batista¹

1- Serviço de Neurologia, Hospital Sta. Maria, Lisboa; 2- Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Marta, Lisboa
voliveira98@hotmail.com



CO2 Trombose Venosa Cerebral apresentando-se como Hipertensão Intracraniana Isolada: Sempre Benigna?

Patrícia Canhão¹, José Manuel Ferro¹, Marie-Germaine Bousser², Fernando Barinagarrementeria³, Jan Stam⁴,
Colaboradores do ISCVT, Hospital Santa Maria, Portugal

1-Unidade de AVC, Serviço de Neurologia Hospital de Santa Maria, Lisboa, 2-D. Neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris, 3-S. Neurologia, Instituto Nacional de Neurologia y Neurocirurgia, Mexico City, 4-D. Neurology, Academic Medical Centre, Amsterdam.

pcanhao@fm.ul.pt

CO3 Factores para a Demência Vascolar

Sara Pires-Barata, Isabel Henriques, S. Mateus, L. Rebocho

Consulta de Doenças Cérebro Vasculares, Hospital do Espírito Santo, Évora.

CO4 Os Doentes com Acidente Isquémico Transitório e Acidente Vascular Cerebral que Não Recorrem aos Cuidados de Saúde em Tempo Precoce

João Paulo Gabriel¹, Nelson Barros¹, Paula Ribeiro¹, Mário Rui Silva¹, Manuel Correia².

1-Unidade de Acidente Vascular Cerebral do Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA, 2-Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António.

jp.sequeira@iol.pt

CO5 Revisão da Casuística da Unidade do Acidente Vascular Cerebral do Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA.

João Paulo Gabriel¹, Nelson Barros², Ignácio Martin², Fernando Afonso², Lúcia Marinheiro³, Paula Ribeiro¹, Mário Rui Silva¹, Salustiano Lopes², Georgina Neves¹.

1-Serviço de Neurologia., 2-Serviço de Medicina Interna, 3-Serviço de Fisiatria, Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA.

jp.sequeira@iol.pt

11.30 Intervalo

12.00 8ª Sessão - Simpósio: “Diagnóstico diferencial dos síndromes parkinsonianas”

Moderador: Alexandre Castro Caldas (Universidade Católica Portuguesa, Lisboa)

The role of imaging in understanding and managing the symptoms of parkinsonian syndromes

David Brooks (Faculty of Medicine, Imperial College, Hammersmith Hospital)

Neuroimaging in vivo of the Dopaminergic System in CNS - clinical indications

Durval Costa (IBILI, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra)

Patrocínio GE Healthcare

13.00 Almoço (patrocínio GE Healthcare)

15.00 9ª Sessão - Reunião Conjunta

Sociedade Portuguesa de Neurociências

Sociedade Portuguesa de Neurologia

15.00 Conferência

Moderadora: Ana M. Sebastião

Neurotrophins and the antidepressant drug action

Eero Castrén (Neuroscience Center, University of Helsinki)



16.00 Comunicações Oraís

**Moderadoras: Catarina Oliveira (Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra)
Paula Coutinho (Serviço de Neurologia, Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira)**

SPN1 Chronic Pain Induces Cognitive Modulation in a Behavioural Task for Decision-Making in the Rat

Pais-Vieira¹, D. Lima^{1,2}, V. Galhardo^{1,2}.

1-IBMC, Universidade do Porto, Portugal 2-Faculdade de Medicina – Instituto de Histologia e Embriologia Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

SPN2 Ressonância Magnética Funcional da Actividade Epiléptica Interictal

Alberto Leal¹, José M Fernandes³, João P Cunha³, Mário Secca², Constança Jordão²

1-Hospital Júlio de Matos, Lisboa, 2-Ressonância Magnética de Caselas, Lisboa, 3-IEETA/Dep. Electrónica e Telecomunicações, Universidade de Aveiro.
a.leal@netcabo.pt

SPN3 Dissociating the neural correlates of verbal and visual episodic memory in normal subjects and in patients with hippocampal damage

Patrícia Figueiredo¹, Egídeo Machado², Isabel Santana³, Miguel Castelo-Branco¹.

1-IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 2-Neuroradiology Department, University Hospitals of Coimbra, 3-Epilepsy Unit, Neurology Department, University Hospitals of Coimbra.

SPN4 A proteína tau no líquido não é um bom marcador de degenerescência neuronal na Esclerose Múltipla

Joana Guimarães¹, Maria João Cardoso², Maria José Sá¹.

1-Serviço de Neurologia, 2-Laboratório de Microbiologia e Serologia, Hospital de São João Porto.

17.30 Intervalo

17.30 Comunicações oraís

**Moderadores: Alexandre Castro Caldas (Universidade Católica Portuguesa, Lisboa)
Ana Maria Sebastião (Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa)**

SPN5 Hdac Inhibitors Chemotherapy Improves The Homeostatic Response To Excitotoxicity In Huntington's Disease Models

Oliveira JMA, Chen S (3), Almeida S (2), Riley R (3), Gonçalves J (1), Oliveira CR (2), Hayden MR (4), Nicholls DG (3), Ellerby LM (3) and Rego AC (2).

(1) Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy University of Porto, Portugal, (2) Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal, (3) Buck Institute for Age Research, Novato, California, USA, (4) University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

SPN6 Forma Recessiva de Esclerose Lateral Amiotrófica Familiar - Mutação D90A no Gene da SOD1

Teresinha Evangelista¹, Mamede de Carvalho^{1,2}, Peter Andersen³

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, 2-IMM, Lisboa, 3-Umea University Hospital, Suécia
tmdevangelista@netcabo.pt

SPN7 Identification of risk and age-at-onset genes on chromosome 1p in Parkinson Disease

Sofia A. Oliveira, Yi-Ju Li, Maher A. Noureddine, Stephan Züchner, Xuejun Qin, Tara J. Skelly, Scott Auerbach, Seth M. Ebersviller, William K. Scott, Margaret A. Pericak-Vance, and Jeffery M. Vance.

Department of Medicine and Center for Human Genetics, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA.

SPN8 Doença de Parkinson – estudo genético de uma família portuguesa

Ana Morgadinho¹, José Miguel Brás², Catarina Oliveira^{1,2}, Cristina Januário¹

1-Serviço de Neurologia e 2-Laboratório de Neuroquímica, Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

anamorgadinho@portugalmail.pt



SPN9 Nova Mutação no Gene da Lamina A/C numa Família Portuguesa com Distrofia Muscular das Cinturas e Disritmia Cardíaca.

João Costa¹, Teresinha Evangelista¹, Vieira T², Oliveira J², Rosário Santos², Isabel Conceição^{1,3}

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, 2-Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto, 3-Instituto de Medicina Molecular, Laboratório de EMG/PE, FML
joaocosta@sapo.pt

SPN10 Cognitive Impairment in the Elderly: Neuropsychological Results

Filipa Ribeiro^{1,2}, Manuela Guerreiro^{1,2} e Alexandre de Mendonça^{2,3}

1-Laboratório de Estudos de Linguagem, 2-Grupo de Estudos de Demência 3-Laboratório de Neurociências, Instituto de Medicina Molecular e Faculdade de Medicina de Lisboa.

19.00 10ª Sessão - Simpósio: "Demência"

Moderador: Luís Cunha (Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra)

Demência - Déficit Energético e Disfunção Colinérgica: peças do mesmo *puzzle*?

Catarina Oliveira (Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra)

Terapêutica das Demências - alguns avanços e retrocessos

Alexandre de Mendonça (Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa)

Patrocínio Novartis

20.30 Jantar (patrocínio Novartis)



Sábado, 21 de Maio

08.30 Seminário ao Pequeno-almoço

Estado de Mal Epiléptico

José Pimentel (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)

João Costa (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)

09.45 11ª Sessão - Comunicações Breves

Tema: Tumores

Moderadores: Bravo Marques (Serviço de Neurologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa)

Bigotte de Almeida (Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada)

CB33 Adenocarcinoma do Pulmão Apresentando-se por Múltiplas Lesões Cerebrais Quísticas de Bordos Calcificados

Álvaro Machado¹, Carla Ferreira¹, João Fernandes², Jaime Rocha²

1-Serviços de Neurologia e 2-Neurorradiologia, Hospital de São Marcos, Braga.

alvmac@clix.pt

CB34 Astrocitomas pilocíticos dos hemisférios cerebrais

Joana Ruivo¹, Ruth Galdes², Cândida Barroso², José Pimentel²

1-Serviço de Imagiologia Neurológica, 2-Laboratório de Neuropatologia, Hospital de Santa Maria

joanaruivo@hotmail.com

CB35 Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central Intraventricular

Leonor Correia Guedes¹, Cândida Barroso¹, Nuno Ruivo², José G. Pimentel¹

1-Laboratório de Neuropatologia, 2-Serviço de Neurorradiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

lcorreia@sapo.pt

CB36 Gliomatosis Cerebri, e sobretudo Gliomatosis Medularis

João Lemos, Cláudia Bacanhim, Jorge Gonçalves, Vieira Barbosa, Isabel Santana,

Serviço de Neurologia, HUC, Coimbra

merrin72@hotmail.com

CB37 Ependimoma mixopapilar no adulto: apresentação atípica

Teresa Mendonça¹, Madalena Pinto¹, Ilda Matos², Elsa Silva³, Manuel Melo Pires⁴, Manuel Correia¹, Alexandre Mendes²

1-Serviços de Neurologia, 3-Neurocirurgia e 4-Neuropatologia, Hospital Geral de Santo António, 2-Serviço de Neurologia, Hospital Distrital de Mirandela.

teresamendonca@gmail.com

CB38 Monoparésia como Forma de Apresentação de Quisto Aracnoideu Medular

Anabela Matos¹, Vieira Barbosa¹, Isabel Santana

1-Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

anabelapmatos@mail.pt

10.30 12ª Sessão - Comunicações Orais

Tema: Livre

Moderadores: Celso Pontes (Serviço de Neurologia, Hospital de São João, Porto)

Maria Helena Coelho (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)

CO6 Paraplegia espástica recessiva com corpo caloso fino

J. Leal Loureiro^{1,2}, Vitor T. Cruz³, Sérgio E. Silva³, Assunção Tuna⁴, José Barros^{2,4}, Paula Coutinho^{2,3},

1-Serviço de Neurologia, Hospital S. Teotónio, Viseu, 2-UnIGENE, IBMC, Univ. Porto, 3-Serviço de Neurologia, Hospital S. Sebastião, Santa Maria da Feira, 4-Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto.

Pcoutinho@hospitalfeira.min-saude.pt

CO7 Doença de Parkinson e apolipoproteína E – associação possível?

Ana Morgadinho¹, José Miguel Brás², Rita Guerreiro², M^a Helena Garrucho², Catarina Oliveira^{1,2}, Cristina Januário¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Laboratório de Neuroquímica, Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

anamorgadinho@portugalmail.pt



CO8 Neurobehçet: Dificuldades Diagnósticas

Álvaro Machado, Carla Ferreira, Ricardo Maré, Esmeralda Lourenço, Gisela Carneiro, Fátima Almeida
Serviço de Neurologia, Hospital de São Marcos, Braga.
alvmac@clix.pt

CO9 Avaliação neuropsicológica em doentes com Esclerose Múltipla em tratamento com interferon beta 1-a (Avonex®)

Cláudia Sousa^{1,2}, Maria Edite Rio^{1,2}, Rosário Curral³, Celeste Silveira³, Jorge Reis¹, Maria José Sá^{1,4}
1-Consulta de Doenças Desmielinizantes, Serviço de Neurologia, Hospital S. João, Porto. 2-Departamento de Psicologia, Universidade do Minho, Braga. 3-Serviço de Psiquiatria, Hospital S. João, Porto. 4-Instituto de Anatomia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
claudia_sousa@iol.pt

CO10 O Valor do SPECT Ictal na Avaliação pré-cirúrgica

Anabela Matos, Argemiro Geraldo, Ana Torres, Ana Moreira¹, Francisco Sales
Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono, Hospitais da Universidade de Coimbra; 1-Serviço de Medicina Nuclear, Hospitais da Universidade de Coimbra
anabelapmatos@mail.pt

11.30 Intervalo

12.00 Atribuição de Bolsas e Prémios

12.00 13ª Sessão - Mesa Redonda

Livro Branco da Cirúrgia da Epilepsia em Portugal

Moderador: Orlando Leitão

Lopes Lima (Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto)
José Pimentel (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)
Dílio Alves (Serviço de Neurologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos)
Francisco Sales (Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra)
Fernando Gomes (Serviço de Neurocirúrgia, Hospitais da Universidade de Coimbra)

13.30 Almoço

15.00 14ª Sessão - O Momento da História

Os muitos nomes da Epilepsia

Francisco Pinto (Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa)

O neurologista Miguel Bombarda

Rosalvo de Almeida (Serviço de Neurologia, Hospital de São Sebastião, Santa Maria da Feira)

Persas e Cefaleias

Leite Carneiro (Serviço de Neurologia, Hospital Militar D. Pedro V, Porto)

16.00 15ª Sessão - Comunicações Breves

Tema: Livre

**Moderadores: Joaquim Pinheiro (Serviço de Neurologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos)
Isabel Luzeiro (Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra)**

CB39 Encefalite do tronco paraneoplásica com anticorpos anti-Hu positivos

João Soares Fernandes¹, Ricardo Maré², João Cerqueira², Manuel Ribeiro¹, Jaime Rocha¹, Esmeralda Lourenço².
1-Serviço de Neurorradiologia, 2-Serviço de Neurologia, Hospital de São Marcos, Braga.
jsfernandes@ecsaude.uminho.pt

CB40 Cefaleia em doente com Neurofibromatose tipo I

Ana Herrero Valverde; Rita Simões
Serviço de Neurologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora
ahvalverde@yahoo.es



CB41 Síndrome demencial em adulto jovem e exposição ocupacional ao estireno

Teresa Mendonça, Madalena Pinto, Gabriela Soares, Manuel Correia
Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António
teresamendonca@gmail.com

CB42 Mielite transversa recorrente

Nuno Vila-Chã¹, Fernanda Almeida², Fátima Farinha², Luís Monteiro¹, Marina Magalhães¹
1-S. Neurologia, 2-S. Medicina Interna, Hospital Geral de Santo António, Porto.
nunovilacha@hotmail.com

CB43 Doente com Tiroidite de Hashimoto e Encefalopatia

Rafael Roque, Margarida Dias, José Pena, Manuel Almeida, Rui Pedrosa
Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António dos Capuchos
fidalgoroque@sapo.pt

CB44 “Nasu-Hakola Disease” ou PLOSL: displasia óssea poliúística e leucoencefalopatia

M. Carmo Macário, Isabel Santana, Lúvia de Sousa, Olinda Rebelo, M. Antónia Ferro
Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra
carmo.macario@mail.telepac.pt

16.45 16ª Sessão - Comunicações Breves

Tema: Livre

**Moderadores: Pereira Monteiro (Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto)
Paula Esperança (Serviço de Neurologia, Hospital de São José, Lisboa)**

CB45 Características Imagiológicas e Tratamento de um Doente com MELAS

Álvaro Machado¹, Carla Ferreira¹, José Figueiredo¹, João Fontes¹, Jaime Rocha²
1-Serviços de Neurologia e 2-Neurorradiologia, Hospital de São Marcos, Braga.
alvmac@clix.pt

CB46 Enxaqueca Confusional Aguda desencadeada por Traumatismo Craniano banal: uma família

Cláudia Bacanhim, Bruno Rodrigues, Vieira Barbosa, Isabel Santana
Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.
claudiabacanhim@clix.pt

CB47 SUNCT secundário a contacto neurovascular: semelhanças fisiopatológicas com a nevralgia trigémino-oftálmica.

Rui Guerreiro¹, Paulo Fontoura¹, Miguel Casimiro², Delfim Lopes¹, José Pinto Marques¹.
1-Serviço de Neurologia, Hospital de São Bernardo, Setúbal, 2-Serviço de Neurocirurgia, Hospital Egas Moniz, Lisboa.
rpguerreiro@gmail.com

CB48 Encefalopatia Hiperamoniémica Induzida pelo Valproato de Sódio

Margarida Dias¹, João Alcântara², Ana Calado¹, Rafael Roque¹, José Pena¹, Manuel Almeida¹, Augusto Pimenta¹, Rui Pedrosa¹
1-S. Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa, H. Santo António dos Capuchos, 2-Unidade de Urgência Médica do Hospital de S. José, Centro Hospitalar de Lisboa.
fidalgoroque@sapo.pt

CB49 Sintomas neuropsiquiátricos na Esclerose Múltipla: mais do que depressão

Pires-Barata S*, Henriques I, Lopes da Silva R, Moniz JC
Serviços de Medicina Física e Reabilitação * e Neurologia, Hospital do Espírito Santo, Évora.

17.30 Intervalo

18.00 Assembleia Geral



Patrocinadores

Principais:

Novartis Farma
GE Healthcare

Outros:

Almirall
Alter, S.A.
AstraZeneca
Aventis Pharma - Grupo Sanofi Aventis
Euro-Labor Grunenthal
Farmalux
GlaxoSmithKline
Grupo Sanofi Aventis/BMS
Janssen-Cilag
Laboratórios Bial
Laboratórios Pfizer
Lundbeck
Serono
UCB Pharma

CB01. Encefalite crónica a enterovirus com status epilepticus no âmbito de uma imunodeficiência comum variável

Gabriella Di Virgilio¹, Alexandra Diniz², Paula Garcia², Conceição Robalo², Isabel Fineza²

1-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra; 2-Serviço de Neuropediatria e Doenças Metabólicas do Hospital Pediátrico de Coimbra.
E-mail: gdivirgilio@interacesso.pt

Introdução

A imunodeficiência comum variável (ICV) é caracterizada por uma diminuição de pelo menos dois isotipos de imunoglobulinas. Cerca de metade dos doentes são diagnosticados em idade adulta. Esta imunodeficiência predispõe a infecções bacterianas de repetição e infecções virais crónicas.

Caso clínico

Menino de 12 anos, saudável, que desenvolveu um status epilepticus convulsivo inaugural, precedido de febre. A avaliação laboratorial inicial evidenciou uma leucopenia e trombocitopenia. A TAC-CE foi normal. O líquor revelou 8 células (70% mononucleares) com proteinorraquia e glicorraquia normais. As serologias no sangue e no LCR foram negativas. Foram excluídos: lúpus, porfíria, aminoacidopatias, défices de purinas e de pirimidinas. Após um status epilepticus de vários dias, o doente manteve uma epilepsia de difícil controlo com alterações cognitivas e do comportamento. Fez uma RM-CE que foi normal e um PET que mostrou um hipometabolismo

generalizado. O estudo imunológico evidenciou uma marcada diminuição das IgG, IgA e IgM. Esta hipogamaglobulinemia manteve-se independentemente das mudanças de fármacos anti-epilépticos (AE), excluindo desta forma uma hipogamaglobulinemia secundária aos AEs. Diagnosticou-se uma ICV primária. Uma nova punção lombar com realização de PCR evidenciou um enterovirus. O diagnóstico final foi de encefalite crónica a enterovirus no âmbito de uma ICV. Foi descrito recentemente, além dos ciclos de imunoglobulinas endovenosas para a ICV, um tratamento para as infecções a enterovirus (pleconaril).

Conclusão

O status epilepticus inaugural em crianças é mais frequente que em adultos. As encefalopatias agudas infecciosas são a sua etiologia mais frequente. A defectuosa ou ausente resposta imune pode tornar a identificação desta infecção difícil, necessitando de um alto índice de suspeição para o seu diagnóstico.

CB02. Encefalite por herpes simples com LCR normal?

Nuno Vila-Chã, Teresa Mendonça, Álvaro Machado, Assunção Tuna
Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, 4099-001 Porto.
E-mail: asstuna@mail.telepac.pt

Introdução

A encefalite por herpes simples (HSVE) tem uma elevada morbidade e mortalidade se não for rapidamente diagnosticada e tratada. A análise citoquímica do LCR é anormal em 97% dos casos e a detecção de DNA do HSV por PCR (polymerase chain reaction) tem uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de quase 100%. Quando o LCR é normal é legítimo por em dúvida o diagnóstico de HSVE.

Caso clínico

Uma mulher de 22 anos, foi admitida no hospital da área de residência por cefaleias e febre com cinco dias de evolução. Ao 5º dia teve várias crises convulsivas tónico-clónicas generalizadas. O exame neurológico e a TAC eram normais. O LCR foi descrito como acelular, com glicose de 60 mg/dL e proteínas de 36 mg/dL. Hemograma com leucocitose com neutrofilia e aumento ligeiro da proteína c-reativa. No segundo dia mantinha-se febril e em "mutismo". O EEG evidenciou um foco temporal esquerdo. Ao quarto dia de hospitalização apareceram crises focais motoras esquerdas. Foi então transferida para o nosso hospital. O estudo do LCR voltou a ser normal. A RM encefálica mostrou em T2 hipersinais temporais

bilaterais. O EEG tinha actividade periódica antero-lateral direita e actividade lenta delta hemisférica esquerda. A pesquisa de DNA para os grupos herpes e enterovirus foi negativa (PCR), assim como os exames microbiológico e serológico do LCR. Marcadores HIV 1 e 2 foram negativos no soro. Por presunção de encefalite herpética, iniciou terapêutica com aciclovir com melhoria progressiva em dez dias. A repetição da RM encefálica mostrou hipersinal, em T2, simétrico, das ínsulas, hipocampos, córtex frontal medial e temporo-parietal direitas, e fronto-parietal esquerda. No total efectuaram-se cinco punções lombares, sendo o LCR sempre normal. A pesquisa de anticorpos anti-neuronais e anti-canais de potássio foi negativa. Meses depois o exame neurológico é normal mantendo tratamento antiepiléptico.

Comentário

O quadro clínico, as alterações imagiológicas e electroencefalográficas e a resposta terapêutica são típicos de HSVE. Fica-nos uma reserva: a normalidade do líquor. Não podemos afirmar a existência de HSVE com LCR varias vezes normal, mas este é o diagnóstico que tivemos que admitir após uma investigação aprofundada que eliminou outras etiologias.



CB03. Zoster sine herpette

Elsa Parreira, Rita Simões, Vasco Salgado

Serviço de Neurologia - Hospital Fernando Fonseca - Amadora
E-mail: elsaparreira@mail.telepac.pt

Introdução

As manifestações neurológicas da infecção pelo vírus varicella zoster (quer infecção aguda quer reactivação da infecção) são múltiplas sendo as mais frequentes a zona com o típico rash cutâneo e a nevralgia pós-herpética e menos frequentemente polinevrite craniana, meningite asséptica, encefalite, vasculite do SNC, mielite, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia motora periférica e herpes zoster oftálmico com hemiparésia contralateral. Tem sido cada vez mais frequente o reconhecimento de quadros neurológicos provocados por este vírus nomeadamente quadros de nevralgia e de polinevrite sem a presença do típico rash cutâneo: o chamado zoster sine herpette. Apresentamos um caso clínico de polineuropatia craniana (lesão do V, VII e VIII nervos cranianos) por zoster sem rash cutâneo associado.

Caso Clínico

D. sexo masculino de 59 anos de idade, com antecedentes de HTA não controlada, internado no nosso Serviço por quadro de 7 dias de evolução de dor retroauricular, hipoacusia e

paralisia facial periférica à direita. Já em internamento desenvolveu acufenos, vertigens, vômitos, nistagmo e dor nevralgica, hiperalgesia e alodínia no território de VI à direita. A observação ORL foi normal, nomeadamente nunca foram observadas vesículas no canal auditivo, no palato mole ou na língua. A TAC e RMN crânio e ouvidos não apresentaram alterações. A Punção Lombar revelou uma discreta linfocitose do LCR que desapareceu espontaneamente ao fim de cerca de 15 dias. A serologia no LCR para Herpes Zoster foi positiva. Foi instituída terapêutica com valaciclovir durante 8 dias com recuperação quase total. Mantém no entanto discretas vertigens e alodínia e disestesias no território de VI tendo desaparecido a paralisia facial periférica.

Conclusão

As manifestações clínicas da infecção pelo herpes zoster são múltiplas e pleomórficas, sendo necessário um alto grau de suspeição para se chegar ao diagnóstico sobretudo nos casos de zoster sine herpette, como sucedeu com o nosso doente.

CB04. Nevrite Craniana Secundária a Neurosífilis

Sofia Silva Carvalho¹, João Paulo Gabriel², António Braga da Costa³, Paula Ribeiro², Mário Rui Silva²

1-Serviço de Cardiologia. 2-Serviço de Neurologia. 3-Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA.
E-mail: jp.sequeira@iol.pt

Introdução

Actualmente rara, a Neurosífilis foi outrora, dada a sua frequência, um modelo de estudo clínico através do qual se identificaram variadas entidades da semiologia neurológica clássica.

Caso Clínico

Paciente de 50 anos com história de instalação ictal de diplopia e adormecimento da hemiface esquerda em contexto de dor periorbitária ipsilateral. Observado 2 dias depois, objectivou-se parésia isolada do III par esquerdo na ausência de anormalidades das sensibilidades termoalgicas ao nível da face ou outra anormalidade ao exame neurológico. Em face destes achados e de uma TAC cerebral normal, efectuou RMN encefálica que revelou espessamento meníngeo na vertente superoexterna do seio cavernoso esquerdo. Do complemento da investigação evidenciou-se positividade das reacções serológicas de sífilis (RPR 1:2, TPHA>1:5210 no soro e VDRL reactiva no líquido), pelo que fez uma dose de 24 milhões de unidades de penicilina benzatínica intramuscular. Um ano depois mantém diplopia no olhar vertical superior com dissociação vertical das imagens e parestesias esporádicas da hemiface esquerda, objectivando-se

apenas parésia da supravisão do globo ocular esquerdo no plano vertical sem ptose, nem anomalias do diâmetro ou reflexos pupilares. Após nova investigação constata-se VDRL reactiva no soro 1:2 mas não reactiva no líquido, FTA-ABS reactiva no soro e líquido e TPHA reactiva no soro (1:204809) e no líquido (1:5120), estimando-se um índice de TPHA=3513, presença de bandas proteicas no soro e líquido com pesos moleculares de 47 KDa, 45 KDa, 17 KDa e 15 KDa altamente específicas para *Treponema pallidum*, detectadas por Western blot. Repetiu ainda RMN encefálica que desta feita se revelou normal. Tal como na primeira avaliação, não se detectaram anormalidades relevantes no exame citoquímico e microbiológico do líquido.

Conclusões

As nevrites cranianas secundárias a Neurosífilis são frequentes, podem ser precoces ou tardias e raramente tomam a forma de multinevrite. O envolvimento do oculomotor comum ocorre em cerca de 30% destes casos. A propósito deste caso, discute-se a valorização das provas serológicas na afirmação do diagnóstico, bem como as indicações da terapêutica e sua avaliação.



CB05. Paquimeningite Hipertrófica

João Paulo Gabriel¹, Nelson Barros², Diogo Portugal³, Rui Chorão¹, Mário Rui Silva¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Medicina Interna, 3-Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA.

E-mail: jp.sequeira@iol.pt

Introdução

A Paquimeningite hipertrófica (PH) é uma entidade infrequente e de patogenia desconhecida, que origina espessamento da dura mater. Existem etiologias conhecidas designadamente de natureza infecciosa e imune. Contudo, existem relatos de múltiplos casos de natureza indeterminada.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino com 64 anos, com história de diminuição da acuidade auditiva e vagos episódios vertiginosos que motivaram observação por ORL. Investigada, detectou-se hipoacusia neurossensorial ligeira à direita e hipoacusia mista moderada de grau I à esquerda, com restante exame otológico normal. Não se objectivaram anormalidades ao exame neurológico. O estudo subsidiário levado a cabo através de TAC

cerebral e RMN encefálica revelou paquimeningite hipertrófica difusa. O estudo citoquímico, microbiológico e imunológico do LCR, bem com o estudo imunológico sérico foi normal. Da mesma forma se sublinha que a pesquisa de causas infecciosas e imunes geralmente implicadas neste contexto se revelou negativa. Salienta-se que a doente em questão tem antecedentes de Tuberculose Pulmonar ocorrida cerca de 15-16 anos antes.

Conclusões

Apesar do diagnóstico de certeza desta entidade requerer biopsia, os aspectos imagiológicos (TAC e RMN encefálicas) têm grande sensibilidade e especificidade para a sua afirmação. Realça-se neste caso o comportamento clínico-neurológico minor face à exuberância da imagem e discute-se a implicação etiológica de uma eventual causa bacilar remota.

CB06. Tuberculose do Sistema Nervoso Central: revisão de uma casuística

João Cerqueira¹, Ricardo Maré¹, Pedro Beleza¹, Manuel Ribeiro², José Figueiredo¹, Fátima Almeida¹, Esmeralda Lourenço¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Neuroradiologia do Hospital de São Marcos, Braga.

E-mail (1): jcerqueira@ecsau.de.uminho.pt; E-mail (2): ricardo_mare@hotmail.com

Introdução

A manifestação mais frequente de envolvimento do sistema nervoso na infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é a tuberculose meníngea. As alterações neurológicas resultam da formação de um exsudato inflamatório que atinge as fissuras de Sylvius, as cisternas da base, o tronco cerebral e o cerebelo. O exsudato adesivo afecta a circulação de LCR provocando hidrocefalia, os granulomas/tuberculomas são responsáveis por sinais focais e a vasculite obliterativa por síndromas vasculares. A negatividade das técnicas bacteriológicas e moleculares, não permite excluir o diagnóstico dada a sua baixa sensibilidade.

Objectivos

Rever e caracterizar os doentes imunocompetentes internados com tuberculose do SNC (T-SNC) no Serviço de Neurologia, de 1994 a 2004.

Material e métodos

Procedeu-se à revisão dos processos clínicos de 19 doentes com diagnóstico de T-SNC, analisando as características clínico-laboratoriais, achados imagiológicos, evolução e resposta terapêutica.

Resultados

Os 19 doentes, 9 são mulheres, têm uma idade média de 46

anos. A duração média da clínica até à admissão foi de 38 dias; 16 doentes apresentavam-se em estágio II e 3 em estágio I, de acordo com os graus de gravidade do British Medical Research Council. Os sintomas mais frequentes na admissão foram: cefaleias (15), febre (14), sinais meníngeos (13), alterações do estado de consciência (10) e sinais focais (7). Os parâmetros médios do LCR: 230 células/ul (12 com predomínio de linfócitos), 2,0 g/L de proteínas, todos com hipoglicorráquia. O estudo microbiológico foi positivo para BK em 8 doentes. Todos os doentes realizaram TAC cerebral, 8 completaram o estudo com RM, em 15 encontraram-se as seguintes alterações: captação leptomeníngea (6), hidrocefalia (5), tuberculomas (4), aracnoidite espinal (2) e trombose dos seios venosos (1). A taxa de mortalidade foi de 16%, dos restantes 4 ficaram com sequelas.

Comentários

Um alto índice de suspeição clínica é necessário para o diagnóstico de T-SNC. Dadas as consequências fatais do atraso no início do tratamento, deverá ser encorajada a terapêutica empírica no contexto de achados clínicos e laboratoriais compatíveis. O tratamento deverá ser mantido mesmo com a negatividade dos testes laboratoriais habituais uma vez que algumas variáveis clínicas (Thwaites et al, 2002) têm maior sensibilidade para o diagnóstico.



CB07. Enfartes Cerebrais Múltiplos de Provável Etiologia Vasculítica em Doente Infectado com HIV

Pedro Beleza¹, Assunção Tuna², Rosário Almeida², Carlos Correia², Manuel Correia²

1-Serviço de Neurologia, Hospital de São Marcos, Braga. 2-Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, SA Porto.
E-mail: pedrobeleza76@hotmail.com

Introdução

A prevalência de doentes infectados com HIV, com AVC isquémico ou hemorrágico pode atingir 4% nas séries clínicas e 34% em séries de autópsias. As principais causas de AVC isquémico, nestes doentes, são as endocardites bacteriana e trombótica não bacteriana, os estados protrombóticos e as vasculites. A sífilis meningovascular, o VZV, bem como, o *Aspergillus* e o *Mucor* podem causar vasculite infecciosa. Embora raros, existem casos descritos de vasculite do SNC em doentes HIV positivos sem evidência de infecções oportunistas ou processos linfoproliferativos.

Caso Clínico

Homem de 57 anos, observado em Agosto de 2004 por alterações cognitivas, com história de três AIT's carotídeos em 2002. Em Janeiro de 2004 teve instalação súbita de disartria e sonolência tendo-se associado quatro meses depois parafasias. Três semanas antes da admissão, inicia discurso incoerente, com dificuldades na realização de cálculo, leitura e escrita. Na observação inicial estava acordado, atento, desorientado temporoespacialmente, com alterações da memória recente e remota e com confabulações, alexia, agrafia e discalculia, hemianópsia homónima direita, síndrome piramidal direito, sem outras alterações. A Ressonância encefálica mostrou

múltiplas lesões supra e infratentoriais sugestivas de lesões isquémicas e sinais de atrofia cerebral generalizada. A Angioresonância mostrou múltiplas irregularidades e redução de calibre na artéria cerebral média esquerda. O estudo do liquor revelou pleocitose linfocitária (leucócitos 36, linfócitos 32) com proteínas ligeiramente elevadas (0.56 g/L) e glicose 0.58 da glicemia. O estudo serológico e cultural (bactérias e fungos) do LCR foi negativo. Tinha VS de 29 mm/1ª hora com hemograma normal. O Triplex carotídeovertébral e o estudo cardíaco foram normais. Os restantes exames foram normais ou negativos (bioquímica, vitamina B12, perfil lipídico, função tireoideia, serologias da sífilis, CMV, Herpes simplex e zoster, e estudo imunológico). Foi detectado positividade para o VIH 1 e 2, com 236 linfócitos T CD4.

Discussão

O quadro clínico associado às alterações imagiológicas e laboratoriais é sugestivo de doença neurológica vascular progressiva em patamares, com envolvimento multifocal. A presença de lesões cerebrais múltiplas associadas a irregularidades/estenoses intracranianas e liquor inflamatório são sugestivos de vasculite. O facto de não ter sido encontrado outro agente infeccioso sugere o HIV como agente etiológico.

CB08. Trombose venosa cerebral após embolização de meningioma da fossa posterior

Vitor Tedim Cruz^{1,4}, Patrícia Canhão¹, Luísa Biscoito², João Lobo Antunes³, Paula Coutinho⁴

Serviços de 1-Neurologia, 2-Neurorradiologia e 3-Neurocirurgia, Hospital Santa Maria, Lisboa, 4-Serviço de Neurologia, Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira.
E-mail: vcruz@hospitalfeira.min-saude.pt

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma situação clínica pouco frequente, descrita em associação a múltiplas etiologias, incluindo lesões localizadas como os tumores cerebrais. Embora seja conhecida a relação entre TVC e meningiomas intracranianos e seus procedimentos neurocirúrgicos, esta nunca foi descrita após um procedimento endovascular pré-operatório para redução da massa tumoral.

Caso clínico

Mulher, 49 anos, com quadro de dois anos de evolução com envolvimento progressivo de múltiplos nervos cranianos baixos (XII, IX, X, VIII) devido a meningioma do clivus. Foi submetida a embolização endovascular do tumor com partículas de álcool de polivinil (150-300µm) que decorreu com sucesso e sem complicações imediatas. Dois dias após o procedimento apresenta instalação de hemiparésia esquerda e crises focais motoras homolaterais. A RM cerebral revelou hematoma frontoparietal direito associado a trombose dos seios

longitudinal superior e lateral esquerdo. A pesquisa de outros factores de risco conhecidos para TVC foi negativa. Foi iniciada heparina, seguida de anticoagulação oral e plano de reabilitação. Durante o internamento houve recuperação parcial (Rankin = 4 à alta). Um ano mais tarde tinha ocorrido recuperação quase completa (Rankin = 1), constatando-se reperfusão do seio longitudinal superior. Foi possível remover cirurgicamente o tumor sem complicações. O exame neuropatológico revelou meningioma de células de transição.

Discussão

O perfil temporal do quadro favorece uma relação fisiopatológica entre o procedimento endovascular e a TVC subsequente. Esta situação pode constituir uma complicação ainda não descrita deste tipo de procedimento, a ser monitorizada no futuro. É possível que a necrose tumoral e eventual remodelação hemodinâmica resultante de uma embolização estejam associadas a activação da coagulação, o que deverá ser investigado em estudos posteriores.

CB09. Trombose Venosa Cerebral Associada a Fístula Arteriovenosa Dural

Miguel Cordeiro², Lúvia Sousa¹, Gil Cunha², Augusto Goulão³, António Freire¹

1- Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra; 2- Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra; 3- Serviço de Neurorradiologia do Hospital Garcia de Orta.
E-mail: mcordeiro@gmail.com

Introdução

As fístulas artério-venosas durais são uma patologia pouco frequente, na maioria dos casos de carácter adquirido e habitualmente secundária a oclusão dos seios venosos durais com consequente hipertensão venosa responsável por anastomoses anormais entre artérias e veias durais. São alimentadas geralmente por ramos da artéria meníngea média ou ramos occipitais da carótida externa com drenagem directa para seios durais, frequentemente para o seio transversal ou sigmoideu.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino de 71 anos, internado por quadro de instalação súbita de alteração do comportamento, afasia posterior e hemianopsia homónima direita com recuperação parcial durante o internamento. A RMNce mostrou trombose venosa do seio sigmoideu e transversal esquerdo com enfarte parieto-temporo-occipital esquerdo. A Angio-RMNce revelou fístula arterio-venosa dural que veio a ser confirmada por angiografia cerebral. Teve alta medicado com antiagregante plaquetar. Cinco semanas mais tarde é de novo internado por acentuação dos déficits referidos, tendo a TAC demonstrado transformação hemorrágica da área de enfarte, provavelmente associada a extensão da trombose venosa com consequente

hipertensão a montante que poderá ter contribuído para a ruptura dos frágeis capilares da fístula. Dez dias após o segundo internamento assiste-se a uma deterioração do quadro clínico tendo o doente ficado sonolento, com afasia global, hemianopsia homónima direita e hemiparésia direita. Repete TACce que mostra aumento da área de enfarte com um edema perilesional marcado e efeito de massa, sem componente hemorrágico recente. Foram efectuados tratamento anti-edematoso e anticoagulação com enoxiparina com melhoria clínica. A embolização da fístula é então programada e efectuada em dois tempos tendo-se assistido uma evolução clínica favorável logo após a primeira intervenção. Quatro meses após a intervenção, o paciente encontra-se clinicamente bem, sem outros déficits neurológicos para além de alteração discretas do campo visual que não interfere com as actividades da vida diária.

Conclusão

O diagnóstico e tratamento da trombose dos seios durais associada a fístula dural é problemático, levantando-se o dilema da instituição ou não de anticoagulação e do encerramento ou não da fístula, devendo a decisão ser individualizada. Neste caso, o tratamento da trombose e da fístula resultou em melhoria clínica.

CB10. Trombose venosa cerebral e hipotireoidismo - uma associação possível?

Ana Rita Peralta, Leonor Correia Guedes, Patrícia Canhão

Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa
E-mail: speralta@mail.telepac.pt

Introdução

A Trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença multifactorial a que diversas doenças sistémicas foram já associadas. Existem raros casos descritos de tirotóxicose e TVC, mas a associação de TVC ao hipotireoidismo não se encontra descrita. Apresentam-se 3 casos em que documentou hipotireoidismo em doentes com TVC.

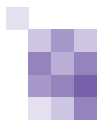
Casos Clínicos

Os três casos eram mulheres entre os 21 e os 52 anos de idade. Foram admitidas por quadro de hipertensão intracraniana e epilepsia focal sintomática. Foi diagnosticada TVC por RM e Venografia por RM. Na fase aguda da TVC, foi detectado hipotireoidismo. Duas doentes tinham tiroidite autoimune. Nenhuma das doentes tinha bócio. Outros factores de risco para TVC encontrados foram a toma de anticoncepcionais em duas

doentes e hiperhomocisteinémia numa das doentes. Todas as pacientes foram tratadas com anticoagulação, hormonas tiroideias e drogas anti-epilépticas. Nos três casos a evolução clínica foi favorável, com remissão das crises epilépticas, do quadro de hipertensão intracraniana e normalização da função tiroideia. Não foi detectada recorrência da TVC em 1 a 3 anos de seguimento.

Discussão

Nos três casos reportados detectou-se hipotireoidismo em doentes com TVC. Nestas doentes, outros factores de risco para TVC estavam também presentes e a associação descrita poderá ter resultado apenas de um efeito do acaso. Outros estudos são necessários para determinar se existe uma relação causal entre o hipotireoidismo e a TVC e detectar eventuais mecanismos fisiopatológicos. Sugere-se que o estudo da função tiroideia seja incorporado de forma sistemática no estudo de doentes com TVC.



CB11. Embolia cerebral a partir de trombo carotídeo associado a consumo de cocaína e anemia

Vítor Tedim Cruz^{1,2}, Paulo Batista¹, Teresa Pinho Melo¹

Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais do Serviço de Neurologia¹, Hospital Santa Maria, Lisboa, Serviço de Neurologia², Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira, Portugal

E-mail: vcruz@hospitalfeira.min-saude.pt

Introdução

O consumo de cocaína pode provocar acidente vascular cerebral. O vasospasmo cerebral, vasculite ou hipertensão aguda são mecanismos bem conhecidos, enquanto a formação de trombos em artérias de grande calibre foi raramente descrita. A detecção de trombos carotídeos na ausência de doença aterosclerótica é também rara admitindo-se a concorrência de factores hemodinâmicos, procoagulantes e anatómicos.

Caso clínico

Mulher, 43 anos, encontrada afásica e com hemiplegia direita aproximadamente duas horas após ter fumado cocaína em forma alcalóide. Havia consumo regular de cocaína e canabinóides nos últimos dois anos e história de menometrorragias nos últimos seis meses. A TAC cerebral revelou múltiplos enfartes nos territórios das artérias cerebrais anterior e média esquerdas. O estudo dos vasos do pescoço por ultrassonografia e angiografia clássica identificou um trombo recente na origem da artéria carótida interna esquerda, sem doença ateromatosa ou dissecção. Foi detectada anemia

hipocrómica microcítica (Hb=7,4g/dL) com trombocitose ($536000/\text{mm}^3$) e ferropenia (9 $\mu\text{g}/\text{dL}$). A pesquisa de neoplasias ocultas, factores de risco protrombóticos, doenças infecciosas e inflamatórias foi negativa. Iniciada terapêutica anticoagulante e administrada transfusão de concentrado de eritrócitos. Estudos ultrassonográficos subsequentes revelaram diminuição progressiva da lesão intraluminal. Rankin = 4 à data de alta.

Discussão

Existem raros casos descritos de trombos carotídeos associados ou a consumo de cocaína ou anemia. Trata-se da primeira descrição de um enfarte cerebral embólico devido a formação de trombo carotídeo após consumo de cocaína, em doente com anemia ferropénica grave e trombocitose concomitantes. Pensamos que o vasospasmo de grandes vasos induzido pela cocaína agravou o aumento basal da turbulência do fluxo sanguíneo carotídeo associado à anemia. Provocaram lesão endotelial por cisalhamento e favoreceram a formação de trombo ao nível da bifurcação carotídea.

CB12. AVC Isquémico de Etiologia Atípica

Rui Matos¹, Teresa Nunes¹, Irene Mendes¹, M^a José Loureiro², Carlos Cotrim²

1-Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada. 2-Serviço de Cardiologia, Hospital Garcia de Orta, Almada.

Email: rmcmatoshgo@clix.pt

Introdução

As causas de AVC no jovem são diferentes das do AVC no idoso, constituindo sempre, pela sua menor frequência, um interessante desafio à investigação do médico assistente. Os autores apresentam um caso clínico de AVC no jovem, de etiologia rara, pelo seu provável mecanismo fisiopatológico.

Caso Clínico

Homem de 29 anos com hábitos tabágicos e antecedentes de traumatismo torácico há dez anos. Admitido por quadro de instalação súbita de alteração da linguagem, diminuição da força muscular no hemicorpo direito e assimetria facial. A observação geral revelou sopro sistólico III/VI na região média torácica e o exame neurológico revelou disartria, discurso com pausas anómicadas, hemiparésia direita e hemihipostesia álgica direita. TAC crânio-encefálico mostrou enfarte isquémico frontal postero-inferior esquerdo recente. Doppler cervical revelou

oclusão da carótida interna esquerda por trombo e na ecocardiografia trans-esofágica e posteriormente na TAC torácica foi visível dilatação aneurismática no início da aorta descendente com massa móvel no seu interior. Não se encontraram causas embólicas cardíacas. Verificou-se ainda hiperhomocisteinémia e a restante investigação laboratorial não revelou qualquer outro factor de risco vascular. Iniciou anticoagulação oral. Após dez meses de reabilitação apresenta melhoria parcial dos défices.

Conclusões

Trata-se assim de um jovem com factores de risco vascular onde se salienta a existência de aneurisma dissecante da aorta descendente, que, por mecanismo raro de propagação embólica retrógrada, é apontado como eventual principal responsável pela ocorrência.

CB13. Lesões Isquémicas Vértebro-basilares Múltiplas em Relação Com Oclusão da Artéria Carótida Interna

Maria Rita Peleção¹, Isabel Fragata², Manuel Manita¹, Alexandra Bandeira², Miguel Lourenço¹, J. Machado Cândido¹

1- Unidade Cérebro-Vascular, 2- Unidade de Neurorradiologia, Hospital de S. José, Centro Hospitalar de Lisboa

Email: isabelfragata@clix.pt

Introdução

A circulação cerebral é feita de forma balanceada entre os territórios carotídeo e vértebro-basilar. Na doença vascular aterosclerótica, as lesões isquémicas correspondem geralmente ao território dos vasos envolvidos. No entanto, os mecanismos de compensação por anastomoses são ainda insuficientemente conhecidos.

Caso Clínico

Os autores descrevem o caso clínico de um doente do sexo masculino, 48 anos de idade, internado por quadro de instalação súbita de síndrome vertiginosa, diplopia horizontal e vertical, e palinópsia. Objectivamente, encontrava-se vigil, com hemiparésia direita com parésia facial de tipo central homolateral, Babinsky presente à direita, défice de sensibilidade no hemicorpo esquerdo e alterações das provas cerebelosas bilateralmente, constituindo um provável síndrome cerebeloso bilateral, piramidal esquerdo com síndrome sensitivo cruzado, occipital e temporal. A RMN-CE mostrava lesões isquémicas recentes hemisféricas cerebelosas bilaterais, face interna do lobo temporal esquerdo e junção córtico-subcortical da região

temporo-occipital direita (territórios terminais e de barragem) e a Angio-RM aspectos sugestivos de oclusão proximal da carótida interna direita e estenose suboclusiva versus oclusão do segmento V4 proximal à esquerda. O Eco-Doppler confirmou a oclusão carotídea direita por placa fibrocálcica homogénea. Completou-se o estudo cardiovascular com Ecocardiograma Transesofágico que não mostrava trombos; septo interauricular móvel com passagem de soro salino agitado após manobra de Valsalva; sem alterações significativas do arco aórtico. O doente iniciou antiagregação plaquetária, posteriormente, alterada para anticoagulação oral. Na evolução, verificou-se regressão parcial e progressiva dos défices.

Conclusões

Coloca-se a hipótese de uma eventual relação entre a oclusão carotídea direita e algum “efeito de roubo” para o sistema carotídeo através da artéria comunicante posterior, por esta ser de tipo fetal, explicando a profusão de lesões no território vértebro-basilar onde existe um atingimento de uma única artéria vertebral. No entanto, não é possível excluir um fenómeno embólico como etiologia das múltiplas lesões neste território.

CB14. Resolução de oclusão da artéria basilar por fibrinólise intra-arterial

Isabel Fragata², Maria Rita Peleção¹, Manuel Manita¹, João Reis², Alexandra Bandeira², Miguel Lourenço¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Neurorradiologia, Hospital de S. José, Centro Hospitalar de Lisboa

E-mail: isabelfragata@clix.pt

Introdução

A oclusão da artéria basilar é uma situação clinicamente grave que, numa elevada percentagem de doentes, resulta em défices cognitivos e motores severos, com elevada mortalidade. As terapêuticas anteriormente utilizadas, heparina ou fibrinólise endovenosa, mesmo atempadamente, têm apresentado resultados pouco favoráveis (mortalidade cerca de 90%). A fibrinólise intra-arterial é uma alternativa que tem mostrado uma eficácia significativa, no entanto limitada por uma necessidade de rapidez diagnóstica e logística adequada.

Caso clínico

Os autores descrevem o caso de um homem de 69 anos, caucasiano, com antecedentes de hipertensão arterial, fibrilhação auricular crónica e dislipidémia. Internado por quadro de ataxia da marcha com desequilíbrio para a esquerda, diplopia e parestesias na hemilíngua direita (NIH 4), com menos de 3 horas de evolução. A TAC CE à entrada sem lesões agudas. Decidiu-se instituir fibrinólise endovenosa, que decorreu sem complicações mas, ao fim de 6 horas, assistiu-se a agravamento clínico com instalação de hemiparésia direita e parésia facial central ipsilateral (NIH 10). Cinco horas depois, houve reagravamento do quadro, com instalação de disartria, oftalmoplegia internuclear bilateral, parésia facial periférica

esquerda e tetraparésia (NIH 19). Repetiu TAC CE, sem lesões recentes. O doente foi então submetido a angiografia cerebral, na qual se identificou oclusão proximal da artéria basilar. Foi feita fibrinólise química e mecânica (total: 13 mg de r-TPA intra-arterial), com completa repermeabilização dos eixos vasculares. O procedimento decorreu sem complicações. O doente teve uma evolução clínica favorável, mantendo à data de alta oftalmoplegia internuclear bilateral e ataxia dos membros à esquerda, com marcha sem apoio (NIH 3). Iniciou anticoagulação oral, que manteve após a alta.

Conclusões

A existência de sinais piramidais bilaterais e do tronco, com agravamento mesmo após terapêutica fibrinolítica endovenosa, levou a uma decisão de diagnóstico angiográfico, com terapêutica intra-arterial que se revelou eficaz. Verificou-se uma excelente evolução clínica, com regressão total do quadro de tetraparésia e alterações de pares cranianos, para uma situação funcionalmente menos significativa de diplopia com ataxia dos membros esquerdos, estando o doente actualmente assintomático. Este caso ilustra a necessidade e vantagem de um diagnóstico precoce e da orientação dirigida para uma terapêutica, mesmo que mais complexa.

CB15. Síndrome de Dejerine como resultado de dissecação espontânea da artéria vertebral

Rosa Santos Silva, Sandra Perdigo, Rui Morgado
Serviço de Neurologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos
E-mail: neurologia@hph.min-saude.pt

Introdução

O acidente vascular cerebral ainda é actualmente uma importante causa de mortalidade e morbidade. A população idosa é preferencialmente atingida devido à aterosclerose. A dissecação da artéria vertebral é responsável por apenas 0.4 a 2.5% dos casos. O envolvimento do tronco cerebral é frequente nesta situação, mas a ocorrência de enfarte bulbar medial - Síndrome de Dejerine é incomum representando menos de 1% dos casos de enfarte vertebro-basilar.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 32 anos, que teve instalação súbita de cervicalgia esquerda em fisgada, disartria e hemiplegia direita. Posteriormente surgiu vertigem e oscilopsia. Ao exame neurológico apresentava nistagmus vertical em todas as direcções do olhar, desvio da língua para a esquerda à protusão, hemiplegia e babinski direitos. Analiticamente não apresentava alterações. A TAC cerebral foi normal. Realizou AngioRM cerebral que mostrou hipersinal bulbar central com padrão restritivo paramediano esquerdo

sugerindo isquemia recente em artéria perforante da basilar e impossibilidade de definição do trajecto da artéria vertebral esquerda por provável dissecação. Foi medicado com antiagregante plaquetário e iniciou reabilitação física. Assistiu-se a franca melhoria dos défices neurológicos apresentando-se à data da alta ambulatorio.

Actualmente com quatro meses de evolução apresenta hemiparesia espástica direita grau 4+/5 de predomínio distal.

Conclusão

O prognóstico da dissecação da artéria vertebral depende da ocorrência de enfarte do tronco cerebral e gravidade dos défices neurológicos iniciais, da extensão da dissecação e atingimento da sua porção intra ou extracraniana. É favorável em dissecações pequenas, extracranianas ocorrendo recanalização nas semanas ou meses seguintes. Neste caso, apesar da dissecação da artéria vertebral em toda a sua extensão e da ocorrência de enfarte bulbar medial com défices neurológicos máximos na apresentação, contrariamente ao esperado a evolução foi favorável.

CB16. Diagnóstico de Estenose da Artéria Cerebral Média por Doppler Transcraniano- concordância entre diferentes critérios velocimétricos

Sérgio Castro, Rosa Santos, Miguel Gago, Elsa Azevedo
Unidade de Neurosonologia, Serviço de Neurologia – Hospital de São João, Porto
e-mail: elsazevedo@netcabo.pt

Introdução

A estenose aterosclerótica intracraniana é uma causa importante e subdiagnosticada de AVC, apesar do seu conhecimento ter implicações na orientação e prognóstico do caso. O Doppler transcraniano, cego (DTC) ou codificado a cor (DTCC), é um meio não invasivo e sensível para a detecção de estenose do segmento M1 da artéria cerebral média. Encontram-se no entanto descritos diferentes critérios velocimétricos para este diagnóstico.

Objectivo

Comparar e avaliar o grau de concordância entre os critérios velocimétricos mais validados.

Metodologia

Dos exames de DTCC de doentes com AIT/AVC estudados consecutivamente na Unidade de Neurosonologia, realizados pelos 2 elementos da equipa da Unidade com a mesma metodologia, num período de 2 anos, seleccionaram-se aqueles que apresentavam aceleração segmentar do fluxo sanguíneo em M1 não explicável por tortuosidade associada. Classificaram-se segundo: a) critérios de Baumgartner para DTCC validados por angiografia – estenose <50% (B<50) se velocidade sistólica (VS) 155-220cm/s e >50% (B>50) se VS >220cm/s; b) critérios para DTC utilizados no estudo WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) – estenose >50% se velocidade média (VM) >100cm/s; c) índices adicionais à aceleração segmentar propostos por Alexandrov para DTC – diferença interhemisférica >30cm/s

(interM1) e VM >2x a pré-estenótica (E2xPRE). Os dados foram submetidos a testes de concordância (Kappa de Cohen) usando SPSS® para cada par de critérios. Considerou-se existir concordância óptima entre duas variáveis quando $k \geq 0,75$, suficiente a boa quando $k 0,40-0,74$ e fraca quando $k < 0,40$.

Resultados

Seleccionaram-se 59 doentes com 63 acelerações segmentares de M1 que foram classificadas utilizando os diferentes critérios. Os teste de concordância revelaram concordância óptima entre B<50 e WASID (0,76 à esquerda e 0,77 à direita), suficiente a boa entre B>50 e WASID (0,42 à esquerda e 0,50 à direita) e entre ambas e E2xPRE à esquerda (0,43 com WASID e com B<50), sendo fraca esta relação à direita e entre interM1 e todos os restantes critérios.

Discussão

A concordância óptima entre critérios de Baumgartner para estenoses <50% e critérios de WASID para >50% pode explicar-se pela possibilidade de ajuste do ângulo com o DTCC, condicionando maiores velocidades do que com o DTC para o mesmo grau de estenose. A concordância entre ambos os critérios para estenose >50% é aceitável, permitindo a sua adopção por um laboratório que utilize técnicas sobreponíveis, sendo no entanto preferível o uso da classificação de Baumgartner para DTCC e da WASID para DTC. O E2xPRE, dado tratar-se de um índice, não é tão dependente da técnica utilizada.



CB17. Sopros Cefálicos como Sintoma Inaugural de Displasia Fibromuscular

Bruno Moreira, Ana Martins da Silva, Teresa Mendonça, Carlos Correia, Assunção Tuna

Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António

E-mail: asstuna@mail.telepac.pt

Introdução

A displasia fibromuscular é uma angiopatia segmentar, não ateromatosa, não inflamatória, de etiologia desconhecida, mais comum em mulheres jovens. Atinge as artérias de pequeno e médio calibre, mais frequentemente as artérias renais e carótida interna, mas tendo sido descrita em quase todos os territórios arteriais. A displasia fibromuscular pode ser um achado angiográfico, associar-se a sintomas variados (cefaleias, carotidinia, vertigens, síncope, tinnitus pulsáteis e sopros carotídeos) ou manifestar-se por AIT ou enfarte cerebral. Encontramos apenas uma descrição de sopro cefálico isolado como manifestação inaugural de displasia fibromuscular numa enfermeira.

Caso clínico

Uma médica de 33 anos sem factores de risco cardiovascular, na auscultação de um doente, notou um sopro pulsátil, referido ao seu próprio hemicrânio direito, ficando perplexa sobre a sua origem. No dia seguinte, iniciou uma cefaleia progressiva, em pressão, de predomínio homolateral. Ao exame objectivo, efectuado ao 4º dia, não apresentava sopros cervicais, mas auscultava-se um sopro na região frontotemporal direita. Por suspeita de fístula artério-venosa, realizou-se uma ressonância

magnética encefálica (RM) que foi normal e uma angio-RM que mostrou irregularidades de calibre das artérias carótidas internas. A angiografia clássica mostrou um processo de displasia fibromuscular, com dissecção da artéria carótida interna (ACI) esquerda condicionando estenose superior a 80%, alterações segmentares de calibre da ACI direita e vertebral esquerda, condicionando estenoses de cerca de 50%, sem alterações das artérias renais. Verificava-se preenchimento do território da ACM esquerda pela artéria homolateral mas com marcado atraso circulatório, sendo compensado o território esquerdo pela carótida contralateral, via artéria comunicante anterior. Foi hipocoagulada 4 dias após o início dos sintomas. O sopro desapareceu ao 7º e a cefaleia ao 11º dia de evolução clínica.

Comentários

Tratou-se de uma forma incomum de apresentação de displasia fibromuscular, cujo reconhecimento terá sido favorecido pela formação profissional da doente. A presença de sopro contralateral à dissecção é explicada pelo aumento do fluxo nas artérias contralaterais resultante da marcada estenose da ACI esquerda. Perante um sopro cefálico deveremos incluir a displasia fibromuscular no espectro das etiologias possíveis.

CB18. O Doppler Transcraniano é mais sensível que a ecografia transesofágica na detecção de shunts direito-esquerdo em doentes com AVC criptogénicos presumivelmente embólicos

F. Soares, P. Batista, V. Oliveira

Laboratório de Hemodinâmica Cerebral, Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Introdução

O embolismo paradoxal por shunt cardíaco direito-esquerdo é um diagnóstico de presunção de AVC, quando não se encontram outras etiologias e para a identificação destes shunts, utiliza-se habitualmente a ecocardiografia transesofágica (ETE) com injeção de soro fisiológico agitado. No entanto, o recurso ao Doppler Transcraniano (DTC) tem vindo a ser reconhecido como método mais rigoroso para a sua detecção pois, é possível identificar e até quantificar a presença de bolhas na circulação arterial cerebral, produzidas por soro fisiológico agitado injectado por via intra-venosa.

Objectivo

Comparar a sensibilidade do ETE e do DTC na detecção de shunts em doentes com AVC criptogénicos.

Doentes e Métodos

Foram investigados quarenta e dois doentes com AVC isquémicos sem etiologia identificada. Em todos foram realizados ETE e DTC com monitorização de ambas as artérias cerebrais

médias tendo sido injectadas por via IV, 10 ml de soro fisiológico agitado a que se seguiu nova injeção semelhante ao mesmo tempo que se realizava uma manobra de Valsalva.

Resultados

Foram identificados 19 doentes em que se verificou uma concordância positiva entre os dois exames. Em 23 doentes, verificou-se uma concordância negativa e em 7 (30.4%) detectaram-se MES mas o ETE foi negativo. Ao realizarem-se manobras de Valsalva identificaram-se mais 39.1% de casos positivos no DTC e 31.3% no ETE. O coeficiente de concordância entre as duas técnicas foi bom ($K=0.67$; $IC=0.45-0.89$). A sensibilidade do DTC (1.00) é superior à do ETE (0.89), assim como o valor preditivo negativo (DTC=1.00; ETE=0.86).

Conclusão

O recurso ao DTC é mais sensível que o ETE para a detecção de shunts direito-esquerdo, pelo que deverá ser a técnica preferida quando se pesquisa uma fonte de embolismo cerebral paradoxal.

CB19. Via Verde Intrahospitalar para a Trombólise no Acidente Vascular Cerebral

Marta Carvalho¹, Elsa Azevedo¹, António Oliveira e Silva², pelo Grupo de Estudo da Doença Vascular Cerebral (DVC) do Hospital de São João
 1- Serviço de Neurologia; 2- Serviço de Urgência – Hospital de São João, Porto
 E-mail: martacmonteiro@clix.pt

Introdução

A trombólise no AVC encontra-se aprovada em Portugal desde 2003. Para além da demora pré-hospitalar, a espera intrahospitalar constitui um obstáculo importante ao tratamento atempado destes doentes. Para reduzir este atraso desenvolvemos um método de triagem e orientação dos casos suspeitos de AVC agudo no Serviço de Urgência (SU), implementado em Agosto/2004.

Objectivos

Apresentar um modelo de via verde intrahospitalar para trombólise no AVC.

Metodologia

Inicialmente fizeram-se acções de formação sobre AVC dirigidas aos vários profissionais do SU. No novo modelo, o enfermeiro da pré-triagem selecciona as suspeitas de AVC agudo através de breve história protocolada e regista os sinais vitais. Se o doente apresentar instabilidade dos mesmos ou défice neurológico agudo com evolução <2h vai directamente para a Sala de Emergência (SE), onde o intensivista contacta internista e/ou neurologista e a enfermagem monitoriza sinais vitais. Logo que o diagnóstico de AVC é confirmado classifica-se o défice pelo NIHSS, verificam-se critérios de inclusão/exclusão para trombólise, é colhido sangue para análises, colocado soro fisiológico em perfusão, e realizada TC com prioridade. Sempre

que possível faz Doppler transcraniano na SE. Caso o doente preencha os critérios para tratamento, este é efectuado na SE e posteriormente o doente é transferido para a Unidade de Cuidados Intermédios do SU, onde prossegue a vigilância durante pelo menos 24h, quando repete TC. Caso o doente não tenha indicação para trombólise e esteja hemodinamicamente estável, é encaminhado para a Triagem, onde prosseguirá investigação e orientação.

Resultados

Desde a implementação deste modelo (6,5 meses) trataram-se 12 doentes: 10 homens; média etária 55,8 anos; tempo médio sintoma-agulha 155 min, porta-agulha 85 min; NIHSS médio à entrada e 24h de 14,1 e 8,3; Rankin médio na alta 2,5; sem mortalidade intrahospitalar ou hemorragia intracerebral sintomática. Rankin 0-2 aos 3 meses 50%; 1 morte súbita aos 2 meses.

Conclusão

Este modelo parece-nos exequível e eficaz na redução da espera intrahospitalar. Salientamos a importância da motivação da equipa médica/enfermagem na rápida articulação das pessoas envolvidas na abordagem do candidato a trombólise. Contudo, será importante melhorar o tempo porta-agulha e é essencial articular esta dinâmica com os serviços de emergência pré-hospitalar.

CB20. Doença de Wilson: lesões cerebrais na RM e sua associação com as manifestações clínicas

Cristina Ramos¹, A Tuna², M Magalhães²
 1-Serviços de Neurorradiologia e 2-Neurologia do Hospital Geral Santo António, Porto, Portugal
 E-mail: crisgiesta@sapo.pt

Introdução

A Doença de Wilson (DW) é uma doença do metabolismo do cobre autossómica recessiva. As alterações da RM cerebral (RMC) estão descritas na literatura, embora as séries existentes envolvam um pequeno número de doentes, o que justifica a presente comunicação.

Objectivo

Caracterização das alterações da RMC de uma série de doentes com DW e relação com o quadro clínico.

Metodologia

Foram estudadas as alterações da RMC e o quadro clínico de 20 de um total de 30 doentes com DW, seguidos na Consulta de Neurologia de um Hospital Central. Clinicamente: 1 doente encontrava-se em fase assintomática (aumento do cobre hepático), 3 em fase sintomática precoce (doença hepática) e 16 em fase sintomática tardia (doença extra-hepática). Os doentes em fase sintomática tardia com manifestações neurológicas foram ainda divididos em 2 subgrupos diferentes: um subgrupo em que predomina a sintomatologia coreo-distónica (n=10) e outro em que o parkinsonismo domina o quadro clínico (n=6).

Foi efectuada uma descrição sistematizada das alterações de sinal ao nível dos gânglios da base, tálamos, substância branca subcortical e estruturas da fossa posterior.

O número médio de estruturas com alterações de sinal na RMC dos subgrupos com envolvimento neurológico foi comparado pelo teste t-student.

Resultados

Dos 20 doentes estudados, 16 apresentam alterações na RMC, um dos quais, sem envolvimento neurológico mas com um hipersinal em T1 palidal bilateral. Quatro doentes apresentavam RMC normais, um deles com sinais clínicos de envolvimento neurológico – tremor postural bilateral das mãos.

A alteração imagiológica mais comum foi o hipersinal putaminal bilateral e simétrico, em T2 (14/20). Os outros gânglios da base, nomeadamente o caudado e o pálido (11/20), o mesencéfalo (9/20) e a protuberância apresentam também alterações de sinal frequentes. O número de estruturas com alterações de sinal na RMC foi superior nos doentes parkinsonianos (5,2 ± 1,2) comparativamente aos doentes do grupo coreo-distónico (2,6 ± 1,8) (p=0,009).

Conclusão

Os nossos resultados confirmam a importância da RMC como um meio adjuvante no diagnóstico na DW, mesmo em doentes sem manifestações neurológicas. As estruturas mais afectadas são os gânglios da base, principalmente o putamen. Os doentes que se apresentam clinicamente com um síndrome parkinsoniano têm um maior número de lesões cerebrais.



CB21. Apresentação Neuro-Psiquiátrica da Doença de Wilson na Adolescência

João Costa¹, Teresa Cepêda², Teresa Moreno³

1 - Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria. Lisboa. 2 - Serviço de Psiquiatria, Unidade de Pedopsiquiatria, Hospital de Santa Maria. Lisboa.

3 - Serviço de Pediatria, Unidade de Neuropediatria, Hospital de Santa Maria. Lisboa.

E-mail: joaocosta@sapo.pt

Introdução

A doença de Wilson é uma doença genética autossómica recessiva frequente (prevalência: 1/40000), causada por mutações no gene ATP7B com alteração do metabolismo do cobre e sua deposição em vários tecidos.

Caso Clínico

Rapaz, 13 anos. Gravidez, parto e período neonatal sem complicações. Desenvolvimento psicomotor adequado excepto ligeiro atraso de expressão da fala. Realiza o 1º ciclo com aproveitamento. Referência a dificuldades de concentração. Aos 10 anos desenvolve comportamentos compatíveis com perturbação grave do tipo neurótico-obsessiva com isolamento social, mantendo o rendimento escolar. Aos 12 anos referida dificuldade em correr por bradicinesia e marcha com passos curtos, pernas juntas e ausência de balanceio dos braços. Nessa altura há dificuldade com alguns exercícios de ginástica na escola por falta de coordenação motora. Aos 13 anos foi observado em pedopsiquiatria com a hipótese de perturbação esquizofrénica. Para excluir etiologia orgânica foi observado em neuropediatria. Não tinha hábitos medicamentosos. Apresentava uma postura semiflectida, respondendo apenas às perguntas directas de forma objectiva. Várias fobias sociais e da imagem corporal. Hipomímia. Discreto tremor mioclónico da mão esquerda com postura distónica esporádica. Ligeiro

aumento do tónus muscular sem rigidez. Reflexos simétricos e amplos. Reflexo cutâneo-plantar esquerdo sem resposta. Marcha com flexão do tronco e pescoço, adução das coxas. Sem alteração da força muscular, da sensibilidade ou organomegalias. Exames analíticos de rotina normais, incluindo enzimologia hepática. Cu sérico: 8,8 umol/L (9,4-22), cuprúria: 3,69 umol/24 h (<0,78), ceruloplasmina: 0,14 (0,20-0,60); resultados confirmados numa segunda avaliação. Avaliação neurofisiológica por 2 neurofisiologistas não evidenciou anel de Kaiser-Fleischer na córnea. EEG e RM-CE (1,5T) sem alterações. Biópsia hepática mostrou um tecido de arquitectura geral conservada; congestão e dilatação focal sinusoidal; ligeira esteatose focal microvacuolar; pesquisa de cobre (método da rodanina) negativa. Doseamento de Cu hepático: 22,3 µgr/gr de fígado seco (20-40). Foi medicado com acetato de zinco e neurolépticos com discreta melhoria comportamental e diminuição da cuprúria (2,96). Aguarda estudo genético para doença de Wilson.

Conclusão

A apresentação neuro-psiquiátrica da doença de Wilson está bem documentada. No entanto, são excepcionais os casos sem anel de Kaiser-Fleischer. O nosso caso, não apresenta igualmente alterações na RM nem cobre depositado na biópsia hepática. Discute-se o diagnóstico e terapêutica.

CB22. Coreia Aguda Associada a Hemodiálise

Tiago Mestre, Marina Couto, Mário Miguel Rosa, Joaquim Ferreira

Serviço de Neurologia - Hospital de Santa Maria, Lisboa.

E-mail:tmestre@gmail.com

Introdução

A génese de movimentos coreicos associa-se a uma lesão do estriado. O seu aparecimento bilateral é raro. Variações súbitas da osmolalidade sérica podem causar desmielinização de natureza não-inflamatória no SNC (síndrome de desmielinização osmótica). Embora de localização mais frequente a nível protuberancial, o aparecimento isolado ou síncrono de lesões extra-protuberanciais pode condicionar a sua apresentação clínica.

Caso Clínico

Um doente do sexo masculino de 58 anos de idade, com diabetes mellitus não-insulino tratada e insuficiência renal crónica em hemodiálise, foi admitido no serviço de Neurologia por instalação aguda de coreia generalizada numa sessão de hemodiálise. Apresentava valores normais de glicemia. Na TC-CE, observava-se uma hipodensidade simétrica de ambos os núcleos lenticulares, ausente em exame anterior. Na RMN-CE, as lesões apresentavam localização putaminal bilateral,

hipointensas em ponderação T1 e hiperintensas em ponderação T2, alterações de sinal compatível com edema / desmielinização. Apesar da remissão parcial da coreia com sulpirida em doses baixas (50 mg/dia), a sua abolição só se verificou após ajuste dos parâmetros dialíticos, mantendo-se assintomático mesmo após suspensão do fármaco. A RMN-CE de controlo evidenciou o desaparecimento das lesões anteriormente descritas.

Conclusões

No caso descrito, os movimentos coreicos estão associados a alterações imagiológicas dos núcleos lenticulares, cuja alteração de sinal é compatível com a apresentação imagiológica do síndrome de desmielinização osmótica. Durante uma sessão de hemodiálise, a osmolalidade sérica pode sofrer variações súbitas. A reversibilidade total do quadro clínico-imagiológico após ajuste de parâmetros dialíticos sugere uma associação entre ambos.



CB23. Tremor Induzido por Lesão do Nervo Periférico

João Costa¹, Ricardo Henriques², Cândida Barroso¹, Joaquim Ferreira¹, Jorge Cruz³, Mamede de Carvalho^{1,4}

1 - Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria. 2 - Serviço de Medicina Física e de Reabilitação do Hospital de Santa Maria. 3 - Serviço de Cirurgia Cardio-torácica do Hospital de Santa Maria. 4 - Laboratório de EMG/PE, Instituto de Medicina Molecular, FML
E-mail: joaocosta@sapo.pt

Introdução

O traumatismo periférico pode originar movimentos involuntários, em geral tremor e distonia. Nestes casos, admite-se que a desaferentação possa alterar a transmissão neuronal com reorganização central cortical e subcortical. O aparecimento de tremor num músculo após lesão directa do seu nervo nunca foi descrita na literatura.

Caso Clínico

Sexo feminino, 49 anos, sem antecedentes relevantes, é submetida a toracotomia em Abril/04 para remoção de grande massa tumoral extra-pulmonar localizada no vértice do hemitórax direito. O exame histológico revela tratar-se de um Schwannoma benigno (neurilenoma). Após a cirurgia referiu sensação de instabilidade na cintura escapular direita. Quatro meses mais tarde começou a notar movimentos involuntários constantes na cintura escapular direita. Três meses mais tarde foi por nós observada, sendo visível um amplo tremor da cintura escapular direita, presente em repouso e agravado com os movimentos voluntários do membro superior direito. Restante exame objectivo normal. O EMG revelou sinais de

marcada lesão parcial, dos nervos do grande dorsal e do grande dentado, com potenciais complexos e instáveis, indicando reinervação recente (lesão iatrogénica). Nestes músculos registou-se tremor com frequência de 4-5 Hz, que estava ausente noutros músculos vizinhos. Os exames analíticos foram normais. A RMN cervical e dorsal, a estimulação magnética (com registo nos 4 membros e nos músculos grandes dorsais) assim como os potenciais evocados somatosensitivos excluíram sinais de lesão medular. Foi medicada com propranolol (20mg bid) com ligeira melhoria.

Conclusão

O presente caso cumpre os critérios propostos para doença do movimento causada por lesão periférica nomeadamente quanto à relação temporal e anatómica. Este é um caso único no qual se verifica que a lesão do nervo directamente responsável pela inervação de um músculo causa tremor, temporalmente relacionado com o processo de reinervação, após severa lesão iatrogénica, parcial, daqueles nervos. Discute-se o mecanismo do seu aparecimento.

CB24. Resultados da estimulação cerebral profunda nos primeiros 24 doentes com Doença de Parkinson operados no Hospital S. João de 2002 a 2005

(M. José Rosas, Alexandre Mendes, Carolina Garrett, Paulo Linhares, Clara Chamadoira, Margarida Ayres Basto, Armando Sousa, Rosália Fonseca, Rui Vaz)

Equipe interdisciplinar de cirurgia funcional de doenças do movimento do HSJ - Porto

Introdução

A estimulação cerebral profunda dos núcleos subtalâmicos (ECP-St.) é opção terapêutica na D. Parkinson (DP) com discinésias e flutuações motoras resistentes à terapêutica médica. Tem baixa morbilidade, proporciona melhoria da função motora e qualidade de vida dos doentes.

Os autores apresentam os resultados dos primeiros 24 doentes submetidos a ECP-St. no Hospital S. João (Outubro de 2002 a Janeiro de 2005).

Material e métodos

O alvo foi determinado imagiologicamente em conjugação com a exploração electrofisiológica. A avaliação constou, para além dos dados biográficos e duração da doença de: UPDRS parte 3 em On e Off antes da cirurgia e Med off/STMON após a cirurgia, UPDRS parte 4, estudo cognitivo (MMSE; FAB; provas de disfunção frontal, PM47, testes memória associativa e visual) emocional (inventário de Beck para a depressão), qualidade de vida (SF-36) e medicação antes e após cirurgia. Métodos estatísticos: Mann-whitney U test e matrix de correlação. Significado estatístico para $p < 0.05$.

Resultados

72% sexo masculino, idade média 57 anos, evolução da doença 14 anos, escolaridade: 6.17. On prévio: 13 (média), Off prévio: 48 (média). Após cirurgia melhoria motora de 57% (média) e redução média de dopa de 40%. Na avaliação cognitiva somente a fluência verbal fonémica diminuiu ($p=0.03$) não se correlacionando com a disartria. A depressão não foi diferente e os doentes referem melhor qualidade nas escalas físicas na SF-36 ($p=0.03$). Efeitos adversos: hemorragia intraventricular (1 caso), rejeição de todo o sistema de neuroestimulação sem infecção (1 caso), recolocação de um eléctrodo mal posicionado e discinésias imediatas pós cirúrgicas incapacitantes (3 casos).

Comentários

Os resultados deste grupo não são diferentes dos referidos na literatura. Apesar disso o nosso objectivo é atingir uma melhoria motora superior a 60%. O sucesso desta intervenção cirúrgica depende da selecção criteriosa dos doentes e da presença de uma equipe interdisciplinar.



CB25. Provável Doença do Neurónio Motor (DNM), sinais extrapiramidais e hipereclesia

Rita Peralta¹, Teresinha Evangelista^{1,2}, João de Sá¹, Mamede de Carvalho³

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria; 2-Laboratório de Neuropatologia, Hospital Santa Maria; 3-Laboratório de EMG/PE, Centro de Estudos Egas Moniz, IMM, Faculdade de Medicina de Lisboa.

E-mail: speralta@mail.telepac.pt

Introdução

A DNM pode associar-se a demência e/ou sinais extrapiramidais. Estas são formas raras que colocam problemas frequentes quanto ao diagnóstico. Reportamos um caso de DNM associada a instabilidade postural, tremor, mioclonias e hipereclesia.

Caso Clínico

Mulher, 73 anos, com desequilíbrio da marcha com 30 anos de evolução, nota agravamento marcado desde Outubro de 2003. Objectivamente, marcada instabilidade postural com marcha de base alargada, tremor postural, intencional e de repouso, mioclonias e hiperreflexia dos quatro membros. A RMN do neuro-eixo, os potenciais evocados somatosensitivos e o estudo do liquor foram normais. O electromiograma revelou sinais de marcada perda crónica de unidades motoras nos membros inferiores (L3-4-5 e s1 bilateral) com sinais de desinervação activa, sem envolvimento significativos dos membros superiores ou dos músculos bulbares. A estimulação magnética documentou marcada lesão piramidal para os membros inferiores e ligeira para os membros superiores, bilateral. O SPECT / HMPAO revelou hipoperfusão/hipometabolismo no córtex parieto-temporal e fronto-temporal esquerdo, sem alterações nos gânglios da base.

No decorrer do ano seguinte não houve progressão do defeito motor, observando-se um agravamento dos sinais extrapiramidais. Desenvolveu hipereclesia e movimentos mioclónicos durante o sono. O EMG realizado um ano depois era sobreponível ao anterior.

Discussão

De acordo com os critérios revistos de El Escorial, a presença de sinais clínicos de lesão piramidal associada a sinais electrofisiológicos de lesão do segundo neurónio motor permite-nos classificar como uma forma clinicamente provável de esclerose lateral amiotrófica. A presença de sinais extrapiramidais pode ser uma forma de apresentação de ELA, por vezes associada a demência frontal. Na maior parte dos casos publicados estes sinais clínicos associam-se a lesões dos gânglios da base. No caso descrito, os sinais extrapiramidais são predominantes e. Mabuchi N et al. (2004) associaram os sintomas parkinsonianos na Esclerose Lateral Primária, na ausência de lesão dos gânglios da base em estudos funcionais, à degenerescência frontal interna, pré-frontal e cingulada. A associação de DNM com mioclonias e hipereclesia não se encontra previamente descrita na literatura.

CB26. Retracção Palpebral e Esclerose Lateral Amiotrófica

Ernestina Santos¹, Valentina Ribeiro¹, José Barros¹, Paula Coutinho²

1-Serviço de Neurologia dos Hospital Geral de Santo António, Porto; 2-Serviço de Neurologia do Hospital de São Sebastião, Santa Maria da Feira

E-mail: josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt

Introdução

A retracção palpebral isolada ou associada a oftalmoparésia é sugestiva da doença de Machado-Joseph (DMJ), encontrando-se ocasionalmente em outras doenças neurológicas, nomeadamente outras ataxias dominantes. Por outro lado, as alterações oculares são entendidas classicamente como *red-flags* no diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica (ELA).

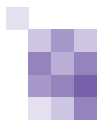
Caso Clínico

Apresentamos o caso clínico de uma mulher que aos 46 anos foi notando ao espelho uma modificação do olhar ("olhos salientes"), sem consequências funcionais. Esta alteração foi também notada por terceiros, levando ao estudo da função tiroideia. Quinze meses depois, desenvolveu sequencialmente dificuldades na marcha, falta de força nas mãos, disfagia e disfonia. O exame neurológico, no primeiro ano de progressão, mostrou retracção palpebral (sem exoftalmia e com oculomotricidade normal), disfonia, disfagia para líquidos, tetraparésia espástica e simétrica, reflexos masseterino e osteotendinosos vivos, sinais de Trömner-Hoffman e Babinski, atrofia dos músculos intrínsecos das mãos e raras fasciculações. Não encontramos alterações cognitivas, cerebelosas, sensitivas ou esfinterianas. A EMG evidenciou actividade espontânea de desnervação em músculos dos quatro membros, traçados

intermediários pobres com potenciais acelerados (em esforço) e velocidades de condução normais. A RM encefálica mostrou, em T2, discretos hipersinais nos braços posteriores das cápsulas internas e pedúnculos cerebrais; os músculos extra-oculares e as órbitas apresentaram morfologia normal. Foram normais ou negativos: RM cervical, TAC tóraco-abdominal, líquido (citologia, química e imunologia), estudo molecular de DMJ, hexosaminidases A e B, hemograma, VS, glicose, ionograma, função renal, função hepática, electroforese de proteínas, função tiroideia, anticorpos anti-receptor de TSH, anticorpos anti-tiroideus, ECA, cobre, ceruloplasmina, estudo da cadeia respiratória mitocondrial, marcadores séricos neoplásicos, sedimento urinário. O perfil evolutivo da doença foi progressivo, consistente com o diagnóstico de ELA, tendo a doente falecido três anos após o início da sintomatologia.

Comentário

A relação entre as duas situações foi possivelmente mais do que uma associação fortuita, atendendo ao paralelismo da evolução clínica e à exclusão de outras etiologias. Embora as alterações oculares devam continuar a ser consideradas com cautela no diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica, pareceu-nos importante dar notícia desta eventual forma de apresentação.



CB27. D. Quixote de la Mancha: inocência ou demência?

Élia Baeta

Serv. Neurologia. Hospital Garcia de Orta S.A., Almada

Introdução

A obra “D. Quixote” escrita por Cervantes há precisamente 400 anos tem recebido as mais diversas “leituras”.

Objectivo

Pretendemos demonstrar que o autor, para criar a figura de D. Quixote, se baseou num indivíduo com perturbação cognitiva de tipo frontal.

Métodos

Através da leitura dos dois volumes, que compõem a obra, foram anotadas as alterações de comportamento a favor e contra o diagnóstico de demência e os aspectos que a podem caracterizar num dos tipos conhecidos, de acordo com as classificações clínicas actuais.

Resultados e discussão

D. Quixote evidencia os critérios nucleares para o diagnóstico de deterioração de tipo frontal: declínio precoce da conduta social e interpessoal, incapacidade de regulação do comportamento e das emoções, perda da capacidade de crítica e de planificação. Existem outros aspectos característicos que o favorecem: confabulação, rigidez mental e inflexibilidade, ilusões e alterações do débito do discurso. A progressão dá-se de forma insidiosa. Mas, por fim, D. Quixote transforma-se realmente no “Cavaleiro da Triste Figura” de bravura agonizante, evoluindo para a morte como herói e como pessoa.

Cervantes escolheu uma figura, que pela sua inocência ou “loucura” lhe permitiu criticar a sociedade e mostrar, sem hipótese de imputabilidade, a decadência do género literário dos livros de cavalaria. Para nós, a relevância está no facto de parecer tratar-se do relato de um quadro de demência de tipo frontal podendo provar que, já então, existia este tipo de doença.

CB28. Miofasceíte macrofágica

M. Carmo Macário⁽¹⁾, Olinda Rebelo⁽²⁾, Freire Gonçalves⁽¹⁾, Manuela Grazina⁽³⁾, Luís Negrão⁽¹⁾

(1)-Neurologistas e (2)-Neuropatologista do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e (3)-Centro de Neurociências de Coimbra. E-mail: carmo.macario@mail.telepac.pt

Introdução

A miofasceíte macrofágica é uma doença muscular inflamatória adquirida, descrita em 1998 por Gerardi, caracterizada clinicamente por: astenia, mialgias severas e difusas, artralgias e disautonomia. As lesões histológicas características, presentes no músculo são: infiltrado inflamatório no epimísio, perimísio e endomísio, mantendo intactas as fibras musculares. Os infiltrados são constituídos por macrófagos com conteúdo PAS positivo, tendo sido identificados, por microscopia electrónica, inclusões osmiófilas, de alumínio, nestes macrófagos. A relação causal entre a vacinação prévia contra a Hepatite A, B ou Tétano foi identificada posteriormente.

Caso clínico

Doente de 27 anos de idade com mialgias severas generalizadas, fadiga, cólicas abdominais, intolerância alimentar com vômitos repetidos, quadro de obstipação intercalado com diarreias, retenção urinária e tonturas (com raras perdas de conhecimento) de início pelos 24 anos de idade, e persistentes ao longo destes anos. Vacinação antitetânica 3 anos antes. Exame físico: pares cranianos sem alterações, sem fraqueza muscular, hiporreflexia generalizada e hipotensão postural. Exames complementares: TAC e RMN crânio normais; EMG – sem alterações. Foram excluídas: Dça Mac Ardle,

porfiria aguda, deficiência em fosfofrutoquinase, défice de Carnitina palmitoil transferase-II e défice de alfa-galactosidase. Estudo mitocondrial: lactatos normais, linfócitos sem alterações (actividade dos vários complexos da cadeia respiratória mitocondrial e estudo molecular do DNA mit) e músculo com défice da actividade do complexo I da CR (25% em relação à média do valor normal) e duas deleções; Biópsia muscular: lesões de tipo Miofasceíte macrofágica, sem alterações histomorfológicas compatíveis com citopatia mitocondrial. Após o diagnóstico histológico o início de corticoterapia melhorou de forma significativa as queixas disautónomas (tonturas e hipotensão postural, retenção urinária e queixas gastro-intestinais) e ligeiramente as dores musculares.

Conclusões

Clínica compatível e estudo anatomo-patológico do músculo típico permitem o diagnóstico de miofasceíte macrofágica. Ainda se desconhecem os mecanismos que criam susceptibilidade para desenvolver este tipo de reacção após vacina contendo alumínio, tendo sido já questionado um possível envolvimento do stress oxidativo, embora sem resultados afirmativos. Neste caso, encontramos duas deleções no DNA mitocondrial no músculo podendo questionar-se se poderá ser este factor de susceptibilidade para manifestação da doença.



CB29. Miopatia mitocondrial e diabetes fosforada

Emília Louro¹, Maria do Carmo Macário², Beatriz Santiago², Manuela Grazina³, Maria Antónia Ferro³

1-Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra. 2-Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. 3-Centro de Neurociências de Coimbra.

E-mail: emilia_louro@uclix.pt

Introdução

As doenças mitocondriais caracterizam-se por deleções ou mutações pontuais do DNA mitocondrial (mtDNA) ou genómico provocando um défice na cadeia respiratória mitocondrial nomeadamente defeitos da fosforilação oxidativa e da produção de adenosina 5'-trifosfato (ATP). O ciclo energético celular assim comprometido tem várias formas de apresentação clínica pois todos os órgãos podem ser envolvidos. A disfunção tubular é frequente e caracteriza-se por má absorção de vários iões e metabolitos a nível dos túbulos renais proximais. A diabetes fosforada caracteriza-se pela perda excessiva de fósforo por disfunção tubular.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 62 anos, seguido na Consulta de Reumatologia por mialgias difusas e fadiga com vários anos de evolução. O diagnóstico de diabetes fosforada foi efectuado. Foi medicado com fósforo oral. Apesar da terapêutica instituída o doente manteve sintomatologia. Por esse motivo foi orientado para a Consulta de Neurologia onde foi observado. Ao exame neurológico apresentava discreta tetraparésia de predomínio

proximal e arreflexia generalizada. Analiticamente de salientar hipofosfatemia com hiperfosfatúria, sem outras alterações analíticas relevantes nomeadamente CK. O electromiograma (EMG) foi normal. A biopsia muscular mostrou raras fibras atroficas, algumas fibras do tipo "fibras rotas e vermelhas", fibras COX negativas e fibras com aumento da actividade oxidativa subsarcoplémica com succinato desidrogenase. Estudo mitocondrial: leucócitos com défice de actividade do complexo IV e músculo com 2 deleções do mtDNA. As alterações clínicas, bioquímicas, histológicas e moleculares permitem o diagnóstico definitivo de citopatia mitocondrial com envolvimento tubular renal e muscular (tem 1 critério major e 2 minor segundo Walker e Thombum).

Conclusão

Todos órgãos podem ser comprometidos por doenças mitocondriais por isso devemos estar atentos e valorizar todos os sinais e sintomas que os doentes apresentam. A manifestação renal mais frequente de doença mitocondrial é a disfunção tubular contudo, a diabetes fosforada é uma manifestação rara de tubulopatia associada às doenças mitocondriais.

CB30. Dor e Hipertrofia dos Gémeos Associada a Actividade Eléctrica Repetitiva - Melhoria com Toxina Botulínica

João Costa¹, Pedro Graça², Teresinha Evangelista¹, Mamede de Carvalho^{1,3}

1 - Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria. Lisboa. 2 - Serviço de Medicina Física e de Reabilitação do Hospital de Santa Maria. Lisboa. 3 - Instituto de Medicina Molecular. Laboratório de EMG/PE. Faculdade de Medicina de Lisboa.

E-mail: joaocosta@sapo.pt

Introdução

A hipertrofia muscular é raramente associada a lesão do nervo ou do neurónio motor (neuropatias, radiculopatias, atrofia muscular espinhal e síndrome pós-polio). Os mecanismos fisiopatológicos propostos compreendem a hipertrofia compensatória e a actividade eléctrica espontânea das fibras musculares desenergizadas.

Caso Clínico

Sexo masculino, 56 anos, com história de laminectomia lombo-sagrada há 8 anos por radiculopatia S1 secundária a hérnia discal. Após 2 anos, refere início de câibras e fasciculações na região gemelar direita, com aumento do volume muscular. À observação, 7 anos após a cirurgia, notava-se marcada hipertrofia dos gémeos à direita, que tinham abundantes fasciculações. O reflexo aquiliano direito estava ausente e havia retração do tendão de Aquiles. A sensibilidade e a força muscular estavam preservadas. O CK estava elevado (644UI/l). O EMG identificou sinais de marcada perda crónica de unidades motoras no território de S1 à direita, com abundantes fasciculações e salvas repetitivas de alta frequência (gémeos e

solhar), sem alterações nos restantes músculos. A RMN lombo-sagrada mostrou um canal estenótico lombar e captação de gadolínio da S1 direita. A RMN da perna direita mostrou um aumento das dimensões da massa muscular em particular do gémeo externo e do solhar, com conteúdo normal de gordura. A biópsia muscular (gémeo externo direito) mostrou hipertrofia (predominantemente do tipo I) e atrofia de fibras, com "type-grouping". A administração de toxina botulínica (Botox®), por 3 ocasiões, em 4 pontos no gémeo direito (20U por ponto, 0,8cc por ponto) causou melhoria subjectiva (actualmente tem apenas ligeiro desconforto na perna direita à noite na cama) e objectiva (diminuição da CK e da actividade espontânea no EMG).

Conclusão

Este caso ilustra como a hipertrofia muscular pode ser causada por actividade eléctrica persistente secundária a lesão neurogênea. A captação de gadolínio na RMN sugere lesão residual da raiz S1. A toxina botulínica foi um tratamento eficaz neste caso devendo ser considerada como opção terapêutica na hipertrofia muscular neurogênea associada a actividade eléctrica espontânea.



CB31. Síndrome de Guillain-Barré após Gastroplastia com Colocação de Banda

Sofia Nunes de Oliveira, Helena Águas, Rita Almeida, Jorge Pinto Viana
Serviço de Neurologia. Hospital Santo António dos Capuchos. Lisboa.
E-mail: s.nunesoliveira@clix.pt

Introdução

O síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma das complicações raras da cirurgia bariátrica restritiva especificamente das gastroplastias de redução. Os autores descrevem um caso de SGB após gastroplastia por colocação de banda e discutem a fisiopatologia do SGB neste contexto.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 51 anos, com antecedentes de hipertensão arterial e obesidade mórbida. Três meses antes do internamento realizou cirurgia de redução gástrica com colocação de banda por laparotomia tendo tido alta sem intercorrências. Uma semana antes do internamento desenvolveu quadro de náuseas e vômitos incoercíveis seguido de prostração com períodos de desorientação e tetraparésia flácida arreflexica de instalação aguda. A avaliação laboratorial incluindo doseamentos vitamínicos revelou hipocaliémia e aumento da velocidade de sedimentação, sem outras alterações. O exame citobioquímico do LCR revelou dissociação albumino-citológica. A RM-CE não

revelou alterações significativas. O EMG foi compatível com polineuropatia generalizada, forma axonal. Assumiu-se como diagnóstico SGB tendo realizado 2 ciclos de imunoglobulina intravenosa com melhoria dos défices.

Conclusões

A cirurgia de colocação de banda gástrica é considerado um procedimento seguro com mortalidade a curto prazo inferior a 0,1% e morbidade máxima de 15% em relação com complicações locais, reversíveis. Estão descritos casos de polineuropatia aguda tardia, precedida de náuseas e vômitos incoercíveis, o que sugere uma disfunção metabólica na sua fisiopatologia. No entanto, à semelhança do nosso caso, nem sempre se detectam défices vitamínicos e a melhoria com terapêutica imunomoduladora não é coerente neste contexto. Numa época de prevalência crescente da obesidade e consequente aumento do número de doentes operados, este caso ilustra o risco de complicações major que estes procedimentos podem acarretar.

CB32. Pioderma Gangrenosum Associado A Radiculo-Plexite

Marina Couto, Tiago Mestre, Mário Miguel Rosa
Hospital de Santa Maria, Lisboa
E-mail: marinazmcouto@hotmail.com

Introdução

O pioderma gangrenosum é uma doença dermatológica rara, geralmente associada a doença inflamatória intestinal, neoplasia ou vasculites. Uma parte dos casos permanece idiopática. Estão descritas raras associações a neuropatias periféricas, sendo o mecanismo fisiopatológico desconhecido.

Caso clínico

Doente de 56 anos de idade, com pioderma gangrenosum na região lombo-sagrada direita, mielofibrose e talassémia minor, Internada por parestesias e diminuição da força muscular do membro inferior direito. No exame neurológico, apresentava hiperestesia L3/L4 direita, abolição do reflexo patelar homolateral e parésia (grau 2) da extensão da perna e adução da coxa. O EMG mostrou desinervação total nos territórios L1-4, com envolvimento marcado menos grave em L5 e ligeiro a

moderado em S1, compatível com radiculo-plexite. Os exames de imagem revelaram densificação da gordura envolvente do músculo psoas (TC pélvica) e ausência de lesão infiltrativa de plexos lombar ou sacrado (RM coluna lombo-sagrada) e o LCR era normal. A restante investigação sistémica realizada não evidenciou existência de neoplasia, doença linfoproliferativa ou síndrome vasculítica.

Conclusão

Nesta doente, apesar da ampla investigação realizada, não foi possível encontrar uma etiologia para o pioderma gangrenosum. As causas locais de lesões radiculares ou do plexo, nomeadamente compressivas (abcesso do psoas, neoplasia) e sistémicas foram igualmente excluídas. Sugere-se assim que, neste caso, se trate de uma radiculo-plexite associada ao pioderma gangrenosum.

CB33. Adenocarcinoma do Pulmão Apresentando-se Por Múltiplas Lesões Cerebrais Quísticas de Bordos Calcificados

Álvoro Machado¹, Carla Ferreira¹, João Fernandes², Jaime Rocha²

Serviços de Neurologia 1 e Neurorradiologia 2 do Hospital de São Marcos, Braga.
E-mail: alvmac@clix.pt

Introdução

A maioria das metástases cerebrais apresentam-se como lesões pequenas, sólidas, rodeadas de edema e realçando fortemente com contraste. Raramente são quísticas e muito raramente calcificadas.

Caso clínico

Mulher de 56 anos, com antecedentes de carcinoma ductal mamário tipo comedocarcinoma em 1988, submetida a mastectomia direita e radioterapia adjuvante, sem evidência de doença desde então. Trazida ao Serviço de Urgência, em Dezembro de 2004, por alterações do comportamento com dois meses de evolução. Ao exame apresentava disfasia de predomínio sensitivo e hemianópsia homónima direita. A TAC e a RM cerebrais evidenciaram múltiplas lesões quísticas, de tamanho variável, com conteúdo de sinal ligeiramente superior ao do Líquor, com parede calcificada, sem edema perilesional e com discreto realce à periferia após contraste. Fez tratamento com albendazol por 15 dias, sem qualquer efeito. A TAC toracoabdominal demonstrou duas lesões sólidas pulmonares, uma das quais fortemente sugestiva de tumor primário, e outra

hepática. A biópsia aspirativa transtorácica da lesão suspeita revelou tratar-se de adenocarcinoma pulmonar. A repetição da RM mostrou aumento de tamanho das maiores lesões, com desvio significativo da linha média. A situação clínica apenas justificou medidas de cuidado paliativo.

Discussão

Apesar de o antecedente de neoplasia mamária poder sugerir doença metastática, as características imagiológicas invulgares das lesões cerebrais, não sugestivas desta, levaram à consideração de outras etiologias, principalmente a parasitária. A ausência de resposta ao albendazol e o restante estudo realizado permitiram identificar as lesões como metástases de tumor pulmonar primário. Não encontramos descrições na literatura de outros casos de metástases quísticas de bordos calcificados.

Agradecimentos

Prof. Doutor Luís Monteiro, neurologista do Hospital Geral de Santo António e Dr. João Cunha, pneumologista do Hospital de S. Marcos, pelo enriquecimento da discussão clínica.

CB34. Astrocitomas pilocíticos dos hemisférios cerebrais

Joana Ruivo¹, Ruth Galdes², Cândida Barroso², José Pimentel²

1-Serviço de Imagiologia Neurológica, Hospital de Santa Maria. 2-Laboratório de Neuropatologia, Hospital de Santa Maria
E-mail: joanaruivo@hotmail.com

Introdução

Os astrocitomas pilocíticos (AP) são tumores gliais geralmente de baixo grau, que ocorrem em regra nas primeiras duas décadas de vida, localizando-se preferencialmente na linha média do neuro-eixo, sobretudo no cerebelo. Os AP dos hemisférios cerebrais (APHC) são menos habituais e as características imagiológicas e neuropatológicas podem originar dificuldades no diagnóstico diferencial com gliomas anaplásicos.

Objectivos

Descrição dos achados clínicos, imagiológicos e neuropatológicos dos casos de APHC constantes no Laboratório de Neuropatologia da nossa instituição.

Metodologia

Estudo retrospectivo dos casos de APHC constantes da base de dados entre 1990 e Março de 2005. Consulta de parâmetros clínicos, neurocirúrgicos e evolutivos dos processos clínicos, avaliação dos exames de imagem (TAC ou RMN) e revisão de lâminas com cálculo de índice proliferativo tumoral.

Resultados

Foram identificados sete APHC, quatro do sexo feminino, média de idades de 38,3±25,3. As formas de apresentação mais

frequentes foram epilepsia e defeitos neurológicos focais e o tempo decorrido entre a primeira manifestação clínica e a cirurgia variou de 2 a 12 meses. Quanto aos aspectos imagiológicos, todas as lesões conhecidas (6) eram únicas, quísticas, com nódulo mural sólido captando contraste. Foram realizadas três remoções cirúrgicas totais e quatro subtotais. Seis tumores eram de baixo grau de anaplasia e um foi considerado anaplásico. O tempo médio de evolução pós-cirúrgico foi de 32,8 meses. Não ocorreram recidivas lesionais. Verificou-se um óbito na sequência de estado de mal epiléptico.

Conclusões

A idade média dos doentes com APHC foi superior à dos doentes com AP com outras localizações. À imagem dos AP dos hemisférios cerebelosos, a evolução pós-operatória foi favorável, parecendo não haver correlação entre esta e as características imagiológicas no que respeita ao padrão de captação de contraste. Apesar da presença de algumas características de anaplasia histológica neste tipo de tumores, o grupo etário mais habitual destes doentes e a constância dos aspectos imagiológicos devem sugerir este diagnóstico no sentido de evitar terapêuticas adjuvantes pós-operatórias agressivas, eventualmente desnecessárias.



CB35. Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central Intraventricular

Leonor Correia Guedes¹, Cândida Barroso¹, Nuno Ruivo², José G. Pimentel¹

1-Laboratório de Neuropatologia, 2-Serviço de Neurorradiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

E-mail: lcorreia@uesp.usp.br

Introdução

O Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC) apresenta-se frequentemente como lesão única e envolve predominantemente os lobos frontal e parietal, o corpo caloso e as estruturas periventriculares. O LPSNC tem uma apresentação imagiológica variada e é, na maioria dos casos, um Linfoma não-Hodgkin de células B.

Caso Clínico

Apresentamos o caso de uma doente de 53 anos, imunocompetente, que recorreu ao Serviço de Urgência por cefaleias com oito dias de evolução. Na admissão, o exame neurológico não revelou alterações. A tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM) revelaram uma lesão expansiva, de limites bem definidos, envolvendo os gânglios basais e a região subependimária à direita e o como

frontal e corpo de ambos os ventrículos laterais. A lesão era heterogénea, espontaneamente hiperdensa na TAC e hipointensa em T1 e T2. Nas ponderações TR longo evidenciou-se, ainda, uma área central hiperintensa. A lesão apresentava captação heterogénea de contraste, com realce periférico marcado. O exame patológico revelou um linfoma de células B.

Conclusão

Os LPSNC intraventriculares são objecto de discussão pois, tal como no nosso caso, os métodos de imagem também apoiam uma invasão ventricular secundária do tumor. Apesar desta controvérsia, a apresentação intraventricular de um LPSNC é rara e deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de neoplasias com esta localização, pois a sua identificação precoce tem importantes implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas.

CB36. Gliomatosis Cerebri, e sobretudo Gliomatosis Medularis

João Lemos, Cláudia Bacanhim, Jorge Gonçalves, Vieira Barbosa, Isabel Santana

HUC, Coimbra

E-mail: merrin72@hotmail.com

Introdução

A Gliomatosis Cerebri é uma neoplasia neuroepitelial infiltrativa rara, prevalente na quarta e quinta décadas de vida e com incidência semelhante em ambos os sexos.

Clinicamente, apresenta-se com alteração do estado mental, cefaleia ou convulsão e aparecimento tardio de sinais neurológicos focais e papiledema.

Patologicamente, consiste numa infiltração difusa à qual se associa ou não, o desenvolvimento de lesão focal. Invade (por ordem decrescente de frequência) hemisférios cerebrais, mesencéfalo, ponte, tálamo, gânglios da base, cerebelo, bulbo e em menos de 10% dos casos, hipotálamo, nervo óptico e medula espinhal.

O prognóstico é reservado, atingindo uma sobrevivência de 27% aos 3 anos.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, com 62 anos de idade e antecedentes de HTA e dislipidemia, inicia cefaleias constantes "de novo". No exame neurológico inicial, apresenta papiledema bilateral e defesa terminal à flexão da nuca, sem outras alterações. Após TAC CE - normal, efectua PL - proteinorraquia sem leucocitose, aumento da pressão do LCR, e RMN CE - infiltrado meníngeo com possível etiologia neoplásica.

Durante o internamento, foi colocada DVP por hidrocefalia aguda, e efectuada biópsia meningo-cerebral - gliose reactiva

inespecífica. Após pesquisa de células neoplásicas e biópsias leptomenígeas negativas, estudo sistémico (autoimunidade, pesquisa de neoplasia oculta, infecção) negativo, e várias intercorrências (oclusão recorrente de DVP, meningite, etc), assiste-se a uma deterioração clínica, com tetraparésia flácida, atrofias musculares e alterações sensitivas.

Neste contexto, foi realizada RMN neuro-eixo - paquimeningite de predomínio perimedular, múltiplas lesões medulares e realce leptomeníngeo com múltiplos focos nodulares, e biópsia de lesão medular dorsal - compatível com infiltração meníngeo por glioma de alto grau de malignidade. De acordo com o tipo histológico, localização e extensão do tumor, não foi viável a realização de RT do neuro-eixo.

Conclusão

O predomínio medular, a apresentação inicial com papiledema, proteinorraquia e envolvimento leptomeníngeo, e as biópsias cerebrais inconclusivas constituem uma variante rara da já por si, rara, Gliomatosis Cerebri.

Breve referência ao estudo histopatológico, no qual não foi possível alcançar um diagnóstico mais preciso. Série glial, portanto, sem subdivisão (glioblastoma, astrocitoma) identificada.



CB37. Ependimoma mixopapilar no adulto: apresentação atípica

Teresa Mendonça¹, Madalena Pinto¹, Ilda Matos², Manuel Melo Pires³, Manuel Correia¹, Alexandre Mendes²

1-Serviços de Neurologia e 3-Neuropatologia do Hospital Geral de Santo António. 2-Serviço de Neurologia do Hospital Distrital de Mirandela.
E-mail: teresamendonca@gmail.com

Introdução

O ependimoma mixopapilar é uma variante de ependimoma que ocorre quase exclusivamente no cone medular e *filum terminale*. É geralmente um tumor benigno sendo a exérese cirúrgica total o tratamento de eleição. A disseminação leptomeningea é rara.

Caso Clínico

Homem de 32 anos, que recorreu ao hospital por cefaleias, vômitos, diplopia e episódios confusionais. Tinha emagrecido 14 Kg nos últimos 3 meses. Quatro meses antes iniciou dor lombar com irradiação para o membro inferior esquerdo, sem melhoria com analgésicos e fisioterapia. Ao exame apresentava-se confuso com discurso delirante, com diminuição da acuidade visual do olho esquerdo, limitação da abdução ocular bilateral e rigidez terminal de nuca. A TAC revelou discreta hidrocefalia e o exame citoquímico do líquido 15 células/mm³ (linfócitos), proteínas = 1,78 g/L e glicose = 0,75 g/L (com glicemia=1,07). A ressonância magnética do neuro-eixo mostrou captação pial na cauda de cavalo, medula e compartimento intracraniano associada a "locações" no espaço subaracnoideu posterior na transição

dorsolombar. Os exames culturais e citológicos do líquido, estudo imunológico, serologias, marcadores víricos, marcadores tumorais, hemograma com VS e ECA foram normais ou negativos. A TAC toracoabdominopélvica foi normal. Foi tratado com corticoides e tuberculostáticos, ceftriaxone e ampicilina, de acordo com as probabilidades epidemiológicas das causas de meningite crónica, sem melhoria. A biopsia meningeal ao nível de D12 mostrou espessamento da aracnóide e o exame histológico revelou um tumor de células de núcleos redondos e prolongamentos citoplasmáticos bem definidos, dirigindo-se para a parede de vasos de paredes hialinizadas, e áreas de aspecto mixóide, o conjunto consistente com ependimoma mixopapilar. O doente iniciou tratamento com radioterapia.

Discussão

Neste doente a apresentação atípica do ependimoma mixopapilar, sem evidência de massa tumoral (cerebral, medular ou subcutânea sacrococcigea) dificultou o diagnóstico e não permitiu tratamento cirúrgico. A doença teve evolução agressiva, não respondeu à radioterapia e o doente faleceu cerca de 6 meses após início dos sintomas.

CB38. Monoparésia Súbita como Forma de Apresentação de Quisto Aracnoideu Medular

Anabela Matos, Vieira Barbosa, Isabel Santana

Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
E-mail: anabelapmatos@mail.pt

Introdução

Uma monoparésia de membro inferior de instalação súbita pode ser manifestação de lesão periférica (nervo, plexo ou raízes) ou, mais frequentemente, ter origem cerebral. São menos comuns as causas medulares, pelo que uma história cuidada na pesquisa de sintomas acompanhantes e o exame neurológico são fundamentais no processo de diagnóstico diferencial e numa escolha dos exames complementares de diagnóstico relevantes.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, cabeleireira, de 63 anos de idade, que inicia, de forma súbita, um quadro de monoparésia do membro inferior esquerdo, precedido de uma agudização de lombalgias crónicas de características mecânicas.

Ao exame neurológico a doente apresentava espasticidade dos membros inferiores, com défice de força muscular isolado do membro inferior esquerdo mais acentuado na flexão da coxa e dorsiflexão do pé, com incapacidade para a marcha; alterações da sensibilidade vibratória e posicional nos segmentos distais do membro inferior esquerdo e hipoestesia algica que envolvia dermatomas L1-S1 homolaterais; hiporreflexia patelar bilateral,

hiporreflexia aquiliana esquerda e cutâneo-plantares em extensão bilateralmente. Realizou TAC lombar no serviço de urgência que não revelou alterações e fez, no internamento, RMN dorsolombossagrada que demonstrou quisto aracnoideu centrado a D5, com moldagem medular e sem alterações de sinal medular.

Durante o internamento houve melhoria, com repouso, do quadro deficitário, com marcha autónoma sem apoio à data da alta, tendo a doente sido referenciada para intervenção neurocirúrgica.

Comentários

Os quistos aracnoideus medulares são causas raras de compressão medular, apesar de serem frequentemente encontrados incidentalmente em exames de imagem; as suas manifestações mais características são secundárias ao efeito compressivo e flutuantes em relação com alterações posturais. O tratamento de eleição é cirúrgico com ressecção ou marsupialização / shunting do quisto.

O caso apresentado destaca-se pela sua raridade e pela pouco usual forma de apresentação.



CB39. Encefalite do tronco paraneoplásica com anticorpos anti-Hu positivos

João Soares Fernandes¹, Ricardo Maré², João Cerqueira², Isabel Abreu², Manuel Ribeiro¹, Jaime Rocha¹, Esmeralda Lourenço²

1-Serviço de Neurorradiologia, 2-Serviço de Neurologia do Hospital de São Marcos, Braga; 3-Departamento Universitário de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa.

E-mail (1): jsfernandes@ecsau.de.uminho.pt; E-mail (2): ricardo_mare@hotmail.com

Introdução

Os síndromes paraneoplásicas neurológicas (SPN) ocorrem em menos de 1% dos doentes com cancro, atingindo preferencialmente os gânglios raquidianos, o cerebelo, o tronco cerebral e o sistema límbico. A encefalite do tronco paraneoplásica caracteriza-se por um quadro sub-agudo de paralisia de nervos cranianos, sinais de vias longas e ataxia cerebelosa evoluindo para hipoventilação alveolar e insuficiência respiratória terminal. A positividade para anticorpos anti-Hu associa-se, em 87% dos casos, ao carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e prediz um envolvimento tumoral confinado ao mediastino.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 63 anos, com antecedentes de histerectomia com anexectomia bilateral, que, em Novembro/03, iniciou um quadro de astenia, anorexia e emagrecimento. Sofreu um agravamento progressivo sendo observada por Neurologia em Julho/04 apresentando-se, ao exame, hipofónica, disfónica e disfágica, com limitação do olhar conjugado para a direita, abolição do reflexo faríngeo, hemiparésia direita sem face e ataxia da marcha. A RM cerebral mostrou uma lesão bulbo-protuberancial, na vertente posterior, com hipersinal em T2. O estudo do LCR revelou-se normal ou negativo, exceptuando a presença de bandas oligoclonais (negativas no soro). A

investigação imunológica e serologias infecciosas foram normais ou negativas. A TC toraco-abdominal revelou uma formação nodular subcarinal com cerca de 3,5 cm de diâmetro, não biopsável. Perante a suspeita de SPN pesquisaram-se anticorpos anti-neuronais que se mostraram positivos para anti-Hu. Instituiu-se terapêutica empírica com corticóides em altas doses e imunoglobulinas. Em Agosto/04 sofreu agravamento dos défices, apresentando, de novo, oftalmoparésia completa, distonia da abertura da mandíbula e disfagia marcada (alimentação por sonda nasogástrica). Em Outubro/04, instalou-se um síndrome de hipoventilação, sendo traqueostomizada e ficando com BIPAP. Faleceu em Fevereiro/05 por insuficiência respiratória hipercápnica.

Discussão

Este caso ilustra a dificuldade em localizar o tumor primário em doentes com SPN e anti-Hu positivos, pelo seu pequeno tamanho, disseminação limitada e potencial localização extrapulmonar do tumor mais frequentemente implicado, o CPPC. Demonstra, ainda, que os sintomas, sinais e diagnóstico do síndrome paraneoplásico precedem, em geral, o diagnóstico de cancro, pelo que o doente é inicialmente observado por um neurologista, que deve ter sempre em mente este potencial diagnóstico.

CB40. Cefaleia em doente com Neurofibromatose tipo 1

Rita Simões, Ana Herrero Valverde

Serviço de Neurologia – Hospital Fernando Fonseca, Amadora

E-mail: ahvalverde@yahoo.es

Introdução

A Neurofibromatose tipo I (NFI) é um síndrome neurocutâneo autossómico dominante resultante de uma mutação no cromossoma 17 (17q11.2). A associação da NFI com a malformação de Arnold-Chiari tipo I já foi descrita, embora seja rara.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 23 anos, caucasiana, com o diagnóstico de NFI aos 19 anos, baseado em critérios cutâneos (manchas café au lait e neurofibromas cutâneos) e história familiar (mãe e irmão). Foi referenciada a consulta de Neurologia por cefaleia de evolução arrastada (anos), pouco valorizada, de localização fronto-occipital bilateral, opressiva, que agravava com as manobras de Valsalva e que ocorria de forma episódica (2-3 vezes por mês), geralmente após esforço/trabalho intenso, durando várias horas até remissão espontânea. Não era acompanhada de náuseas, vômitos, foto/fonofobia ou sinais autonómicos. A observação geral revelou baixa estatura, múltiplas manchas café au lait (número superior a seis) no tronco e múltiplos neurofibromas cutâneos

nas regiões dorsal e cervical. O exame neurológico era normal. Fez RM-CE que mostrou malformação de Arnold-Chiari tipo I com cavitação siringomiélica do segmento cervical. Não mostrava alterações da via óptica ou de outras regiões do SNC. Foi referenciada a consulta de Neurocirurgia.

Conclusão

A cefaleia é um sintoma comum da malformação de Arnold-Chiari tipo I, mas não da NFI. Ambas constituem diferentes expressões de displasia cerebral resultantes de anomalias precoces do desenvolvimento embrionário. Embora a patogénese não seja clara, foi colocada a hipótese de existir um processo patológico comum afectando o desenvolvimento dos tecidos primitivos e condicionando hipoplasia da fossa posterior (com subsequente herniação cerebelosa) e as várias manifestações displásicas que caracterizam a NFI. Tem sido sugerido que a Malformação de Chiari tipo I seja adicionada à lista de malformações do SNC encontradas nos doentes com NFI. O caso clínico apresentado reforça a associação já descrita, e serve para assinalar a cefaleia como sintoma indicativo desta associação.

CB41. Síndrome demencial em adulto jovem e exposição ocupacional ao estireno

Teresa Mendonça, Madalena Pinto, Gabriela Soares, Manuel Correia
 Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António
 E-mail: teresamendonca@gmail.com

Introdução

O estireno é usado na indústria do plástico e borracha. A exposição ocupacional ocorre por via cutânea ou inalatória e geralmente associada à exposição a outros químicos. A exposição aguda a altas concentrações de estireno provoca distúrbios cognitivos e comportamentais. Menos claras são as consequências da exposição crónica a baixas doses. Foram observados casos de alteração da performance psicomotora, mas não estão bem definidas as suas sequelas neurológicas permanentes.

Caso clínico

Homem, 37 anos, 4ª classe, operário da indústria da borracha (exposição a butadieno-estireno, dióxido de silício, polibutadieno) durante 10 anos. Há 1 ano começou a apresentar dificuldades na realização de tarefas mais complexas na fábrica e desde há 5 meses, de modo progressivo, a família notou que se distraía facilmente, não terminava o que começava, tinha dificuldade com as compras, deixou de conduzir e começou a ter incontinência de esfíncteres. Deixou de trabalhar na fábrica há 3 meses. Tem uma irmã, sobrinha e sobrinho (filhos daquela) com paraparésia espástica pura, seguidos em consulta de neurologia. Objectivamente apresentava distractibilidade fácil, falta de iniciativa e perda parcial de crítica. Alterações das funções executivas. Pensamento concreto. Diminuição da fluência verbal.

Erros de cálculo. Sinais de libertação frontal. Movimentos oculares com sacadas lentas. Paratonia. Hiperreflexia osteotendinosa, com reflexos cutâneo-plantares em flexão. Investigação realizada: Ressonância encefálica com hipersinal da substância branca, simétrico, de predomínio frontal e atrofia cortical. EEG com rara actividade lenta anterior bilateral. Líquor com exames citoquímico, serológico (Borrelia, sífilis), citológico e imunológico normais. Pesquisa de Tropheryma Whipplei, serologias, marcadores víricos de hepatite e HIV, estudo imunológico, hemograma, bioquímica, piruvato, lactato e EMG: negativos ou normais. Estudo enzimático para leucodistrofias (Gangliosidose GM1, Doença de Krabbe, Leucodistrofia Metacromática) e pesquisa de ácidos gordos de cadeia muito longa no sangue: negativos. Não foram doseados os níveis de estireno no sangue ou dos seus metabolitos na urina por terem passado 3 meses sobre a última exposição.

Discussão

A história de exposição ocupacional prolongada ao estireno, levou-nos a considerar a sua neurotoxicidade como uma etiologia possível para este síndrome demencial em adulto jovem. Em alternativa, colocamos a hipótese de doença neurológica hereditária, sugerida pela história familiar de paraparésia espástica.

CB42. Mielite transversa recorrente

Nuno Vila-Chã¹, Fernanda Almeida², Fátima Farinha², Luís Monteiro¹, Marina Magalhães¹

1- Serviço de Neurologia, 2- Serviço de Medicina Interna, Hospital Geral de Santo António, Porto
 E-mail: nunovilacha@hotmail.com

Introdução

A mielite transversa (MT) é uma doença inflamatória da medula espinal rara e, normalmente, monofásica. Recentemente, têm sido descritos casos de MT recorrente em associação com o anticorpo anti-Ro (SSA).

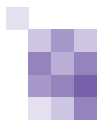
Caso clínico

Mulher de 38 anos com história de seis episódios, em nove anos, de MT recorrente. O 1º episódio ocorreu em Dezembro de 1996, com instalação em 5 dias, de um quadro de fraqueza e parestesias dos membros inferiores e tronco associado a retenção urinária. O quadro neurológico nos períodos de agudização é de uma tetraparesia (grau 2/3 nos membros superiores e grau 1/2 nos membros inferiores) flácida com nível sensitivo por C2 e uma tetraparesia espástica grau 4 que permite a marcha, mantendo-se o nível sensitivo, fora das agudizações. A RM cerebral foi sempre normal e a medular revelou um hipersinal em T2 cervical (C1-C7) e dorsal (D3-D6) associado a uma dilatação medular extensa compatível com o diagnóstico de MT aguda. O LCR apresentava pleiocitose (280 mononucleares) e proteinorraquia (157mg/dl) elevada. Nos antecedentes havia a referir, cerca de um mês antes, um rash generalizado interpretado como varicela. A hipótese clínica de uma etiologia imunológica para-infecciosa foi colocada e a doente tratada com pulsos de corticoides com boa resposta

clínica. Contudo, desde aí todas as tentativas de redução da dose de corticosteróides, provocavam novos episódios/agravamentos do quadro clínico de MT. Para evitar os efeitos laterais da corticoterapia crónica a doente foi medicada com Imunoglobulinas endovenosas (ciclos de 5 dias com intervalos de 4 semanas) tendo ficado livre de recorrências durante três anos. Ao longo dos anos de seguimento a doente nunca apresentou alterações clínicas ou laboratoriais que sugerissem outra doença neurológica ou doença do tecido conjuntivo associada. Em Dezembro de 2004, ainda sob terapêutica com Imunoglobulinas endovenosas surge pela primeira vez alterações no estudo imunológico com aparecimento de anticorpo anti-nuclear (ANA > 1/320) e anticorpo anti-Ro (SSA > 70.8) positivos. A doente encontra-se desde aí medicada com ciclofosfamida e novamente a melhorar clinicamente.

Conclusão

Pensamos que a presença de anticorpo anti-RO nesta doente, com a ausência outros sinais e/ou sintomas, sugere a existência de um processo auto-imune oculto ou uma expressão incompleta de doença do tecido conjuntivo, como causa da MT recorrente. Apesar, do curto follow-up não permitir ainda tirar conclusões sob eficácia da ciclofosfamida, a sua utilização justifica-se para evitar recorrências.



CB43. Doente com Tiroidite de Hashimoto e Encefalopatia

Rafael Roque, Margarida Dias, José Pena, Manuel Almeida, Rui Pedrosa
Serviço de Neurologia - Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos, 1150 Lisboa
Email: fidalgoroque@sapo.pt

Introdução

O quadro de encefalopatia associada a doença de Hashimoto está descrito desde a década de 60 e manteve-se controverso até ao presente. O quadro encefalopático pode ter dois padrões: quadro vasculítico com múltiplos episódios vasculares ou quadro de deterioração cognitiva e sintomas psiquiátricos, ambos associados a níveis séricos de anticorpos antitiroideus elevados.

Caso Clínico

Apresentamos o caso de uma doente de 57 anos, com quadro de 6 meses de deterioração cognitiva, períodos de confusão mental e depressão do estado de consciência. Antecedentes conhecidos de AVC com hemiparesia esquerda sequelar, quadro depressivo arrastado e diagnóstico há 6 meses de tiroidite de Hashimoto com hipotireoidismo subclínico. Dos vários testes e exames que realizou salientam-se: RMN sem evidência de lesões

vasculares agudas e angiografia sem lesões de tipo vasculítico; LCR sem evidência de infecção bacteriana ou viral; hormonas tiroideias (T3 e T4) e amónia dentro dos valores normais; TSH e anticorpos antitiroideus (anti-Tg e anti-TPO) elevados; aguarda resultado da proteína 14-3-3. EEG com traçado globalmente lento, sem paroxismos; avaliação neuropsicológica compatível com síndrome demencial. Colocou-se a hipótese diagnóstica de encefalopatia de Hashimoto e iniciou terapêutica com metilprednisolona. Franca melhoria visível logo nos primeiros dias.

Conclusão

A associação de doença tiroideia e encefalopatia é clinicamente heterogénea e questiona-se se será uma entidade única. Porém, sendo uma patologia potencialmente tratável, deve ser equacionada no estudo diagnóstico de uma demência rapidamente progressiva.

CB44. "Nasu-Hakola Disease" ou PLOSL: displasia óssea poliquística e leucoencefalopatia

M. Carmo Macário⁽¹⁾, Isabel Santana⁽¹⁾, Lúvia de Sousa⁽¹⁾, Olinda Rebelo⁽²⁾, M. Antónia Ferro⁽¹⁾

(1) – Neurologistas e (2) Neuropatologista do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
E-mail: carmo.macario@mail.telepac.pt

Introdução

"Nasu-Hakola Disease" ou PLOSL (*polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leucoencephalopathy*) é uma doença autossómica recessiva, com início na infância ou jovem adulto e que associa leucodistrofia e displasia óssea. Clinicamente é caracterizada por deterioração cognitiva, défices motores e convulsões, secundários a desmielinização e gliose da substância branca do SNC. Para além dos sintomas neurológicos estes doentes têm displasia óssea polioestótica e alterações membrano-quisticas osteo-adiposas.

Caso clínico

Doente com 39 anos de idade com dismorfismo facial e displasia óssea fibrosa, inicialmente envolvendo só a mandíbula e actualmente polioestótica. A partir dos 12 anos desenvolve um quadro neurológico progressivo e multissintomático: regressão intelectual, comportamentos impulsivos, disartria, tremor e mioclonias de intenção, ataxia e distonia axial com *tilt* para a esquerda. Exame físico: implantação anómala dos dentes, S. frontal (cognitivo-comportamental), atrofia óptica, nistagmo

pendular, limitação dos movimentos oculares conjugados verticais, disfunção piramidal bilateral, cerebelosa e distonia axial. Dos exames efectuados, e que permitam excluir outras doenças metabólicas ou desmielinizantes, salienta-se: Rx do esqueleto, cintigrama osteoarticular e biópsia óssea compatíveis com displasia óssea polioestótica; RM-CE: leucodistrofia, atrofia cortiço-sub-cortical e cerebelosa predominantemente vermiana.

Conclusões

O quadro clínico PLOSL (*polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leucoencephalopathy*) ou "Nasu-Hakola disease" tem sido descrito como um síndrome do lobo frontal com evolução para demência, aos quais se associam posteriormente outros sintomas neurológicos multifocais. O caso apresentado cumpre os critérios major desta entidade (associação de displasia óssea e leucodistrofia), mas o quadro neurológico tem um início na infância, tem uma forma de apresentação atípica (mioclonus de intenção) e um quadro neurológico mais complexo. Aguarda-se o resultado do estudo molecular para diagnóstico definitivo (TYROBP – DAPI2- e TREM2).

CB45. Características Imagiológicas e Tratamento de um Doente com MELAS

Álvaro Machado¹, Carla Ferreira¹, José Figueiredo¹, João Fontes¹, Jaime Rocha²

¹-Serviços de Neurologia e ²-Neurorradiologia do Hospital de São Marcos, Braga.

E-mail: alvmac@clix.pt

Introdução

Miopatia, encefalopatia, acidose láctica e eventos de tipo vascular (MELAS) constituem um síndrome raro, a incluir no diagnóstico diferencial de enfarte cerebral em doente jovem. A RM mostra, habitualmente, lesões pequenas, bilaterais, assimétricas, corticais, não respeitando territórios vasculares, sem restrição na difusão e que tendem a esvanecer. Muitos tratamentos foram já tentados (entre os quais: coenzima Q10, succinato, hidrocloreto de L-arginina e corticóides), mas com reduzido nível de evidência clínica.

Caso clínico

Homem de 21 anos, com dificuldades de aprendizagem e cefaleias de tipo enxaqueca desde os 17 anos. Teve quatro episódios de disfunção neurológica. Aos 19 anos, em 3/2003, teve várias crises convulsivas generalizadas, seguidas de longo período de apatia, tendo sido identificada hemianópsia homónima (HH) esquerda. A RM mostrou lesão parieto-occipital direita, em território periférico da artéria cerebral posterior. Um ano depois, por cefaleias e alteração da visão, objectivou-se HH direita. A RM mostrou, além da sequela da anterior lesão, uma nova lesão parieto-occipital esquerda, com restrição de difusão.

Três meses depois iniciou fraqueza da mão esquerda, seguida de fraqueza da mão direita. Ao exame tinha diminuição da destreza e apraxia de ambas as mãos, para além da anterior HH direita. A RM mostrou lesões rolândicas bilaterais, simétricas, cortico-subcorticais. Um mês depois inicia apatia e alterações da linguagem. Nova RM mostrou extensas lesões bilaterais temporoparietais recentes. A investigação entretanto realizada demonstrou: acidose láctica, citopatia mitocondrial na biópsia muscular e presença da mutação A3243G no DNA mitocondrial. Sob prednisolona 1 mg/Kg/dia começou a melhorar estando, três meses depois, completamente assintomático com exame neurológico totalmente normal.

Discussão

Lesões extensas, cortico-subcorticais, em espelho, respeitando territórios vasculares, não evanescentes e com restrição de difusão, são involuntárias nos casos descritos de MELAS. A resposta à corticoterapia instituída torna-se, pela natureza episódica recorrente da doença, difícil de avaliar. A sua utilização continua controversa, assim como o tempo de tratamento e a monitorização clínica deste.

CB46. Enxaqueca Confusional Aguda desencadeada por Traumatismo Craniano Banal: uma família

Cláudia Bacanhim, Bruno Rodrigues, Vieira Barbosa, Isabel Santana

Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

Email: claudiabacanhim@clix.pt

Introdução

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) como factor desencadeante da enxaqueca é conhecido há muito tempo, e não é raro. A ocorrência de enxaqueca com TCE como desencadeante exclusivo e presente com carácter familiar é bastante menos frequente.

Caso clínico

Apresentamos uma família com três elementos de duas gerações com sintomas neurológicos sempre e apenas desencadeados por TCE banais. 1) Doente do sexo masculino de 14 anos, sem intercorrências perinatais e desenvolvimento psicomotor normal. Recorreu ao Serviço de Urgência em Outubro de 2004 por episódio de cefaleias em crescendo, vómitos, confusão e alteração do estado de consciência na sequência de TCE desportivo menor. Foi objectivada afasia, sem défice motor, e amnésia para o episódio – resolução total com o sono. A TAC crânioencefálica foi normal e o EEG mostrou lentificação temporal esquerda. Identificados três episódios prévios, aos 10, 11 e 12 anos, de fotópsias com ou sem cefaleias, confusão e alteração do estado de consciência, sempre na sequência de TCE menor. Fez em todos os episódios TAC crânioencefálica, sem

alterações. 2) Pai do doente 1, com episódios recorrentes de fotópsias sem outras queixas acompanhantes, desencadeados sempre e apenas por traumatismos cranianos banais. 3) Irmão do doente 1, com história de 3 episódios de perda de consciência aos 2 e 4 anos, sempre desencadeados por traumatismos cranianos banais. Outros exames complementares realizados (doente 1): RM com AngioRM normal, EEG de 24 horas sem alterações. Aguarda resultado de estudo genético. Actualmente medicado com propranolol e flunarizina.

Conclusão

Nesta família, todos os sintomas neurológicos são desencadeados por TCE menor, o que aponta para um padrão autossómico dominante de predisposição genética para baixo limiar a TCE como desencadeante de enxaqueca: enxaqueca confusional aguda no doente, aura sem enxaqueca no pai, possível epilepsia benigna no irmão. O TCE é o único factor desencadeante de enxaqueca nesta família. Os mecanismos subjacentes ao TCE como factor desencadeante da enxaqueca aguardam esclarecimento adicional dos avanços da genética molecular – o que se ilustra por este caso involuntário e de incidência familiar.



CB47. SUNCT secundário a contacto neurovascular: semelhanças fisiopatológicas com a nevralgia trigémino-oftálmica

Rui Guerreiro¹, Paulo Fontoura¹, Miguel Casimiro², Delfim Lopes¹, José Pinto Marques¹

1- Serviço de Neurologia, Hospital de São Bernardo, Setúbal. 2- Serviço de Neurocirurgia, Hospital de Egas Moniz, Lisboa.
Email: rpguerreiro@gmail.com

Introdução

Dentro das cefaleias trigémino-autonómicas, o SUNCT (“Short-lasting Unilateral Neuralgiform pain with Conjunctival injection and Tearing”) é uma entidade muito rara, caracterizada por ataques neuralgiformes de curta duração no território V1 acompanhados de manifestações autonómicas. O seu tratamento é muito difícil, com má resposta à maioria dos fármacos.

Caso clínico

Homem de 57 anos com dor periorbitária esquerda de 3 meses de duração. Cada episódio tinha grande intensidade e duração média de 120 segundos, acompanhado-se de injeção conjuntival, lacrimejo e rinorreia ipsilateral, e ocorrendo espontaneamente ou por vezes despoletado por movimentos da boca, como falar ou mastigar. A frequência de ataques variava entre 5-15 por hora. O exame neurológico e a TAC crânio-encefálica eram normais; o doente foi medicado com lepicortinolo e verapamil sem alívio sintomático, e de seguida com indometacina igualmente com pouca eficácia. Após a introdução de carbamazepina até 1200 mg/dia, houve melhoria das queixas, que desapareceram totalmente aos 1600 mg/dia. Foi realizada RMN CE que demonstrou contacto neurovascular com deformação marcada do nervo trigémino esquerdo. Quatro meses depois ressurgiram crises de dor com idênticas

características, controladas pela adição de gabapentina (900 mg/dia) e amitriptilina (50 mg/dia). Dado os efeitos adversos da medicação e a evidência de contacto neurovascular, o doente foi submetido a descompressão microvascular (procedimento de Jannetta). Durante a cirurgia evidenciou-se compressão do nervo trigémino por ramo da artéria cerebelosa superior. No pós-operatório foi possível eliminar a medicação, estando o doente assintomático até à presente data, com excepção de hipostesia no território V1 esquerdo.

Conclusão

A diferenciação entre o SUNCT e a nevralgia trigémino-oftálmica (NTO) pode ser muito difícil dada a existência ocasional de manifestações autonómicas na nevralgia, e casos de transformação de NTO em SUNCT. Neste caso a boa resposta inicial à carbamazepina e a demonstração de contacto neurovascular são argumentos a favor de que, apesar da individualidade fenomenológica do SUNCT, a sua fisiopatologia pode ser semelhante à da NTO. Em ambos, o recurso à cirurgia deve suceder às tentativas farmacológicas de controle sintomático, mas mais precocemente nos casos em que são demonstradas alterações anatómicas ou lesões na fossa posterior, pelo que devem ser sempre feitos estudos de imagem detalhados do nervo trigémino.

CB48. Encefalopatia Hiperamoniémica Induzida pelo Valproato de Sódio

Ana Calado¹, Margarida Dias¹, João Alcântara², Rafael Roque¹, José Pena¹, Manuel Almeida¹, Augusto Pimenta¹, Rui Pedrosa¹

1 - Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa – Zona Central, Hospital de Santo António dos Capuchos. 2 – UUM - Hospital S. José
Email: al_calado@yahoo.com

Introdução

O valproato de sódio é um anticonvulsivante largamente utilizado e bem tolerado. No entanto, tem sido associado a alterações metabólicas com hiperamoniémia e disfunção neurológica do tipo encefalopático.

Caso Clínico

Apresenta-se um caso de uma doente de 49 anos que teve crise convulsiva tónico-clónica generalizada inaugural, medicada com valproato de sódio, com indução por via parentérica de 1200 mg e posteriormente por via oral 500 mg 6/6 h, que desenvolveu um quadro de encefalopatia grave.

EEG com lentificação difusa e ondas trifásicas sugestivas de encefalopatia metabólica.

RMN documentou cavernoma frontal cortical esquerdo sem sinais de hemorragia.

As análises mostravam níveis de valproato dentro dos limites terapêuticos e hiperamoniémia de 671 µg/dl (N:19,5-80,4) sem

disfunção hepática ou outras alterações. A situação clínica e a hiperamoniémia regrediram completamente após a suspensão do valproato.

Conclusão

Perante um doente sob terapêutica com valproato de sódio e que apresente diminuição do nível de consciência e/ou quadro confusional, é mandatório colocar-se os diagnósticos de estado epiléptico não convulsivo e encefalopatia tóxico-metabólica, esta por intoxicação directa do valproato, por hepatopatia associada ao fármaco, ou por encefalopatia hiperamoniémica.

O EEG excluindo o estado de mal epiléptico, o nível elevado de amónia com valproato de sódio dentro dos níveis terapêuticos e função hepática sem alterações permitem confirmar o diagnóstico de encefalopatia hiperamoniémica, entidade muitas vezes não reconhecida.



CB49. Sintomas neuropsiquiátricos na Esclerose Múltipla: mais do que depressão

Pires-Barata S*, Henriques I, Lopes da Silva R, Moniz JC
Serviço de Medicina Física e Reabilitação * e Neurologia
Hospital do Espírito Santo, Évora, Portugal

Introdução

A depressão é uma das perturbações neuropsiquiátricas mais estudadas na esclerose múltipla (EM). O objectivo do presente estudo foi investigar outros sintomas neuropsiquiátricos nos nossos doentes com EM.

Métodos

Foram observados, entre 2001 e 2004, 52 doentes com EM (37 mulheres), até 6 meses após o diagnóstico clínico. A idade variou entre os 24 e os 60 anos. A escolaridade média era de 4 anos. O protocolo de observação dos doentes com EM inclui um questionário de anamnese (que inclui dados demográficos – género, idade, idade de diagnóstico, escolaridade, estado civil, situação laboral - e clínicos) e a escala SCL-90 como instrumento de screening para os sintomas neuropsiquiátricos (1.5 foi o valor considerado como ponto de corte e o Índice de Severidade Global considerado como o valor total de severidade dos sintomas). Todos os doentes foram diagnosticados de acordo com os critérios de diagnóstico McDonald (McDonald, 2003) e classificados de acordo com a escala EDSS (Kurtzke, 1983).

Resultados

A maioria dos nossos doentes (69%) apresentam EM na forma de surto remissão e a doença foi-lhes diagnosticada entre os 35 e os 40 anos (25%). Sintomas obsessivo-compulsivos foram observados em 75% dos doentes, sintomas depressivos em 66% e 55% apresentavam evidência de somatização. Sintomas ansiosos estavam presentes em 39 % dos doentes e 36% apresentavam ideação paranóide. Nos itens adicionais da escala, as perturbações alimentares estavam presentes em 64% dos doentes e 86% apresentavam perturbações do sono. Sentimentos de culpa relativamente à ocorrência da doença foram observados em 23%. 36% dos doentes apresentavam um Índice de Severidade Global acima do ponto de corte. Não foi verificada nenhuma correlação estatística entre os sintomas neuropsiquiátricos e as variáveis demográficas e clínicas estudadas.

Discussão

Sintomas obsessivo-compulsivos, ansiedade e ideação paranóide foram observados nos nossos doentes. Sintomas neuropsiquiátricos de grave intensidade estavam presentes em 36% dos doentes. Os nossos dados neuropsiquiátricos não se correlacionaram com as variáveis clínicas. Outros sintomas para além da depressão podem ter relevância clínica na avaliação dos doentes com EM.

CO1. Prevalência de shunt direito-esquerdo, após a colocação percutânea de dispositivo de encerramento de Foramen Ovale Patente - Estudo por Doppler Transcraniano

Vitor Oliveira¹, António Fiarresga², Lídia Sousa², Fátima Soares¹, Paulo Batista¹

1- Serviço de Neurologia, Hospital Sta. Maria, Lisboa; 2- Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Marta, Lisboa.
E-mail: voliveira98@hotmail.com

Introdução

O encerramento do foramen ovale patente (FOP) por via percutânea é uma opção terapêutica em situações de isquémica cerebral sem outra causa identificada. Tal técnica, sendo recente, tem ainda muitos aspectos desconhecidos, nomeadamente a sua eficácia temporal. O Doppler Transcraniano (DTC) é hoje reconhecido como uma técnica mais sensível do que a ecocardiografia transesofágica (ETE), para identificação de FOP, através da detecção de partículas gasosas, permitindo ainda a sua quantificação.

Objectivo

Detectar e quantificar a presença de Shunts Direito-Esquerdo em doentes com FOP após a colocação de dispositivos “Amplatzer” para o seu encerramento.

Doentes e Métodos

Estudaram-se 28 doentes com FOP, idade média de 42 anos (23-69, DP=12.4), sendo 17 do género feminino (60.7%), com história de AVC isquémico (89.3%) ou AIT (10.7%) a quem foi

colocado um dispositivo Amplatzer. A todos foi realizada monitorização com DTC, após a injeção IV de 10 cc de soro fisiológico agitado, antes e após manobras de Valsalva (MV). Classificaram-se os shunts residuais consoante o número de sinais detectados, como pequenos (< 10) ou grandes (>10). Os exames foram realizados entre 1 a 48 meses (média = 28 meses), tendo sido subdivididos em trimestres.

Resultados

Em 5 doentes (17.9%) não se detectaram sinais gasosos, em 8 (28.5%) o shunt era pequeno e nos restantes 15 (53.6%) o shunt era grande. Verificou-se também que nas repetições trimestrais dos exames existia uma tendência para o decréscimo do número de sinais.

Conclusão

Após a colocação de dispositivo Amplatzer para encerramento de FOP, a maioria dos doentes da nossa série (82.1%), mantém alguma permeabilidade do foramen. Tal facto levanta a questão da duração da terapêutica anticoagulante após o procedimento.

CO2. Trombose Venosa Cerebral apresentando-se como Hipertensão Intracraniana Isolada: Sempre Benigna?

Patrícia Canhão¹, José Manuel Ferro¹, Marie-Germaine Bousser², Fernando Barinagarrementeria³, Jan Stam⁴

Colaboradores do ISCVT, Hospital Santa Maria, Portugal

1. Unidade de AVC, Serviço de Neurologia Hospital de Santa Maria, Lisboa. 2. D. Neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris. 3. S. Neurologia, Instituto Nacional de Neurologia y Neurocirurgia, Mexico City. 4. D. Neurology, Academic Medical Centre, Amsterdam.

E-mail: pcanhao@fm.ul.pt

Introdução

Existe pouca informação sobre o curso clínico e o prognóstico a longo prazo das trombozes venosas cerebrais (TVC) que se apresentam como quadro de hipertensão intracraniana isolada (HII).

Objectivo

Descrever o curso clínico e prognóstico de doentes com TVC, incluídos no International Study of Cerebral and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT), com quadro de HII.

Metodologia

O ISCVT é um estudo de observação, multinacional, prospectivo que incluiu 624 doentes com TVC. A HII foi definida como qualquer combinação de cefaleias, vômitos e edema papilar, com ou sem défice visual ou parésia VI nervo craniano, e sem outros sintomas ou sinais neurológicos. Analisaram-se e compararam-se as características demográficas, clínicas, modo de início, seios durais ocluídos, presença de lesões cerebrais, e prognóstico a longo prazo, com as das outras formas de apresentação de TVC (teste de qui quadrado, teste t de Student).

Resultados

143 doentes (23%) tiveram o quadro de HII. 26 doentes (18%)

tinham lesões na TAC ou RM cerebral. A trombose isolada do seio lateral foi mais frequente em doentes com HII (36% vs 19%, p<0.001), enquanto que oclusões do seio longitudinal superior (55% vs 64%, p=0.033) e do sistema venoso profundo (5% vs 13%, p=0.008) foram menos frequentes do que nas outras formas de apresentação. 122 doentes (85%) foram tratados com heparina; em 8 (5.6%) foram efectuadas punções lombares terapêuticas e em 5 (3.5%) colocado shunt. Em 22 doentes (15%) ocorreu agravamento neurológico: deterioração do estado de consciência (n=9), perturbação do estado mental (n=5), defeito focal (n=11), convulsão (n=4), diminuição da acuidade visual (n=6). O prognóstico de doentes com HII foi significativamente melhor do que o dos outros doentes. Na observação do último seguimento (tempo mediano 14 meses), 129 doentes (90%) tinham recuperado completamente, 4 (2.8%) estavam dependentes, e 6 tinham falecido (neoplasia 3, enfarte do miocárdio, hemorragia gastrointestinal, e desconhecida 1). Durante o seguimento foram mais frequentes queixas visuais (13% vs 5%, p=0.003) e cefaleias intensas (21% vs 13%, p=0.019) nos doentes com HII.

Conclusões

Apesar do excelente prognóstico da maioria dos doentes com TVC e HII, não é raro existir deterioração clínica na fase aguda, e pode ocorrer defeito visual permanente.



C03. Factores de Risco para a Demência Vascolar

Pires-Barata S, Henriques I, Mateus S, Rebocho L

Consulta de Doenças Cérebro Vasculares. Hospital do Espírito Santo, Évora, Portugal

Introdução

A literatura refere uma associação entre a doença cérebro vascular e a demência, contudo os factores que podem conduzir à Demência Vascolar (VaD) estão parcialmente esclarecidos. O objectivo do nosso estudo é o procurar possíveis factores que possam estar associados à VaD nos doentes com acidente vascular cerebral (AVC).

Métodos

Cento e vinte e cinco doentes com eventos vasculares efectuaram avaliação neuropsicológica entre 2003 e 2004. A avaliação foi realizada entre 3 meses e 2 anos após o primeiro evento vascular e consistiu num questionário demográfico e clínico (que incluía variáveis como localização do AVC, tipo, factores de risco para doença vascular e antecedentes familiares de AVC), testes neuropsicológicos e o Score de Hachinski (Corey-Bloom et al, 1995). Recorremos aos critérios do NINDS-AIREN para VaD e aos do DSM-IV para demência. Exluímos os doentes com AIT, AVC hemorrágicos, trombose venosas ou os avaliados mais de 3 meses após o evento. A população do estudo consistiu em 81 doentes com AVC isquémico. A idade variou entre os 40 e os 75 anos. A escolaridade média era de 4 anos. Para a análise estatística dos dados recorremos ao teste do Qui Quadrado, do programa SPSS.

Resultados

Dezanove doentes eram homens (24%), não tendo sido verificada qualquer associação estatística com o género. Dos 81 doentes com AVC isquémico estudados, 24 (30%) preenchem os critérios para VaD. Dos 55 (68%) doentes com AVC localizado no território da artéria cerebral média (ACM), VaD foi verificada em 20 ($p = .005$). AVC no hemisfério direito ocorreu em 37 (46%) doentes, destes VaD foi verificada em 10 (12%). Hipertensão foi verificada em 56 (69%) doentes, destes 17 (21%) preenchem critérios para VaD. Hipercolesterolemia foi verificada em 45 (56%) doentes, 13 (16%) preenchem critérios para VaD. Hábitos tabágicos estavam presentes em 5 (6%) doentes. Foi verificada uma associação estatística entre o facto de se ter história de AIT e a ocorrência de VaD ($p = .007$).

Discussão

Nos 81 doentes com primeiro AVC isquémico estudados, 24 preenchem critérios para VaD. Não foi verificada associação entre o facto de se preencher critérios para VaD e os antecedentes familiares de AVC, hipertensão, hipercolesterolemia ou hábitos tabágicos ou alcoólicos. O facto de apresentar história prévia de AIT parece correlacionar-se com o aparecimento de VaD nos doentes com AVC. A dimensão da amostra pode ser um viés e contribuir para a falta de associação entre variáveis, quando comparados com outros estudos de idêntico desenho.

C04. Os Doentes com Acidente Isquémico Transitório e Acidente Vascolar Cerebral que Não Recorrem aos Cuidados de Saúde em Tempo Precoce

João Paulo Gabriel¹, Nelson Barros¹, Paula Ribeiro¹, Mário Rui Silva¹, Manuel Correia²

1 - Unidade de Acidente Vascolar Cerebral do Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA. 2 - Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António.

E-mail: jp.sequeira@iol.pt

Introdução

Os registos hospitalares de internamento ou de recurso ao Serviço de Urgência (SU) são um importante instrumento de análise da incidência e prevalência da doença vascular cerebral (DVC). Muitos dos doentes com DVC não são observados atempadamente porque não procuraram ajuda médica no início dos sintomas, ou porque quando o fazem, esse diagnóstico não é considerado.

Objectivos

Caracterizar uma amostra de doentes referenciados pelos Cuidados Primários de Saúde (CPS) a uma consulta de DVC, sem terem sido alvo de avaliação neurológica prévia aquando do evento agudo.

Metodologia

Análise dos boletins de referência recebidos entre 5 de Novembro de 2001 e 5 de Novembro de 2004 na consulta de DVC, relativos a doentes que, ou não recorreram ao Serviço de Atendimento Permanente (SAP) ou SU no início do evento vascular, ou que, tendo recorrido, esse diagnóstico não foi considerado.

Resultados

Dos 185 doente incluídos, 120 eram do sexo masculino (64,8%) e 65 do feminino (35%). A idade média foi de 78,3 anos nos homens e nas 79,8 mulheres. Só 4,3% tinham recorrido ao SAP ou SU no início das suas queixas neurológicas face aos 95,7% que não o fizeram. O intervalo médio entre o início dos sintomas e o recurso ao médico dos CPS que posteriormente referenciou à consulta foi de 21 dias. As consultas foram agendadas em média 15 dias após a recepção. Os eventos vasculares mais frequentemente encontrados foram os AIT carotídeos (52 doentes), os enfartes lacunares (48 doentes), os AIT vertebro-basilares (28 doentes) e a demência vascular (22 doentes). Os enfartes lacunares, os enfartes parciais da circulação anterior e os enfartes da circulação posterior condicionavam uma incapacidade inferior ou igual a 3 (índice de Rankin) em 95% dos casos.

Conclusões

O nº de doentes com DVC que não recorrem aos cuidados de saúde nas primeiras horas ou dias após o início dos sintomas é significativo. Os défices neurológicos transitórios e os enfartes com pouca incapacidade funcional são os eventos que menos motivam o recurso às estruturas da saúde. Este estudo vem alertar para a necessidade de uma maior sensibilização dos sintomas da DVC na população geral.

C05. Revisão da Casuística da Unidade do Acidente Vascular Cerebral do Centro Hospitalar Vila Real/ Peso da Régua

João Paulo Gabriel¹, Nelson Barros², Ignácio Martin², Fernando Afonso², Lúcia Dias³, Paula Ribeiro¹, Mário Rui Silva¹, Salustiano Lopes², Georgina Neves¹

1 – Serviço de Neurologia. 2 – Serviço de Medicina Interna. 3 – Serviço de Fisiatria. Centro Hospitalar Vila Real Peso da Régua SA.
E-mail: jp.sequeira@iol.pt

Introdução

A Unidade do Acidente Vascular Cerebral (UAVC) é um projecto multidisciplinar dos serviços de Neurologia, Medicina Interna e Fisiatria. Tem um perfil não cirúrgico e compreende 2 vertentes: Área de avaliação aguda do AVC e o Internamento (com capacidade de 12 camas).

Objectivos

Revisão da casuística do internamento da UAVC desde a sua constituição até 2005, atendendo ao evento vascular, estado funcional à admissão e alta, mortalidade, duração do internamento e taxa de ocupação.

Metodologia

Avaliação retrospectiva, descritiva, dos pacientes consecutivamente internados entre 5 de Novembro de 2001 e 31 de Dezembro de 2004. A categorização dos eventos vasculares foi feita através da classificação Bamford para o AVC isquémico, classificação de Warlow para os AIT, e subtipos de Hemorragias Cerebrais (HC). Avaliou-se a capacidade funcional pelo índice de Rankin.

Resultados

1933 Doentes incluídos, 998 homens e 935 mulheres, com idade média de 71 anos. 1278 Internamentos (66%) corresponderam a AVC isquémico, 249 (13%) a HC, 159 (8%) a AIT e 257 (13%) a outros diagnósticos. O Enfarte Total da Circulação Anterior (TACI) foi o AVC isquémico mais frequente (n=412; 32%), seguido pelo Enfarte da Circulação Posterior (POCI) (n=320 casos; 25%), Enfarte Parcial da Circulação Anterior (PACI) (n=301; 23%) e Enfarte Lacunar (LACI) (n=245; 19%). As HC foram supratentoriais em 223 casos (90%) e infratentoriais em 26 (10%). Internaram-se 95 AIT carotídeos, 76 vertebro-basílares e 10 de localização indeterminada. A mediana da capacidade funcional à admissão e alta foi de, respectivamente, 5 e 4 para os TACI, 3 e 2 para os PACI, LACI e POCI e 4 e 3 para as hemorragias. A mortalidade global foi de 12%. O AVC com maior mortalidade foi o TACI (27%), seguido do POCI (11%), PACI (6%) e LACI (1%). A mortalidade das HC foi de 24%. A duração média do internamento foi de 6,95 dias.

Conclusões

O perfil do internamento da UAVC reflecte a epidemiologia comunitária do AVC. Existiu benefício funcional em todos os eventos vasculares. A reduzida demora média deve-se à política regional de articulação entre os centros de saúde e os cuidados fisiátricos no ambulatório no contexto do AVC.

C06. Paraplegia espástica recessiva com corpo caloso fino

J. Leal Loureiro^{1,2}, Vítor T. Cruz³, Sérgio E. Silva³, Assunção Tuna⁴, José Barros^{2,4}, Paula Coutinho^{2,3}

1-Serviço de Neurologia, Hospital S. Teotónio, Viseu, 2-UnlGENe, IBMC, Univ. Porto, 3-Serviço de Neurologia, Hospital S. Sebastião, Santa Maria da Feira.
4-Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto.
E-mail: pcoutinho@hospitalfeira.min-saude.pt

Introdução

As paraplegias espásticas hereditárias (HSP) são doenças muito heterogéneas, tanto do ponto de vista clínico como genético. Algumas formas relativamente bem definidas começam no entanto a emergir: é o caso da paraplegia espástica recessiva (AR-HSP) associada a atraso mental e corpo caloso (CC) fino, descrita pela primeira vez em 1994 por Iwabashi.

Objectivo

Caracterizar as famílias portuguesas com este fenótipo.

Doentes e métodos

Através do rastreio de ataxias e paraplegias espásticas hereditárias foram identificadas em Portugal 84 famílias com AR-HSP, 6 das quais com CC fino. Este número pode ser mais alto, porque nem todos os doentes fizeram RM. Só numa família foi efectuado estudo molecular.

Resultados

As formas com corpo caloso fino representam 7 % das de AR-HSP e correspondem a 10 doentes. Neste grupo, o início da

paraparesia foi em média aos 13 anos (6-25), precedido por dificuldades de aprendizagem. A paraparesia espástica progride lentamente para um síndrome pseudobulbar. Entretanto as funções cognitivas vão-se deteriorando, levando a uma demência frontal. A RM encefálica mostra, desde o início das dificuldades motoras, um CC fino, aspecto que se acentua ao longo da evolução da doença. Apenas uma família teve diagnóstico molecular, com ligação à região da SPG11.

Discussão

Estas famílias com paraplegias espásticas e corpo caloso fino põem em evidência alguns aspectos: (1) uma apresentação clínica homogénea; (2) alterações imagiológicas muito características; (3) a ligação de uma delas ao *locus* mais comumente encontrado neste síndrome. Estes factos sugerem que se possa tratar de uma doença distinta e ainda que a RM encefálica pode ser o meio complementar de diagnóstico mais informativo nas AR-HSP.



C07. Doença de Parkinson e apolipoproteína E - associação possível?

Ana Morgadinho¹, José Miguel Brás², Rita Guerreiro², M^a Helena Garrucho², Catarina Oliveira^{1,2}, Cristina Januário¹

1.Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra. 2.Laboratório de Neuroquímica, Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

E-mail: anamorgadinho@portugalmail.pt

Introdução

As Doenças de Parkinson (DP) e Alzheimer (DA) são doenças neurodegenerativas frequentes que partilham alguns mecanismos de neurodegenerescência. Os estudos genéticos permitiram a identificação de inúmeros genes envolvidos nos mecanismos etiológicos e de susceptibilidade para estas doenças. O genótipo APOE é um factor de risco conhecido para a DA enquanto que, na DP, o seu papel tem sido investigado em vários estudos mas os resultados são controversos.

Objectivos

Avaliar a possível associação entre o genótipo APOE e a Doença de Parkinson com e sem demência.

Material e métodos

Seleção sequencial de 132 doentes com DP e 109 controlos. Para o diagnóstico de DP foram utilizados os critérios do United Kingdom Brain Bank e, para a demência, os critérios da DSM IV. Foi realizada avaliação clínica utilizando as escalas Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), a escala Hoehn e Yahr e o Mini Mental State Examination. Realizou-se a genotipagem APOE num total de 141 amostras.

Resultados

Dos 132 doentes, 17 têm critérios para Doença de Parkinson com demência (DPD). A idade de início médio da DP no grupo DPD é 59.5 anos e a idade média de início da demência é 66. O tempo de evolução da DP até ao início da demência variou entre os 2 e os 20 anos (média 10.6). A forma de apresentação clínica da DPD foi quase exclusivamente bradicinético/rígida (82%). A genotipagem APOE revelou um discreto aumento da frequência do e4 nos doentes com DP (10.6%) em relação aos controlos (7.8%) e uma diminuição do e2 (DP 3.1%; controlos 7.8%). Na comparação dos doentes com DPD, DP sem demência e controlos, observámos diferenças mais significativas nas frequências dos referidos alelos nomeadamente, uma maior prevalência do e4 no primeiro grupo (DPD 20.5%; controlo 7.8%) e uma maior prevalência do e2 nos controlos (DPD 0%; controlo 7.8%).

Conclusões

O papel da APOE na DPD tem sido alvo de alguma controvérsia. A APOE 4 foi descrita como factor de risco para o aparecimento de demência em alguns estudos, enquanto que outros não confirmaram esta associação. Os nossos resultados, apesar das limitações do estudo, parecem sugerir uma tendência para associação do alelo e4 com o desenvolvimento de demência nos doentes com DP.

C08. Neurobehçet: Dificuldades Diagnósticas

Álvaro Machado, Carla Ferreira, Ricardo Maré, Esmeralda Lourenço, Gisela Carneiro, Fátima Almeida

Serviço de Neurologia do Hospital de São Marcos, Braga.

E-mail: alvmac@clix.pt

Introdução

O síndrome de Behçet é uma doença multissistémica, de etiologia desconhecida, cujos critérios de diagnóstico são essencialmente mucocutâneos. A sua incidência nos países ocidentais é de cerca de 1/1000000. O atingimento neurológico está descrito em 5 a 14% dos casos. Este pode ser parenquimatoso, predominando no tronco cerebral, ou não parenquimatoso, sobretudo por trombose de seios venosos. O diagnóstico de Neurobehçet não apresenta dificuldades na presença dos referidos critérios, o inverso acontecendo quando estes não são cumpridos na totalidade, como nos 3% em que precede a doença sistémica.

Objectivos

Determinar as dificuldades de diagnóstico de um grupo de doentes cuja clínica neurológica é muito sugestiva de Neurobehçet.

Métodos

Num período de seis anos (1998-2004) foram identificados, a partir das requisições e relatórios de RM, todos os doentes com suspeita clínica e/ou imagiológica de Neurobehçet, nos quais se excluíram outras etiologias. Registaram-se os dados demográficos, tipo e idade de início das manifestações sistémicas e neurológicas, tratamento instituído e curso clínico.

Resultados

Identificaram-se 7 homens com idades compreendidas entre os 26 e 50 anos. Em 4 doentes o início foi por úlceras orais/genitais, num por eritema nodoso e noutro por artralguas. Um doente tem 4 manifestações sistémicas, 1 nenhuma e os restantes entre 1 e 3. A idade média de início das manifestações neurológicas foi 36.5 anos. Seis doentes apresentaram envolvimento parenquimatoso, 5 dos quais mesencéfalo-protuberancial com ou sem extensão diencefálica, e 1 tálamo-capsular. Um doente apresentou trombose do seio lateral esquerdo. O líquido foi inflamatório ou normal. Todos os doentes responderam à corticoterapia. Seis doentes tiveram curso recorrente; destes 3 são corticodependentes, tendo 2 iniciado ciclofosfamida.

Discussão

Neste grupo de doentes nenhum cumpre na totalidade os critérios internacionais de diagnóstico de doença de Behçet; 1 doente não tem nenhum dos critérios, 1 doente tem 3 e os restantes têm 1 ou 2. Em estudos longitudinais tem sido demonstrado que as manifestações mucocutâneas e a artrite tendem a desaparecer com a evolução clínica, podendo ainda ser mascaradas pela utilização de corticóides. Deste modo, doentes com envolvimento neurológico precoce podem nunca cumprir na totalidade os critérios diagnósticos actuais. Alerta-se para a necessidade de revisão destes, porventura definindo a entidade «Neurobehçet possível».

CO9. Avaliação neuropsicológica em doentes com Esclerose Múltipla em tratamento com interferon beta 1-a (Avonex®)

Cláudia Sousa^{1,2}, Maria Edite Rio^{1,2}, Rosário Curral³, Celeste Silveira³, Jorge Reis¹, Maria José Sá^{1,4}

1- Consulta de Doenças Desmielinizantes, Serviço de Neurologia, Hospital S. João, Porto. 2- Departamento de Psicologia, Universidade do Minho, Braga. 3- Serviço de Psiquiatria, Hospital S. João, Porto. 4 - Instituto de Anatomia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
E-mail: claudia_sousa@iol.pt

Introdução

O défice cognitivo é uma das maiores causas de incapacidade dos doentes com Esclerose Múltipla (EM). Ocorre em 45 a 60% dos casos, muitas vezes antes de outros sintomas neurológicos. As dimensões cognitivas habitualmente afectadas são: memória recente, atenção e concentração, velocidade de processamento de informação e fluência verbal. Como é sabido, o tratamento da EM com imunomoduladores altera a história natural da doença. Numa sub-análise, demonstrou-se que o interferon beta 1-a por via intramuscular (Avonex®), reduziu o risco de deterioração cognitiva em 47% dos doentes, quando comparados com doentes submetidos a placebo.

Objectivo

Avaliar a função cognitiva, durante um período de 12 meses, em doentes com EM assistidos na consulta de Doenças Desmielinizantes em tratamento com Avonex®.

Metodologia

Estudo prospectivo, de natureza observacional, com a duração de 12 meses e a realização de 3 visitas: baseline (início de tratamento), aos 6 e aos 12 meses de tratamento. Além da recolha de dados sócio-demográficos e clínicos, efectuaram-se as seguintes avaliações: neuropsicológica (Bateria Neuropsicológica de Rao); progressão da incapacidade (*Multiple Sclerosis Functional Composite*, MSFC); grau de depressão (BDI).

Resultados

Na amostra de 41 doentes com EM medicados com Avonex®, composta por 14 homens e 27 mulheres, verificamos que 13 doentes (31,7%) apresentavam défice cognitivo no início do estudo. Após um ano, apenas 9 doentes apresentavam esse défice. No final do estudo observamos aumento médio no percentil do Pasat 3' estatisticamente significativo, que passou de 37,4 (basal) para 43,5 na visita final ($p=0.015$). A média do percentil da lista de palavras passou de 12,9 na avaliação basal para 19,6 na final, aumento estatisticamente significativo ($p=0.004$). O score médio do BDI reduziu significativamente, de 8,5 na visita basal para 6 na final. A média do MSFC não sofreu variação significativa durante as visitas. No entanto no EDSS verificou-se uma redução estatisticamente significativa que passou de 1,3 (DP 0,54) na visita baseline para 0,7 na visita final ($p < 0.001$). Globalmente, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre o défice cognitivo detectado na visita basal e na visita final, respectivamente ($p=0.046$).

Conclusão

Observamos uma melhoria a nível cognitivo, especialmente nas dimensões da velocidade de processamento de informação e fluência verbal, em doentes com EM medicados com Avonex®, ao fim de um ano de tratamento. Estes resultados corroboram os dados da literatura e poderão ser eventualmente reforçados com alargamento da amostra.

Trabalho financiado pelas empresas Schering-Plough e Biogen Idec.

CO10. O Valor do SPECT Ictal na Avaliação pré-cirúrgica

Anabela Matos, Argemiro Geraldo, Ana Torres, Ana Moreira¹, Francisco Sales

Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono, Hospitais da Universidade de Coimbra
1 – Serviço de Medicina Nuclear, Hospitais da Universidade de Coimbra
E-mail: anabelapmatos@mail.pt

Introdução

A localização exacta do foco epiléptico é essencial para o sucesso do tratamento cirúrgico de uma epilepsia focal. Vários estudos sobre SPECT ictal indicam valores de sensibilidade e especificidade elevados para a localização de focos unilaterais.

Objectivos

Determinar o valor do SPECT ictal num fluxograma de avaliação pré-cirúrgica de doentes com epilepsia focal.

Metodologia

Seleccionámos 51 doentes com epilepsia focal que foram estudados nos últimos três anos (Março.2002 a Fevereiro.2005; os doentes foram categorizados de acordo com as alterações encontradas na RMN CE (normal, esclerose mesial e lesional) e foram posteriormente submetidos a monitorização com VideoEEG e realizaram SPECT ictal. Na avaliação dos dados considerámos que a RMN, o VideoEEG e o SPECT ictal eram concordantes se apontassem para uma mesma localização ou lateralização. O SPECT foi considerado útil quando conduzia a uma mudança na estratégia terapêutica ou diagnóstica.

Resultados

A amostra deste estudo era formada por 51 doentes com uma idade média de 32.82 anos de idade (07-59A). Destes doentes 22 eram do sexo masculino (43.13%). O grupo de doentes com Esclerose Mesial (EM) constitui 56.9% da amostra (29 doentes), havendo concordância entre RMN/VideoEEG/SPECT em 86.2% dos casos. Em 13.7% (7 doentes) a RMN CE era normal, havendo concordância entre VideoEEG e SPECT ictal em apenas 42.9% dos doentes deste grupo e em cerca de 70% dos doentes o SPECT ictal forneceu uma informação adicional relativamente à localização do foco epileptogénico. No grupo de 15 doentes (24.9%) com RMN lesional, (excluída a EM), houve concordância dos 3 exames em 80% dos casos.

Conclusões

No grupo de doentes com EM o SPECT ictal não condicionou qualquer modificação na decisão clínica. Nos doentes com RMN negativa o SPECT ictal mostrou-se útil porque levou a um redireccionamento da avaliação diagnóstica. Nos doentes com RMN lesional o SPECT ictal não conduziu a uma modificação do fluxograma na decisão diagnóstico/terapêutica.

Sessão conjunta

Invited Lecture

Neurotrophins and the antidepressant drug action

Eero Castrén

Neuroscience Center, University of Helsinki, Finland.

During the development of the peripheral nervous system, neurons born in excess compete for limited amounts of neurotrophins secreted by the target cells. Those neurons which optimally innervate their targets obtain sufficient levels of neurotrophins and survive, while others are eliminated. In the central nervous system, the target cells of neurons are other neurons and competitive selection takes place at different levels of structures produced in excess in a more or less stochastic manner: among neurons for survival or death, among neurites for extension or retraction, and among synapses for stabilization or pruning. A critical factor in this selection process is a neurotrophin which is produced and released in an activity-dependent manner: neurons or synapses which are active and mediate useful information, or cooperate with other neurons by innervating a common target, are able to stimulate the production of the neurotrophin and incorporate into the neuronal network.

Recent evidence indicates that neurotrophins, particularly the Brain-derived neurotrophic factor BDNF, play a critical role in antidepressant (AD) action. Chronic AD administration increases levels of BDNF mRNA and protein and activity of BDNF receptor *trkB* in brain. Infusion of BDNF into midbrain and hippocampus produces behavioural effects which are similar to those produced by ADs. Moreover, transgenic mice with reduced BDNF or *trkB* signalling are resistant to behavioural effects of ADs, indicating that BDNF signalling is sufficient and necessary for behavioural effects of ADs. Furthermore, long-term survival of novel neurons, the production of which is increased by ADs in rodent hippocampus, is reduced in mice with reduced BDNF or *trkB* signalling.

There is also evidence that trophic effects and neurotrophins may play a role in the pathophysiology of depression. Severe

depression produces volume loss and other neurodegenerative effects in cortical areas and these effects appear to be at least partially reversible with effective treatment. Chronic stress, which produces depression-like symptoms in rodents and humans, reduces BDNF mRNA in hippocampus and both BDNF levels and depressive symptoms can be prevented by ADs. Finally, a polymorphism in BDNF gene which influences activity-dependent release of BDNF has been linked to familial bipolar depression and to other human disorders which can be treated with antidepressant drugs. Therefore, neurotrophins may play a role in both the pathophysiology and treatment of depression.

BDNF production in neurons is regulated by neuronal activity and it mediates activity-dependent plasticity in the developing and adult CNS. Relevant sensory and motor activity as well as enriched housing environment increases the production of BDNF in rodent brain. The effect of neuronal activity produced by external and environmental stimuli on BDNF production and signalling is therefore similar to that produced by AD treatment. This data suggest an exciting possibility that neurotrophic effects in brain are a common pathway for not only drug therapy for depression, but also for other effective treatment methods, such as psychotherapy and functional rehabilitation. Therefore, the critical effect of AD treatment may not be a change chemical balance or activate specific receptors in brain, but the production of trophic effects on the functional organization and connectivity in brain, which improves information processing in critical neuronal networks relevant for mood regulation.

For references, please see Castrén E., Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr. Opin. Pharmacol.* 4, 58-64, 2004.

SPN1. Chronic pain induces cognitive modulation in a behavioural task for decision-making in the rat

M. Pais-Vieira¹, D. Lima^{1,2}, V. Galhardo^{1,2}

1- IBMC, Universidade do Porto, Portugal; 2- Faculdade de Medicina, Instituto de Histologia e Embriologia Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Chronic pain is known to cause several cognitive deficits in human subjects. Among these deficits is the incapability to overcome an emotional-decision task that is related with the same brain regions that are involved in chronic pain processing (Bechara *et al.* 1994; Apkarian *et al.*, 2004a). We developed a behavioural task for decision-making in the rat based on the evaluation of animals' responses to different immediate rewards (i.e. large or scarce rewards with associated specific probability), but similar future outcomes when pressing one of two levers. Two groups were studied; a control group and a monoarthritis induced by intra-articular injection of 50µg of Complete Freund's Adjuvant (CFA) group. The control group systematically preferred the lever associated with smaller but constant rewards, while the monoarthritis group preferred the

lever that led to large rewards, but with scarce probability over time. Towards the end of the test, monoarthritic animals started to give up the task (i.e. not pressing any lever) with results showing that this is not due to satiation or exhaustion. Our results show that the options made by both groups are in accordance to human data. Study of animal's curves along the test allow the understanding of chronic pain modulation of specific brain regions that can relate to different decisions in emotionally charged options. The establishment of such task will allow the study of cognitive emotional modulation in animal models of chronic pain that ultimately can be used to treat cognitive deficits in human subjects.

Supported by (ROSANA)EU/IST/2001/34892

SPN2. Ressonância Magnética Funcional da Actividade Epiléptica Interictal

Alberto Leal¹, José M Fernandes³, João P Cunha³, Mário Secca², Constança Jordão²

1-Hospital Júlio de Matos, Lisboa. 2-Ressonância Magnética de Caselas, Lisboa. 3-IETA/Dep. Electrónica e Telecomunicações, Universidade de Aveiro. Email: a.leal@netcabo.pt

Introdução

A limitada resolução espacial da informação fornecida pelo EEG é o principal obstáculo à localização detalhada dos geradores da actividade epiléptica. A possibilidade recente de efectuar registos simultâneos do EEG e Ressonância Magnética funcional (RMf) promete melhorar significativamente esta limitação ao determinar o efeito "BOLD", em todo o volume cerebral, associado aos paroxismos epilépticos.

Objectivos

Estabelecer metodologia de estudo do efeito BOLD associado à ocorrência de paroxismos epilépticos no registo EEG de doentes com epilepsias focais.

Metodologia

Efectuamos registos EEG no interior de equipamento de RM com 1.5T utilizando um sistema de eléctrodos de AgCl conectado por cabo de fibra de carbono a electroencefalógrafo digital localizado na sala de controlo. Estabeleceu-se metodologia de aquisição a utilizar em doentes com epilepsia. Foram estudados 2 doentes com epilepsia focal segundo protocolo de aquisição contínua de RMf, tendo a ocorrência dos eventos de interesse (pontas) sido determinada posteriormente no registo EEG concomitante.

Resultados

Os testes preliminares efectuados consistiram em: 1. Sequência 3D em T1 de alta resolução, documentando reduzidos

artefactos dos eléctrodos EEG sobre o escalpe e nulos sobre o volume cerebral; 2. Sequências EPI habitualmente usadas em RMf, demonstrando igualmente ausência de artefactos significativos. O efeito da RM sobre o EEG foi avaliado em: 1. Registo EEG de curta duração com voluntário fora da sala de RM, documentando boa qualidade do EEG e ECG; 2. Registo EEG com voluntário em posição de aquisição RM, documentando artefacto de balistocardiograma e mudança de gradientes, mas permitindo identificação dos ritmos fisiológicos básicos. Posteriormente aplicaram-se com sucesso algoritmos de remoção de artefactos, recuperando EEG legível no qual foi possível identificar grafocelamentos epilépticos. O processamento estatístico dos casos estudados permitiu detectar o efeito BOLD correlacionado com os eventos epilépticos, fornecendo informação com boa resolução espacial sobre a origem dos seus geradores.

Conclusões

Efectuou-se implementação de um sistema de registo EEG-RMf para aplicação em epilepsia, tendo sido documentadas as principais interações entre as duas técnicas e estabelecida a viabilidade de registar com qualidade a actividade epiléptica que se estudará por RMf. Os casos estudados revelam a viabilidade da aplicação da técnica a doentes com epilepsia focal.

O trabalho foi parcialmente suportado pelo projecto Topo3D (POS/CPS/39758/2001) da FCT e por Bolsa de Investigação Científica em Epilepsia (BICE) da Tecnifar, SA.

SPN3. Dissociating the neural correlates of verbal and visual episodic memory in normal subjects and in patients with hippocampal damage

Patrícia Figueiredo¹, Egídeo Machado², Isabel Santana³, Miguel Castelo-Branco¹

1- IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra; 2- Neuroradiology Department, University Hospitals of Coimbra; 3- Epilepsy Unit, Neurology Department, University Hospitals of Coimbra.

Substantial evidence indicates that the human hippocampus and adjacent medial temporal lobe structures (MTL) are involved in episodic memory. A dissociation has been suggested between left and right MTL, mediating verbal and visual memory respectively. However, contradictory results from both lesion and neuroimaging studies exist. Temporal lobe epilepsy (TLE) is often characterised by selective hippocampal sclerosis (HS) and some associated degree of memory impairment, therefore offering an opportunity to study long-term consequences of unilateral MTL pathology. Here, we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to investigate the neural correlates of verbal and visual episodic memory in a group of control subjects, as well as in TLE patients with right and left HS. Abstract words and abstract line

drawings were chosen so as separate the verbal and visual components of the material. Each subject was scanned while performing both encoding and retrieval tasks on each type of material. Results from the control group show a clearly left-lateralized pattern of activation, including the left hippocampus, for the verbal material. Activation during visual encoding and retrieval was, however, largely bilateral and included the right hippocampus. The patterns of activation observed in the patients suggest re-organization of MTL function to the side contralateral to the lesion. These results are consistent with data from neuropsychological tests performed using the same material.

Funding: FCT-POCTI/NSE/46438/2002

SPN4. A proteína tau no líquido não é um bom marcador de degenerescência neuronal na Esclerose Múltipla

Joana Guimarães¹, Maria João Cardoso², Maria José Sá¹

1- Serviço de Neurologia; 2- Laboratório de Microbiologia e Serologia. Hospital de São João Porto.

Introdução

As descrições de lesão axonal na Esclerose Múltipla (EM) levaram à procura de biomarcadores no líquido, tradutores de degenerescência neuronal. A proteína tau ao ser associada a este processo neurodegenerativo, tem sido estudada como potencial preditora de progressão da doença nos doentes com EM.

Objectivo

Avaliação da influência da duração e gravidade da doença na concentração de proteína tau no líquido de doentes com Esclerose Múltipla.

Doentes e métodos

Foram estudadas amostras de líquido de 50 doentes com diagnóstico de EM, (33 mulheres, 17 homens; média etária de 33,6 anos; 22 doentes em surto); e de 17 indivíduos sem doença neurológica orgânica, agrupados por idade e sexo. A distribuição pela forma da doença foi: 32 surto/remissão (RR); 2 secundária-progressiva (SP); e 4 primária-progressiva; 12 síndrome clínico isolado (CIS). Foram avaliados os seguintes parâmetros: duração, incapacidade (avaliação pelo EDSS) e o Índice de Progressão de Poser (IPP). O doseamento da proteína tau no líquido realizou-se através de imunoensaio enzimático.

Resultados

Duração média da doença no grupo EM: 36,1 meses; média de EDSS: 2.2 ± 0.77 e CIS: 2.1 ± 1.36 ; duração média da doença: 43,2 meses, 13 doentes com IPP acima do valor de cut-off (0,13). O valor médio da tau e do cut-off no grupo controlo: 104,9 pg/mL, respectivamente. Foram encontrados valores médios de proteína tau no grupo de doentes com EM (69.6 pg/mL) inferiores ao grupo controlo. Sem diferenças significativas do valor médio da tau nos doentes em surto em relação aos restantes, e em grupos RR versus CIS. A duração da doença ($P=0.71$; $r=-0.052$), valor do EDSS ($P=0.68$; $r=0.059$) e o IPP ($P=0.62$; $r=0.056$) não mostraram influência significativa no valor da tau.

Conclusão

Os estudos que usaram a mesma metodologia, na procura da relação entre a proteína tau com o processo de lesão axonal na EM, tem resultados díspares. No presente trabalho além de não ter sido encontrado aumento da tau na EM, a gravidade da doença também não influenciou os seus níveis. Dada a grande variabilidade dos valores da proteína tau nos doentes com EM, esta não parece ser o biomarcador procurado na relação entre neurodegenerescência e progressão da doença.

SPN5. HDAC inhibitors chemotherapy improves the homeostatic response to excitotoxicity in Huntington's disease models

IMA Oliveira^{1,2,3}, S Chen³, S Almeida², R Riley³, J Gonçalves¹, CR Oliveira², MR Hayden⁴, DG Nicholls³, LM Ellerby³ and AC Rego²

1- Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy University of Porto, Portugal; 2- Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal; 3- Buck Institute for Age Research, Novato, California, USA; 4- University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.

Huntington's disease (HD) is a progressive and fatal neurological disorder caused by a mutant form of huntingtin (htt). Excitotoxicity and transcriptional deregulation are believed to play an important role in the selective degeneration of striatal neurons in HD. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors promote transcriptional activation and were shown to be neuroprotective, improving survival of HD transgenic mice. However, the precise cellular changes that are ultimately responsible for neuroprotection remain unknown. In the present study we tested the hypothesis that HDAC inhibitors improve the cellular mechanisms involved in the maintenance of Ca²⁺ homeostasis, thus protecting neurons from excitotoxicity. We used two HD models expressing full-length mutant htt: immortalized striatal progenitor cells (STHdh) from knock-in mice and primary striatal neurons from YAC128 mice. Dynamic changes in intracellular Ca²⁺, mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) and somatic swelling were continuously monitored in single cells by fluorescence microscopy. Expression of normal and mutant htt, and levels of histone acetylation following treatment with HDAC inhibitors were assessed by Western blotting. Challenge with the Ca²⁺ ionophore 4-BrA23187 or brief NMDA-receptor activation were used as excitotoxic stimuli in STHdh cells or striatal neurons, respectively. Recovery from excitotoxic stimuli was influenced by

pharmacological manipulation of $\Delta\Psi_m$, highly suggesting mitochondrial involvement which was further emphasized by experiments performed in glucose-free, pyruvate-based media. In both HD models, cells expressing mutant htt presented a significantly delayed recovery from excitotoxic stimuli when compared to wild-type controls. This delayed recovery is associated with a slower restoration of intracellular Ca²⁺, mitochondrial depolarization and somatic swelling. In both HD models, recovery was improved by protracted treatment with HDAC inhibitors, sodium butyrate (SB) or trichostatin A (TSA). Improved recovery was more pronounced for SB than for TSA treatment, in agreement with changes in histone acetylation. These results, in two distinct HD models, suggest an overall ability of HDAC inhibitors to improve the homeostatic response to excitotoxicity through more efficient Ca²⁺-handling. Furthermore, population analysis of striatal neurons revealed the existence of subpopulations refractory to treatment. Taken together, these results provide an *in vitro* explanation for neuroprotective effects of HDAC inhibitors observed in animal models of HD.

Acknowledgements: This work was supported by a grant from the HighO Foundation, the Calouste Gulbenkian Foundation and Fundação para a Ciência e Tecnologia

SPN6. Forma Recessiva de Esclerose Lateral Amiotrófica Familiar - Mutação D90A no Gene da SOD1

Teresinha Evangelista¹, Mamede de Carvalho^{1,2}, Peter Andersen³

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa. 2- IMM, Lisboa. 3-Umea University Hospital, Suécia
E-mail: tmdevangelista@netcabo.pt

Introdução

A maior parte das formas familiares de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) associadas com mutações da SOD1 apresentam transmissão autossómica dominante (AD) e acompanham-se de redução da actividade da enzima. A mutação D90A é a única mutação responsável por formas autossómicas recessivas (AR). Os doentes apresentam actividade enzimática da SOD1 normal e evolução clínica muito lenta. Foi inicialmente identificada nos países escandinavos, estando actualmente descrita em 16 países e é a mutação mais frequente da SOD1. Apresentamos uma doente com uma forma medular, aparentemente esporádica, de ELA com doze anos de evolução e com a mutação D90A.

Caso Clínico

Mulher de 56 anos, que desde 1992 apresenta queixas de lombalgias, dores musculares de esforço e diminuição da força dos membros inferiores. Os reflexos osteotendinosos eram normais nos membros superiores e estavam ausentes nos membros inferiores, apresentando ainda sinal de Babinski bilateral. O EMG foi compatível com polineuropatia motora, a RMN das colunas cervical e lombar foram normais e o liquor apresentava dissociação albumino-citológica. Iniciou terapêutica

imunossupressora sem melhoria. Observou-se um agravamento progressivo ao longo de anos com o aparecimento de fasciculações, incontinência urinária, disartria, disfagia, atrofia musculares e progressão cefálica do defeito motor. Um novo EMG efectuado em 1996 confirmou o diagnóstico clínico de ELA. A Estimulação Magnética Transcraniana revelou aumento do tempo de condução central. A actividade enzimática da SOD1 era normal. No estudo genético a doente apresentou a mutação D90A em homocigotia.

Conclusão

A progressão lenta da doença envolvendo inicialmente os membros inferiores, associada a dores musculares, incontinência de esfíncteres e aumento do tempo de condução central na Estimulação Magnética Transcraniana, tornam este caso paradigmático das formas AR da mutação D90A. O correcto aconselhamento genético na ELA pressuporia o rastreio desta mutação, uma vez que existem casos esporádicos além dos AR. Pensa-se existir um efeito de gene fundador com um ancestral comum há 18 000 anos, pelo que é importante rastrear outros casos no nosso país e a sua distribuição geográfica. Não é de excluir a hipótese de o ancestral comum ter origem Portuguesa.

SPN7. Identification of risk and age-at-onset genes on chromosome 1p in Parkinson disease

Sofia A. Oliveira, Yi-Ju Li, Maher A. Noureddine, Stephan Züchner, Xuejun Qin, Tara J. Skelly, Scott Auerbach, Seth M. Ebersviller, William K. Scott, Margaret A. Pericak-Vance, and Jeffery M. Vance

Department of Medicine and Center for Human Genetics, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA.

We previously reported a linkage region on chromosome 1p (LOD=3.41) for genes controlling age-at-onset (AAO) in Parkinson disease (PD). This region overlaps with the previously reported PARK10 locus. To identify the gene(s) associated with AAO and risk in this region, we first tested candidate genes derived from a genomic convergence approach that combined gene expression and linkage data. Second, we performed association mapping across a 19.2 megabase region centered under the AAO linkage peak ("1 LOD drop" region). We used an iterative approach by initially genotyping single nucleotide polymorphisms (SNPs) at an average distance of 100 kilobases apart and then increasing the density of markers as needed. No significant results were found in the candidate genes obtained from the genomic convergence

approach. Using both the overall dataset of 267 multiplex families and a subset of 83 linked families, our iterative association mapping identified two genes significantly ($p < 0.01$) associated with AAO in PD, the gamma subunit of the translation initiation factor EIF2B (EIF2B3) and the ubiquitin specific-protease 24 (USP24), and unexpectedly, one gene associated with risk for PD, the human immunodeficiency virus enhancer-binding protein 3 (HIVEP3). This is the first study to report an association of these genes with PD. The known or putative functions of these genes fit well with the current suspected pathogenic mechanisms of PD and thus show great potential of being responsible for the PARK10 locus.

Supported by FCT project POCTI/NSE/38952/2001.

SPN8. Doença de Parkinson - estudo genético de uma família portuguesa

Ana Morgadinho¹, José Miguel Brás², Catarina Oliveira^{1,2}, Cristina Januário¹

1-Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra. 2-Laboratório de Neuroquímica, Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

E-mail: anamorgadinho@portugalmail.pt

Introdução

Os estudos genéticos na Doença de Parkinson (DP) têm permitido identificar vários genes implicados na doença, nomeadamente nas formas familiares. Dos genes identificados (PARK 1 a 11), o da parkina, está associado a uma forma familiar autossómica recessiva, caracterizada habitualmente por início em idade jovem, boa resposta à levodopa e evolução lentamente progressiva.

Objectivo

Descrição de uma família com deleção no gene da parkina; relação entre deleção encontrada e o fenótipo de apresentação.

Metodologia

Estudo genético em cinco elementos de uma família em que pai e filha apresentavam DP. Primeira doente de 47 anos, com DP desde os 30 anos, forma acinético-rígida. Quadro inicial de hemiparkinsonismo direito com distonia cervical e do membro ipsilateral. Pai com diagnóstico de DP, início cerca dos 55 anos, forma acinético-rígida, boa resposta à levodopa até falecer aos 74 anos; avó materna com tremor essencial; tia paterna com discinésias induzidas por terapêutica antidepressiva com inibidor selectivo da recaptação da serotonina; mãe, síndrome depressiva, sem outras alteações; dois filhos assintomáticos, tendo um deles, na infância, desenvolvido uma distonia cervical que levou a internamento, com regressão em poucos dias.

Resultados

O estudo genético da doente permitiu a identificação de uma deleção homocigótica no gene da parkina. Nos restantes familiares que fizeram estudo genético, confirmou-se a presença de deleção heterocigótica. A doente apresenta, actualmente, um estadio 2 na Escala de Hoehn e Yahr e um score motor de 26 em on na Escala Unified Parkinson Disease Rating Scale; sem deterioração cognitiva. Medicada com levodopa em doses baixas (300 mg /dia), mantém boa resposta terapêutica e completa autonomia apesar dos 17 anos de evolução da doença. Os portadores da deleção heterocigótica parecem apresentar uma vulnerabilidade do sistema extrapiramidal traduzida por uma perturbação do movimento (tremor, discinésia tardia, distonia segmentar).

Conclusões

A etiologia da DP nesta doente é explicada pela deleção homocigótica identificada e, fenotipicamente, existe uma grande semelhança entre este caso e a maioria dos casos associados a deleções/mutações do gene da parkina descritos na literatura. O estudo genético desta família sugere que se trata de uma forma autossómica recessiva em que, a presença da deleção heterocigótica será provavelmente um factor de susceptibilidade para a doença.



SPN9. Nova Mutação no Gene da Lamina A/C numa Família Portuguesa com Distrofia Muscular das Cinturas e Disritmia Cardíaca

João Costa¹, Teresinha Evangelista¹, Vieira T², Oliveira J², Rosário Santos², Isabel Conceição^{1,3}

1 - Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa. 2 - Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto. 3 - Instituto de Medicina Molecular, Laboratório de EMG/PE, Faculdade de Medicina de Lisboa.
E-mail: joaocosta@sapo.pt

Introdução

O gene da lamina A/C (LMNA/C) no cromossoma 1q11-q23 codifica as proteínas laminas do tipo A. Mutações neste gene foram associadas com 7 patologias diferentes (laminopatias), uma delas a distrofia muscular das cinturas do tipo 1B (LGMD1B).

Objectivos

Caracterizar clínica e geneticamente 4 membros de uma família portuguesa com 12 membros afectados, 8 dos quais falecidos (4 por morte súbita e 4 de causa desconhecida).

Material e Métodos

Os 4 membros vivos apresentam um fenótipo LGMD1B. O probando (sexo feminino, 54 anos), a irmã e um primo partilham uma história de diminuição proximal da força muscular dos membros inferiores (MI) com vários anos de evolução, associada a disritmia cardíaca que condicionou a colocação de pacemaker e posteriormente a cardiomiopatia dilatada. A filha do probando (25 anos) tem queixas de ligeira diminuição proximal da força dos MI e episódios repetidos de síncope sem alterações electrofisiológicas ou estruturais do miocárdio. Todos apresentam discretas elevações da CK. O EMG mostra um padrão miopático sem envolvimento de nervo periférico. A biópsia muscular apresentou alterações miopáticas inespecíficas; o estudo

imunohistológico mostrou fraca marcação para as laminas.

Resultados

Realizou-se análise de linkage nos 4 membros para a calpaína-3, disferlina, proteínas relacionadas com fukutina, laminas A/C e teletonina, o que permitiu isolar o gene LMNA/C como candidato. Procedeu-se à sequenciação deste gene tendo-se identificado 3 alterações em heterozigotia: c.80C>T (exão 1), c.612G>A (exão 3) e c.1698C>T (exão 10), sendo as 2 primeiras desconhecidas e a última um polimorfismo conhecido. Realizou-se análise de co-segregação para estabelecer a relação causal das novas alterações identificadas e verificou-se que só a c.80C>T segrega com a doença. A relação causal desta mutação foi ainda corroborada pelo rastreio de 133 indivíduos controle e por análise bioinformática e filogenética.

Conclusões

Estes resultados permitem concluir que a alteração previsível da treonina por isoleucina na região terminal NH2 da lamina A/C é responsável pelo fenótipo observado (distrofia muscular autossómica dominante do tipo LGMD1B). Trata-se de uma mutação não descrita que deve ser pesquisada em doentes com este tipo de fenótipo. O rastreio de portadores é importante pelo risco de morte súbita por taquiarritmias.

SPN10. Cognitive impairment in the elderly: neuropsychological results

Filipa Ribeiro^{1,2}, Manuela Guerreiro^{1,2} e Alexandre de Mendonça^{2,3}

1-Laboratório de Estudos de Linguagem; 2- Grupo de Estudos de Demência; 3-Laboratório de Neurociências, Instituto de Medicina Molecular e Faculdade de Medicina de Lisboa.

The number of elderly people presenting cognitive complaints increases dramatically as a consequence of the ageing of the population. Much interest is now devoted to the patients with Mild Cognitive Impairment (MCI). However, little is known about non-demented elderly people with memory complaints who do not meet the criteria for MCI.

The on-going study "Cognitive Impairment in the Elderly: Clinical, Neuropsychological and Multimodal Magnetic Resonance Study" (sponsored by a grant from Sociedade Portuguesa de Neurociências) has the objective of determining the initial clinical, neuropsychological, nuclear magnetic resonance (NMR) and biochemical features that can predict progression of cognitive impairment in the aged, by following up (for 3 years) elderly subjects who underwent a detailed clinical, neuropsychological, NMR and biochemical evaluation. Demographic and neuropsychological data of this baseline evaluation are now presented.

Fifty one elderly subjects from the Memory Clinics, Faculty of Medicine/Hospital Santa Maria and from the community, were evaluated at baseline (June 2002 to June 2004), and classified as: 1) Normal Ageing, no cognitive complaints, neuropsychological tests normal 2) Mild Cognitive Impairment, presence of memory complaints and memory impairment and 3) An intermediate group (pre-MCI) with memory complaints but normal tests. Exclusion criteria were: 1) dementia (according to DSM-IV criteria) 2) impaired activities of daily living 3) disorders that may cause

cognitive impairment 4) treatments interfering with cognitive function and 5) alcohol or illicit drug abuse.

For neuropsychological evaluation the Battery of Lisbon for the Evaluation of Dementia (BLAD, Garcia, 1984), the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Subjective Memory Complaints Scale (SMC) and the Geriatric Depression Scale (GDS) were used. To measure functional capacities, the Instrumental Activities of Daily Living scale (IADL) was applied.

There were no differences in age, control, 69.3±4.9 years old, n=15, PreMCI, 65.3±7.9, n=15 and MCI, 70.7±6.4, n=21 (Kruskal-Wallis (H)= 4.6, p>0.05), years of education, control, 9.8±4.5 years old, PreMCI, 11.2±4.8 and MCI, 7.3±4.8 (H= 4.8, p>0.05) or gender ($\chi^2=1.5$, p<0.05) among the three groups.

The three groups had significantly different SMC scores: control, 3.5±1.8, PreMCI, 8.7±4.2 and MCI, 6.5±3.6 (H= 12.7, p<0.05). Subjects with PreMCI and with MCI had SMC scores not significantly different, and higher than the score of controls (Dunn test, p<0.05). In contrast, these subjects with PreMCI had a logical memory score that was not significantly different from the score of controls, both being higher than the MCI patients score: control, 0.4±1, PreMCI, 0.1±1.1 and MCI, -1.8±0.9, (z scores, H= 27.3, Dunn test, p<0.05).

Follow-up of these subjects will be crucial to determine the initial clinical, neuropsychological, NMR and biochemical features that can predict progression of cognitive impairment in the aged.

Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Direção do GEEM (2003-2005)

Presidente: Maria José Sá, Hospital de São João, Porto

Vice-Presidente (Norte): Joaquim Pinheiro, Hospital de Pedro Hispano, Matosinhos

Vice-Presidente (Centro): Alfredo Sá, Hospital de Santo André, Leiria

Vice-Presidente (Sul): Armando Morganho, Centro Hospitalar do Funchal

Secretária: Marta Freijo, Hospital Distrital de Chaves

Tesoureiro: Jorge Reis, Hospital de São João, Porto

Reunião da Primavera Porto, 30 de Abril de 2005

Tema: Tratamento da Esclerose Múltipla Comunicações:

GEEM C01. Esclerose Múltipla com início tardio, a propósito de quatro casos clínicos

Gabriella Di Virgilio, Maria Antónia, José Grilo Gonçalves

Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra.

E-mail: gdivirgilio@interacesso.pt

Introdução

A definição de Esclerose Múltipla (EM) de início tardio varia consoante os autores, a idade de início podendo ser após os 45 anos ou após os 50 anos. A prevalência da EM de início tardio varia entre 3,4 e 9,4 % da população com EM. A apresentação com sintomatologia motora é a mais frequente e a progressão da incapacidade parece ser mais rápida nesta população.

Metodologia

Estudo retrospectivo baseado na consulta dos processos dos doentes seguidos na Consulta de Doenças Desmielinizantes da nossa Instituição entre Outubro de 2004 e Março de 2005.

Resultados

Identificamos 13 doentes que tiveram as primeiras manifestações clínicas da doença após os 45 anos, dos quais 4

as tiveram com 50 anos ou mais. Destes 4 doentes, 3 são mulheres. A idade média de início foi de 53 anos. O tempo médio de seguimento foi de 7 anos. Dois doentes tiveram inicialmente uma forma surto-remissão seguida após 2 anos de uma forma secundariamente progressiva. Os dois outros doentes tiveram desde o início uma forma progressiva. Apresenta-se o estudo imagiológico destes doentes.

Conclusão

5,5 % da nossa população com EM teve um início tardio. Metade tiveram uma forma de EM progressiva desde o início, tendo a outra metade uma forma surto-remissão com uma passagem rápida (em 2 anos) a uma forma secundariamente progressiva. Não encontramos caso de EM de início muito tardio (início após os 59 anos).

GEEM CO2. Revisão dos critérios de diagnóstico de Esclerose Múltipla (EM): a propósito de sete doentes não EM

Bruno Moreira¹, Cláudia Pereira¹, Ana Martins Silva², Luís Monteiro²

1-Serviço de Neurorradiologia do Hospital Geral de Santo António, Porto. 2-Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Porto.
E.mail: brunoic2@yahoo.com

Introdução

A EM é uma doença neurológica crónica, inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central. O diagnóstico é baseado em elementos clínicos, laboratoriais e imagiológicos (critérios de McDonald, 2001). Dada a característica indispensável para o diagnóstico da EM ser a disseminação no tempo e no espaço, a ressonância magnética nuclear (RMN) pela sua sensibilidade tornou-se um instrumento indispensável no seu diagnóstico. Existem imagens consideradas características de EM e critérios imagiológicos bem definidos desta condição. Contudo, os elementos imagiológicos nunca são específicos para um determinado processo patológico e por isso o diagnóstico de EM não pode ser feito só com base nos resultados da RMN.

Objectivo

Revisão dos critérios imagiológicos de EM ao longo do tempo e exemplificar com casos clínicos o papel fundamental no diagnóstico diferencial de lesões da substância branca que, clínica e / ou imagiológicamente, possam mimetizar EM.

Metodologia

A revisão bibliográfica foi feita através da pesquisa na

MEDLine entre 1988-2005. Complementarmente, foram revistos 7 casos clínicos de doentes seguidos na Consulta de Neurologia do HGSA com quadro clínico e/ou imagens de RMN encefálica que sugeriram ou poderiam sugerir EM.

Resultados

Todos os 7 casos descritos apresentavam os critérios imagiológicos de EM de Paty et. al. (1988) e Fazekas et. al. (1988), sendo alguns elementos de ordem clínica e laboratorial indispensáveis para o diagnóstico final. Contrariamente em nenhum dos 7 casos, os critérios actuais de Barkhof (1997) se encontravam presentes.

Conclusão

Os casos descritos são exemplos da utilidade na prática clínica do uso dos critérios clínicos e imagiológicos rigorosos no diagnóstico da EM. Apesar dos critérios imagiológicos actuais de Barkhof serem menos sensíveis que os previamente propostos por Paty e Fazekas, dada a sua elevada especificidade constituem um elemento indispensável no diagnóstico diferencial de EM múltipla com outras patologias.

GEEM CO3. Prevalência, características e impacto da dor em doentes com Esclerose Múltipla

Daniela Seixas¹, Joana Guimarães², Vasco Galhardo¹, Deolinda Lima¹, Maria José Sá^{2,3}

1-Instituto de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina, e IBMC, Universidade do Porto. 2-Serviço de Neurologia, Hospital de S. João, Porto. 3-Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
E.mail: dseixas@med.up.pt

Introdução

A dor é um sintoma reconhecido na esclerose múltipla (EM), mas frequentemente subvalorizado. Este facto reflecte uma visão comum clássica sobre esta doença, que é dominada pelos problemas da mobilidade, incoordenação de movimentos ou alterações da visão, quando a dor é, de facto, a principal preocupação para muitos doentes. As escassas séries publicadas apontam para que a dor ocorra em 29% a 86% dos casos, variabilidade que pode ser devida a diferentes metodologias utilizadas na avaliação da dor. Os doentes com EM podem apresentar vários tipos de síndromas dolorosas, sendo a dor central provavelmente a mais frequente. É importante conhecer a prevalência, as características e o impacto da dor nos doentes com EM, para se poder orientar e tratar os doentes adequadamente.

Objectivo

Determinar a prevalência, características e impacto da dor em doentes com EM.

Metodologia

Foi aplicado um questionário aos doentes com o diagnóstico de EM (segundo os critérios de diagnóstico de McDonald) da Consulta Externa de Doenças Desmielinizantes do Hospital de S.

João, constituído por dados demográficos (idade, sexo, escolaridade), questões para caracterização da doença (duração da doença, subtipo, *Expanded Disability Status Scale*, índice de progressão e tratamento específico efectuado) e as versões curtas dos questionários *The McGill Pain Questionnaire* e *The Brief Pain Inventory*. Os questionários de dor foram aplicados apenas nos doentes que referiram dor (de qualquer tipo) na semana prévia à avaliação. Foi obtido consentimento informado por escrito.

Resultados

A amostra estudada até à data é composta por 60 doentes, a maioria dos quais tem escolaridade básica e apresenta forma surto/remissão de EM, com EDSS médio de 2.5. Encontraram-se queixas dolorosas em 37% dos doentes, sobretudo de localização profunda. Observou-se predomínio significativo da dor no sexo feminino (80%) e uma tendência positiva entre dor e maior duração da doença e maior incapacidade.

Conclusão

Este trabalho vem aprofundar o conhecimento sobre a problemática da dor nos doentes com EM, situação ainda insuficientemente estudada. No entanto, o aumento da amostra é fundamental para os resultados poderem ser estatisticamente validados.

GEEM CO4. Representações da doença, Sintomatologia e Qualidade de Vida em doentes com Esclerose Múltipla e seus cuidadores

Cláudia Sousa¹, Maria da Graça Pereira²

1-Consulta de Doenças Desmielinizantes, Serviço de Neurologia, Hospital de S. João, Porto. 2-Instituto de Educação e Psicologia, Universidade do Minho, Braga.

E.mail: cláudia_sousa@iol.pt

Introdução

A Esclerose Múltipla é uma doença crónica de evolução imprevisível, sem causa conhecida, caracterizada por uma variedade de sintomas físicos, psicológicos e sociais com consequências na qualidade de vida dos doentes e seus familiares.

Objectivo

Avaliação das representações da doença, sintomatologia psicológica e qualidade de vida em pacientes com EM e seus cuidadores.

Metodologia

A amostra foi constituída por 100 pacientes com EM (25 homens e 75 mulheres) e 72 respectivos cuidadores (43 homens e 29 mulheres), com média etária de 39.19 anos. Os instrumentos utilizados para os pacientes foram: Illness Perception Questionnaire (IPQ-R), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54). Para os cuidadores os testes utilizados foram: State and Trait Anxiety Inventory (STAI), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e o Caregiver Reaction Assessment (CRA). Hipótese 1: Esperam-se diferenças nas representações da doença quando comparámos pacientes com alta/baixa qualidade de vida e alta/baixa sintomatologia psicológica. Hipótese 2: Espera-se uma relação negativa entre adaptação da doença e morbilidade psicológica nos cuidadores.

Resultados

As diferenças encontradas vão no sentido de os doentes com pior qualidade de vida identificarem mais sintomas associados à sua doença, apresentarem percepção mais negativa das consequências e percepção mais cíclica da doença. Apresentam igualmente compreensão mais pobre e emoção mais negativa associadas à doença. Os doentes com mais sintomatologia depressiva e ansiosa apresentam percepção mais negativa e cíclica das consequências da doença, compreensão mais pobre da própria doença, bem como mais *distress* em relação à doença. Quanto à segunda hipótese os resultados revelam uma correlação negativa entre o ajustamento à doença e a morbilidade psicológica dos cuidadores. Ou seja, quanto melhor o ajustamento à doença dos cuidadores menor a depressão e a ansiedade.

Conclusão

Os resultados mostram a necessidade de intervir nestes pacientes em termos das representações da doença quando estas tenham um impacto na sua qualidade de vida. Nos cuidadores o factor mais importante é a morbilidade psicológica face à falta de suporte familiar e ao impacto nos horários. Uma intervenção em doentes com EM e seus cuidadores é necessária se quisermos promover a qualidade e adaptação à doença por parte destes.

GEEM CC1. Disfasia na Esclerose Múltipla: dois casos clínicos

Álvaro Machado¹, Claudia Pereira², Luís Monteiro³, Ana Martins da Silva³

1- Serviço de Neurologia do Hospital de São Marcos, Braga. 2- Serviço de Neuroradiologia. 3-Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Porto.

E-mail: alvmac@gmail.com

Introdução

A disfasia pode ocorrer no contexto de Esclerose Múltipla (EM) em duas situações: em fases avançadas da doença, juntamente a outros sinais de disfunção cognitiva, ou em episódios específicos que integram a definição de surto. Nesta última situação é muito rara, reportando as maiores séries uma frequência de 0.7 a 1%.

Caso clínico 1. Homem de 25 anos com EM definitiva, forma exacerbação remissão, início da doença aos 19 anos e diagnóstico definitivo, com base clínica (2º surto) e imagiológica. Em Janeiro de 2005, tem quadro agudo de dificuldade na expressão verbal, leitura e escrita. Objectivamente apresentava uma disfasia motora, sem outras alterações ao exame neurológico, e a ressonância magnética (RM) encefálica a essa data mostrava uma volumosa lesão “*de novo*” frontal esquerda hiperintensa em T2, de aparecimento recente. Após corticoterapia teve melhoria, com reversão praticamente total dos sintomas.

Caso clínico 2. Mulher de 30 anos, que aos 26 anos, previamente saudável e grávida de 12 semanas, recorre ao Serviço de Urgência por quadro de dificuldade na expressão verbal com 2 semanas de evolução, sem outros sintomas acompanhantes. Ao exame objectivo apresentava uma disfasia global de predomínio motor e a RM encefálica revelou uma

extensa lesão subcortical temporoparietal esquerda, sem restrição da difusão e com espectroscopia sugestiva de lesão desmielinizante, associada a múltiplos focos hiperintensos em T2 e FLAIR periventriculares. Sob corticoterapia, teve melhoria gradual da disfasia. Em 2003, assintomática, realiza nova RM encefálica que mostra aumento do n.º lesões permitindo o diagnóstico de EM. Inicia nessa ocasião tratamento imunomodulador e 1 ano mais tarde tem o segundo episódio clínico de doença.

Conclusão

Na revisão da literatura, desde a descrição original de Leube em 1877 até 2005 encontramos 54 descrições de doentes com EM e disfasia (Lacour et al em 2004). A maioria das vezes a disfasia é de carácter motora ou global, a EM é do tipo exacerbação-remissão e em 25% dos casos descritos a disfasia constitui a forma de apresentação inicial. São frequentes na RM lesões desmielinizantes subcorticais “*pseudotumorais*”. Os dois doentes apresentados são exemplos de disfasia na EM como surto de doença, o 1º caso como novo surto em doente com EM conhecida e no 2º como forma de apresentação de doença, tendo este último levantado a questão diagnóstica de encefalomielite disseminada aguda (ADEM) ou EM. Ambos apresentavam volumosas lesões subcorticais hemisféricas esquerdas e sob corticoterapia tiveram melhoria clínica, corroborando, o prognóstico favorável da disfasia descrito na literatura.

GEEM CC2. Pé pendente como forma de apresentação de Esclerose Múltipla

Miguel Cordeiro¹, José Rente², Lúvia Sousa¹

1- Hospitais da Universidade de Coimbra; 2- Hospital Infante D. Pedro de Aveiro.

E-mail: mcordeiro@gmail.com

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) pode apresentar-se das mais variadas formas, quer clínica, analítica ou imagiológicamente. Mostramos um caso atípico de apresentação pseudotumoral.

Caso Clínico

Doente de 47 anos, do sexo masculino, que após percorrer cerca de 6 km em bicicleta todo o terreno surge com dor lombar com irradiação para membro inferior direito. Ao longo da semana seguinte instala-se progressivamente diminuição da força muscular no mesmo membro com predomínio nos músculos flexores e pé pendente. Recorre à urgência onde o exame neurológico revela hiperreflexia e sinal de Babinski à direita, não se mostrando outras alterações do exame neurológico, nomeadamente das sensibilidades ou equilíbrio. A TAC lombar não mostrou alterações e a TAC-CE mostrou a presença de área hipodensa, de aspecto oval e contornos regulares, em localização frontal à esquerda na alta convexidade cerebral, subcortical, sem edema evidente e sem significativo efeito de massa sobre os sulcos adjacentes, não se podendo excluir a hipótese de lesão expansiva. Fez RMN-CE que mostrou uma lesão arredondada bem delimitada com

hipossinal em T1 e hipersinal em DP/T2, sem modificação em T1 após a administração de gadolínio, de localização cortico-subcortical a nível da porção supero – interna do giro precentral esquerdo. A biopsia cerebral mostrou lesão não neoplásica com achados inespecíficos que podem corresponder a patologias do foro desmielinizante, vascular ou infeccioso. Recupera em cerca de 3 semanas sob corticoterapia. Passado cerca de 2 anos recorre novamente ao SU com parestesias na mão direita. É repetida RMN-CE que mostra nova lesão com características imagiológicas semelhantes mas que realça com gadolínio na substância branca infrajacente. Passado um ano nova RMN mostra terceira lesão periventricular. Em 2004 é realizada PL que revela a presença de bandas oligoclonais no líquor mas não no soro sanguíneo, tornando a hipótese de Esclerose Múltipla mais provável.

Conclusão

Procuramos mostrar um caso de apresentação atípica de EM. Fez-se uma revisão na literatura acerca dos novos métodos imagiológicos e do seu papel no diagnóstico *ad initio* da EM, especialmente em casos em que não se preenchem desde logo os critérios de McDonald.

GEEM CC3. Esclerose Múltipla - Papel do Trauma? A propósito de um caso

Ernestina Santos¹, Nuno Vila-Chã¹, João Pereira², Luís Monteiro¹, Ana Martins da Silva¹

1-Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Porto. 2-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Braga.

E-mail: ernestina.santos@gmail.com

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença auto-imune inflamatória do SNC atingindo essencialmente jovens, cujo diagnóstico se estabelece com base clínica e imagiológica. Na etiopatogénese atribuem-se factores de natureza genética e ambiental. Dos últimos, os processos infecciosos são os mais estudados. No entanto, existem também descrições sobre o possível papel de fenómenos traumáticos na EM. A relação destes com a etiologia e evolução da doença permanece controversa. A alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica em traumatismos crânio-encefálicos é comum. Sabendo que este mecanismo é essencial para o aparecimento das lesões desmielinizantes na EM, a hipótese colocada é de que o trauma possa funcionar como um mecanismo precipitante/desencadeante do processo de desmielinização. Algumas vezes porém, é pura coincidência a relação do trauma com o diagnóstico.

Caso clínico

Mulher de 30 anos, educadora social, saudável. Em Fevereiro de 2003 enquanto trabalhava foi atingida acidentalmente na cabeça por uma moldura de um quadro. Não teve perda de consciência, náuseas ou vómitos. Nos dias seguintes surgiram cefaleias generalizadas, em moedeira pelo que foi observada por um neurocirurgião. O exame neurológico era normal e a TAC cerebral mostrou lesão hipodensa temporal esquerda. A RM

encefálica revelou múltiplas lesões hiperintensas em T2, supra e infratentoriais, uma das quais, temporal esquerda, captando contraste. No conjunto, apresentava critérios de Barkhof para diagnóstico imagiológico de EM. Dezoito meses depois, mantendo-se assintomática e com exame neurológico normal, repetiu RM encefálica e medular a qual não mostrava lesões de novo, havendo regressão de algumas delas. Os potenciais evocados visuais, auditivos e somatossensitivos foram normais. Em Março de 2005 tem um défice de instalação aguda de falta de força dos membros direitos e disartria, com agravamento ao longo de uma semana. Objectivamente apresentava síndrome piramidal deficitário direito envolvendo a face, associado a hemihipostesia algica. Foi tratada com um grama de metilprednisolona endovenosa, ciclo de cinco dias, com melhoria.

Conclusão

Apresentamos este caso por nos ter colocado diferentes questões relativamente a: 1. Eventual papel do TCE na patogenia (*trigger?* coincidência?) de lesões encefálicas típicas de Esclerose Múltipla; 2. Diagnóstico/prognóstico: qual o valor preditivo de uma RMN encefálica com critérios de Barkhof num indivíduo assintomático?; 3. Que informação transmitir ao doente? Esperamos uma discussão esclarecedora de situações como esta, até hoje raríssimas, mas que tenderão a aparecer com alguma frequência à medida que se banalizem os pedidos de RM cranio-encefálica.

GEEM CC4. Nas fronteiras da Esclerose Múltipla

Rui André, M. Carmo Macário

Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

E-mail: ruiandre@gmail.com

Introdução

O surgimento de fármacos modificadores da evolução da doença na Esclerose Múltipla trouxe consigo a necessidade de efectuar diagnósticos cada vez mais precoces e precisos. Contudo, nem sempre é fácil atribuir este diagnóstico.

Caso clínico

Doente actualmente com 23 anos de idade, que em 1997 (com 16 anos) foi vítima de atropelamento com TCE *minor*, sem perda de conhecimento. Nos dias seguintes, iniciou quadro de cefaleias, que se foi gradualmente intensificando. Cerca de 15 dias após o acidente, mantinha cefaleias e apresentava graves alterações do comportamento: confusão, desorientação temporo-espacial e incontinência urinária. Internado em Neurocirurgia, foi efectuado TAC-CE que revelou "hipodensidade na substância branca a nível temporal direito". O EEG revelou a existência de "foco paroxístico fronto-temporal direito". Foram então instituídas terapêutica sintomática para cefaleias e carbamazepina, com resolução do quadro clínico.

Nessa mesma altura, efectuou RMN-CE que mostra a presença de múltiplas lesões desmielinizantes, colocando-se a hipótese de serem de origem pós-traumática. Desde então o doente é seguido pela Neurologia. Efectuou o diagnóstico diferencial de lesões desmielinizantes, excluindo-se vasculites/doenças do tecido conjuntivo/infeccções. Em termos neurológicos, nunca teve qualquer outro sinal ou sintoma e o exame neurológico é globalmente normal (tem reflexos cutâneo-abdominais presentes e apresenta apenas um ligeiro nistagmus esgotável no olhar horizontal terminal). Em 1998, repetiu a RMN-CE, que apresentava melhoria significativa do número de lesões, sem lesões novas ou activas. O quadro imagiológico mantém-se inalterado desde então (última RMN-CE em 2004). Em 1999, foi diagnosticada Diabetes Mellitus. Em Janeiro de 2005, fez punção lombar com pesquisa de bandas oligoclonais positiva no líquor (mas não no soro).

Conclusões

Esclerose Múltipla? Sim ou Não? Qual a opção terapêutica?

GEEM CC5. Crise convulsiva como manifestação de doença desmielinizante do SNC

Hugo Morais, Pedro Carneiro, Joaquim Pinheiro, Susana Pereira
Serviço de Neurologia do Hospital Pedro Hispano S.A., Matosinhos.
E-mail: hugoamorais@hotmail.com

Introdução

O diagnóstico de ADEM é habitualmente baseado em dados clínicos e de RMN. A apresentação clínica pode ser muito variável, desde casos assintomáticos, até quadros de alterações de consciência e sinais neurológicos multifocais. A disponibilidade crescente da RMN tem permitido alargar o espectro clínico, mas na ausência de critérios de diagnóstico bem definidos, o diagnóstico pode ser difícil nos casos menos típicos, particularmente quando se trata de distinguir de primeiro surto de Esclerose Múltipla.

Caso clínico

Doente de 36 anos, do sexo masculino, que se apresenta com crises parciais simples durante vários meses. Inicialmente com vários episódios por dia, tendo tido num deles generalização secundária. Sem outras queixas. Nega antecedentes de infecção ou vacinação recente. Sem episódios sugestivos de disfunção neurológica ou de doença sistémica. Durante este período não teve quaisquer limitações na sua vida diária. No exame neurológico estava consciente, colaborante e orientado, sem alterações de funções superiores e sem défices neurológicos focais. A RMN encefálica é sugestiva de doença desmielinizante, com várias lesões a captar contraste. A

segunda RMN efectuada mais de três meses após a primeira não mostra lesões de novo. Angio-RMN cerebral normal. Tem estudo do liquor com 6 leucócitos/ μ l, 0,6g/dl de proteínas, glicose normal, exame bacteriológico negativo. Pesquisa de bandas oligoclonais no liquor negativa. O EEG revelou traçado sem paroxismos, com actividade lenta anterior esquerda e bilateral desencadeada pela sonolência. A restante investigação é negativa, nomeadamente anticorpos anti-nucleares, anti-DNA ds, fósforo, cálcio, ECA, marcadores víricos.

Conclusão

Apresentamos um caso clínico em que temos dúvidas de diagnóstico tendo em conta a forma de apresentação, a normalidade do exame neurológico e da investigação clínica efectuada e ainda pela dissociação clínico-imagiológica (curso clinicamente benigno com elevada carga lesional na RMN). A presença de crises convulsivas, ausência de bandas oligoclonais, ausência de novas lesões na segunda RMN, três meses após a primeira parecem-nos favorecer o diagnóstico de ADEM, mas estão descritas angeítes isoladas do SNC com evolução benigna e uma percentagem elevada de casos que aparentam ser ADEM e que a longo prazo são redefinidos como MS.

GEEM CC6. Mielite Transversa Recorrente: apresentação de um Síndrome Anti-Fosfolípídeo?

Katia Andrade Simões, Ana Martins da Silva, Luís Monteiro
Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Porto.
E-mail: andrade-k@hotmail.com

Introdução

A mielite transversa (MT) é um distúrbio neurológico raro, cuja incidência se estima em 1,3/milhão na população geral, e que se caracteriza pelo atingimento, simultâneo ou sequencial, dos sistemas motor, sensitivo, autonómico e esfinteriano. A sua instalação aguda, ou subaguda, faz pressupor determinadas etiologias: infecciosa/parainfecciosa e, menos frequentemente, a Esclerose Múltipla, as doenças autoimunes sistémicas ou uma malformação vascular.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, saudável até aos 36 anos (2000), altura em que apresentou uma paraparesia, esboçando um síndrome de Brown-Séquard, de instalação subaguda, com défice motor de predomínio direito, nível medular por D10, com retenção urinária, e funcionalmente invalidante. O estudo do LCR revelou uma moderada pleocitose linfocitária (64 leucócitos com 58% mononucleares). A restante investigação analítica (imunologia com pesquisa de bandas oligoclonais, serologia, virologia, microbiologia, enzima de conversão da angiotensina e outros) foi normal ou negativa. A RM do raquis (RM-R) mostrou uma lesão intramedular extensa (D4 - cone), não captante,

hiperintensa em T2. A RM crânio-encefálica (CE) foi normal assim como os potenciais evocados visuais. Sob corticoterapia, recuperou ao ponto de ter autonomia da marcha. Cerca de um mês depois, voltou a apresentar o mesmo quadro clínico, mas com paraparesia de predomínio esquerdo. Uma segunda, e idêntica investigação, revelou resultados semelhantes. Também sob corticóides, teve a mesma melhoria, retomando a actividade profissional. Em 2004, embora assintomático, um novo estudo laboratorial (LCR e sangue) e imagiológico (RM CE e R) detectou a presença sustentada (duas amostras) de níveis séricos elevados de autoanticorpos anticardiolipina (56,5 MPL/ml e 84,9 MPL/ml; N < 12,5 MPL/ml) e uma lesão cerebral subcortical direita, captante, hiperintensa em T2.

Conclusão

A investigação laboratorial e imagiológica, a par do perfil evolutivo dos doentes, constituem critérios cruciais para o diagnóstico etiológico das mielites transversas, com implicações terapêuticas e prognósticas. Porém, há casos em que a etiologia não é imediata nem evidente. O caso clínico descrito, de etiologia ainda não certa, pode ser a manifestação, para já só neurológica, de um síndrome anti-fosfolípídeo.



GEEM CC7. Dar um passo atrás...para avançar dois

Rui André, Ana Maduro, M. Carmo Macário, Gustavo Cordeiro Santo, Fernando Matias

Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

E-mail: ruiandre@gmail.com

Introdução

No diagnóstico da Esclerose Múltipla, há certas situações que nos obrigam a equacionar a direcção que tomamos na investigação e as questões para as quais pretendemos resposta. O achado de novas pistas no decorrer de um estudo pode permitir novas abordagens a problemas que achávamos previamente esclarecidos. Entre estes casos, estão as formas de clínica cerebelosa inagural.

Caso clínico

Doente de 36 anos de idade que, segundo a primeira informação clínica recolhida, teria um quadro de tremor e desequilíbrio, de instalação progressiva, com 5 a 6 meses de evolução. O exame neurológico revelava severo nistagmus inesgotável no olhar horizontal e vertical bilateral, alterações bilaterais da coordenação cinética dos membros superiores e ataxia da marcha com impossibilidade de efectuar marcha pé-ante-pé. Os sintomas e sinais colocaram a hipótese de se tratar de uma doença neurodegenerativa do tipo ataxia. Por este motivo, realizou os estudos genéticos disponíveis nesta afecção e despiste de deficit de vitamina E, que foram negativos. Entretanto, a RMN-CE era compatível com Esclerose Múltipla, o estudo do líquido apresentava bandas oligoclonais e os PEV

mostravam um prolongamento de latência de resposta evocada visual cortical bilateral. Sendo assim, o diagnóstico definitivo é de Esclerose Múltipla, tendo o doente iniciado terapia com Interferão β -1b, mantendo-se clinicamente estável. Posteriormente, inquiriu-se de forma mais pormenorizada a história clínica e obtiveram-se os seguintes dados: 3 anos antes, teve um episódio de desequilíbrio que durou vários dias; 1 ano antes, quadro de vertigem e desequilíbrio, que durou mais de um mês; os colegas de trabalho (mas não o doente) também notaram que começou a tremer das mãos e voz alguns meses antes; em Setembro de 2003, notou astenia generalizada (durante as vindimas, tendo depois recuperado) e foi por isso que recorreu a ajuda médica, sendo depois internado.

Conclusão

Neste doente a apresentação clínica inicial colocou a possibilidade de se tratar de uma doença neurodegenerativa. Contudo, os exames complementares apontaram para o diagnóstico de Esclerose Múltipla, inicialmente sugerindo uma forma Primária Progressiva. Finalmente, um inquérito clínico mais pormenorizado indicou-nos que se tratava de uma forma clássica tipo Recidivante-Remitente.

GEEM CC8. Infecção urinária num doente com Esclerose Múltipla - um caso complexo

Ana Sofia Morgadinho¹, Miguel Cordeiro², Joana Nunes¹, Lúvia Sousa¹

1- Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra. 2- Serviço de Neurorradiologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.

E-mail: anamorgadinho@portugalmail.pt

Introdução

O tratamento da Esclerose Múltipla (EM) forma secundária progressiva é complexo e exige frequentemente associação de fármacos imunossupressores. Para além da eficácia terapêutica, um dos aspectos que mais preocupa o neurologista e o doente é o risco de toxicidade que lhes é inerente. O aparecimento frequente de complicações associadas à doença impõe a prescrição simultânea de outros fármacos, que podem por vezes ser causadores de toxicidade grave.

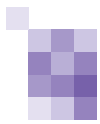
Caso clínico

Doente do sexo masculino, 63 anos, com EM com 30 anos de evolução, actualmente com forma secundária progressiva. História familiar positiva de EM (2 irmãos com a doença, um dos quais com forma grave, tendo falecido aos 37 anos). Exame neurológico actual: nistagmus no olhar conjugado horizontal para a direita. Disartria, hipofonia e disfagia. Tetraparésia de predomínio direito. Marcha difícil com apoio. Inicialmente medicado com interferon em monoterapia, mas por agravamento clínico, foram-se associando outras terapêuticas imunomoduladoras/imunossupressoras (imunoglobulina, corticoterapia mensal, metotrexato, estatina). Durante anos o doente manteve-se estável, com EDSS 6.5, sem qualquer efeito secundário às várias terapêuticas instituídas. Em Março de 2005, foi internado por febre, polaquiúria e retenção urinária sem

melhoria após 3 dias de tratamento com quinolona oral (norfloxacina). Dos resultados dos exames destacam-se trombocitopenia (45000 plaquetas) e alteração das provas hepáticas. Optou-se pela substituição do antibiótico por uma cefalosporina, com melhoria das queixas urinárias. Em termos analíticos, observou-se um agravamento das alterações hematológicas atingindo valores de leucócitos de 1300 e de plaquetas de 7000, o que justificou a transfusão plaquetar. Por indicação da Hematologia, iniciou terapêutica com ácido fólico, vitamina B12 e prednisolona. Os valores hematológicos têm vindo a melhorar progressivamente, mantendo discreta trombocitopenia (plaquetas 99000). Relativamente à terapêutica actual da EM, o doente mantém apenas IVlg.

Conclusão

As quinolonas, prescritas de forma generalizada para o tratamento das infecções urinárias, são habitualmente bem toleradas. No entanto, trombocitopenia, leucopenia e disfunção hepática são alguns dos efeitos secundários descritos. Neste doente, é curioso observar que a associação de fármacos imunossupressores nunca causou supressão medular ao longo de vários anos, enquanto que um antibiótico prescrito tão frequentemente como é, hoje em dia, uma quinolona, foi causador de toxicidade hematológica grave.



GEEM CC9. Dois casos de toxicidade com o uso de Imunomoduladores e Imunossuppressores no Tratamento da Esclerose Múltipla

João Paulo Gabriel¹, Presa Ramos², Manuel Cunha³, Rui Chorão¹

1- Serviços de Neurologia, 2- Medicina Interna, 3- Hematologia. Centro Hospitalar de Vila Real Peso da Régua.
E-mail: jp.sequeira@iol.pt

Introdução

Os agentes imunomoduladores aprovados para uso na Esclerose Múltipla (EM) são fármacos com um perfil de segurança bastante favorável e geralmente bem tolerados. Já a toxicidade dos fármacos imunossuppressores é reconhecidamente superior e, com frequência, limita a sua utilização no contexto da EM.

Caso(s) Clínicos(s).

O primeiro caso é o de um homem de 46 anos com um EM por surtos-remissão. Iniciou tratamento imunomodulador com interferão β - 1a (Avonex[®]), que, por aparente ineficácia, foi substituído por interferão β - 1b (Betaferon[®]) dois anos depois. Duas semanas após introdução do segundo interferão (IFN) teve episódio autolimitado de hepatite icterícia que foi atribuída a toxicidade pelo uso do interferão e reverteu espontaneamente alguns dias após a suspensão do fármaco. Encontra-se desde então sob tratamento com acetato de glatirâmero. O segundo caso, refere-se a uma mulher de 48 anos, com uma forma secundariamente progressiva com 11 anos de evolução. Iniciou tratamento imunomodulador aos 42 anos, sucessivamente com os

diferentes interferões disponíveis, mantendo uma frequência de surtos em média anual, com incapacidade progressiva. Após o último surto, ocorrido há 6 meses, foi associada mitoxantrona. Observou-se neutropenia e trombocitopenia transitórias na ordem dos 1300-1600 leucócitos/ μ l, 760-770 neutrófilos/ μ l e 112000-124000 plaquetas/ μ l, com recuperação, em hemogramas realizados 72h antes dos ciclos subsequentes, para níveis considerados aceitáveis.

Conclusão

Os efeitos hepatotóxicos do interferão β e os efeitos mielossuppressores do IFN e da mitoxantrona são bem conhecidos da literatura. Pensamos que a coincidência temporal da hepatite com a introdução do INF β -1b, corroboram o nexo de causalidade estabelecido no primeiro caso, mas não havia controlo da função hepática quando tratado com IFN β -1a. No segundo caso, entendemos que exista muito provavelmente um efeito tóxico aditivo sobre a produção pelo uso simultâneo dos dois fármacos, contudo sem complicações de natureza infecciosa.

GEEM CC10. Esclerose Múltipla - Mais um caso difícil

Ana Paris, Lúvia Sousa

Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra.
E-mail: liviasousa@netcabo.pt

Introdução

Estudos recentes apontam para a hipótese de que os mecanismos de lesão tecidual possam ser diferentes entre diferentes subgrupos de doentes com Esclerose Múltipla, e para a vantagem de diferentes estratégias terapêuticas em diferentes subgrupos. Até ao momento, as abordagens terapêutica destinam-se, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos, ao controlo do processo inflamatório via final comum dos diferentes processos patológicos. Novas estratégias terapêuticas deverão ser desenvolvidas para inibir a desmielinização, prevenir a lesão axonal ou promover a remielinização.

Caso clínico

Doente de 55 anos sexo feminino, com EM forma surto/remissão, 1º surto em 1990 com fraqueza no membro inferior esquerdo e retenção urinária, surtos seguintes caracterizados por fraqueza nos membros inferiores e incontinência urinária. Nos 1ºs anos, surtos frequentes e espasticidade dos membros inferiores como queixa principal (resposta não satisfatória ao Lioresal[®] e Sirdalud[®]). Em 1994 medicada com Imuran[®]100 id e Lioresal[®]. Em 1996 inicia Interferon Beta-1b, com melhoria da espasticidade, no entanto mantém surtos frequentes (3 - 1996; 6 - 1997). Agravamento funcional progressivo, marcha com necessidade de apoio

bilateral, doente a ficar dependente de cadeira de rodas; em Jan/1998 é internada para fazer IG (24g, 5 dias), havendo melhoria funcional significativa, marcha possível com apoio unilateral; inicia então IG G mensal, mantendo Betaferon[®], a frequência dos surtos diminui. Desde 99, apesar dos surtos pouco frequentes, há perda da marcha em cada episódio, recuperando com corticoterapia. A doente nota declínio muito lento mas progressivo. Em 2002 surto grave com paraparésia grau 2- e nível sensitivo em D10, agravamento progressivo da paraparésia, marcha impossível. Tenta-se mitoxantrona em Jun/2002, fez 3 ciclos sem benefício. 1 ano depois apresenta paraparésia grau 3, conseguindo dar alguns passos com dificuldade, altura em que inicia ciclofosfamida (Nov/2003). Fez tratamento durante 3 meses, com pausa de 6 meses por efeitos secundários, após a qual reinicia ciclofosfamida, associada à restante terapêutica que mantém actualmente. Percepção subjectiva e objectiva de estabilização clínica, conseguindo efectuar actividades domésticas e marcha com apoio bilateral.

Conclusão

Apresenta-se este caso por ser um exemplo paradigmático das dificuldades que estes doentes muitas vezes nos colocam, pela particularidade da associação de diferentes terapêuticas imunossupressoras e para partilhar a experiência do nosso Serviço.

Órgãos Sociais e Comissões da SPN

Órgãos Sociais

Triénio 2005-2007

Direcção

Presidente

António Freire Gonçalves

Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 COIMBRA

E-mail: afreireg@hotmail.com

Vice-Presidentes

Maria Cristina Januário

Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 COIMBRA

E-mail: cristinajanuario@hotmail.com

Maria José Sá

Serviço de Neurologia do Hospital de São João, Al. Prof. Hernâni Monteiro 4200-319 PORTO

E-mail: mariajosesa@netcabo.pt

Teresa Pinho e Melo

Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 LISBOA

E-mail: tmelo@fm.ul.pt

Tesoureiro

Dílio Pimenta Alves

Serviço de Neurologia do Hospital de Pedro Hispano, Rua Eduardo Torres, 4454-509 MATOSINHOS

E-mail: dilioalves@yahoo.com

Mesa da Assembleia Geral

Presidente

Orlando Leitão

Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz, Rua da Junqueira, 126, 1349-019 LISBOA

Secretários

José Lopes Lima

Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO

Lívia Diogo de Sousa

Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 COIMBRA

Conselho Fiscal

Presidente

Maria Helena Coelho

Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 LISBOA

Vogais

José Grilo Gonçalves

Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra, Quinta de Vales, 3041-801 SÃO MARTINHO DE BISPO

José Vale dos Santos

Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz, Rua da Junqueira, 126, 1349-019 LISBOA

Conselho e Comissões

Triénio 2005-2007

Conselho Científico

Alexandre Castro Caldas, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa, Edifício João Paulo II, 1649-023 LISBOA.

António Bastos Lima, Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO.

Catarina Oliveira, Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Rua Larga, 3004-504 COIMBRA.

Celso Pontes, Serviço de Neurologia do Hospital de São João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 PORTO.

José Ferro, Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 LISBOA.

José Pereira Monteiro, Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO.

Luís Cunha, Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 COIMBRA.

Paula Coutinho, Serviço de Neurologia, Hospital de São Sebastião, Rua Dr. Cândido de Pinho, 4520-211 SANTA MARIA DA FEIRA.

Teresa Paiva, Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 LISBOA.



Comissão de Relações Internacionais

Alexandre Castro Caldas, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa, Edifício João Paulo II, 1649-023 LISBOA.

José Pereira Monteiro, Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO.

Luís Cunha, Serviço de Neurologia do Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 COIMBRA.

Comissão de Investigação Científica

Catarina Oliveira (coordenadora), Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Rua Larga, 3004-504 COIMBRA, e-mail: catarina@cnc.cj.uc.pt.

Cristina Sampaio, Instituto de Farmacologia e Terapêutica Geral, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 1649-028 LISBOA.

Miguel Castelo Branco, Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, 3000-354 COIMBRA.

Jorge Sequeiros, Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas do Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto, Rua Campo Alegre, 823, 4150-180 PORTO.

Comissão de Ensino

José Ferro (coordenador), Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 LISBOA, e-mail: jmferro@iscvt.com.

Joaquim Ferreira, Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 LISBOA.

José Lopes Lima, Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO.

Maria Antónia Ferro, Serviço de Neurologia do Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 COIMBRA.

Comissão de Ética

Celso Pontes (coordenador), Serviço de Neurologia do Hospital de São João, Al. Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 PORTO, e-mail: celso.pontes@netc.pt.

Carlos Fontes Ribeiro, Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, 3000-354 COIMBRA.

José Bravo Marques, Serviço de Neurologia do Instituto Português de Oncologia, Rua Prof. Lima Basto, 1099-023 LISBOA.

José Manuel Vasconcelos, Serviço de Neurologia do Hospital Militar D. Pedro V, Av. da Boavista, 4050-113 PORTO.

Comissão de História

Francisco Pinto (coordenador), Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 LISBOA, e-mail: fjpinto@clix.pt.

António Leite Carneiro, Serviço de Neurologia do Hospital Militar D. Pedro V, Av. da Boavista, 4050-113 PORTO.

Manuela Palmeira, Serviço de Neurologia do Hospital de São João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 PORTO.

Pedro Nunes Vicente, Serviço de Neurologia do Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 COIMBRA.

Comissão de Política e Economia

Joaquim Pinheiro (coordenador), Serviço de Neurologia do Hospital de Pedro Hispano, Rua Eduardo Torres, 4454-509 MATOSINHOS, e-mail: joapin62@hotmail.com.

António Leitão, Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, 6200-074 COVILHÃ).

Mário Rui Silva, Serviço de Neurologia do Hospital de São Pedro, 5000-508 VILA REAL.

Miguel Viana Baptista, Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz, Rua da Junqueira, 126, 1349-019 LISBOA.

Comissão Editorial

José Barros (coordenador), Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO, e-mail: josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt.

Assunção Tuna, Nuno Vila Chã, Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO.



CURSO BÁSICO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA EM INDICAÇÕES NEUROLÓGICAS



Sexta-feira, 3 de Junho de 2005

**Unidade Neurológica de Investigação Clínica
INSTITUTO DE MEDICINA MOLECULAR
LISBOA**

Descrição:

Apresentação e discussão de aspectos básicos da utilização de toxina botulínica em indicações neurológicas: mecanismo de acção; aspectos de manuseamento e administração; aplicação em distonias e espasticidade.

Duração do curso: 6 horas

Directores do curso: Dr. Joaquim Ferreira e Prof^ª. Doutora Cristina Sampaio

Coordenador do curso: Dr. Miguel Coelho

imm@fm.ul.pt | www.imm.ul.pt | tel. 217999411 | fax 217999412

