

revista Neurociências

VOLUME 9

NÚMERO 2

2001



JUNTA EDITORIAL

EDITOR-EXECUTIVO

JOSÉ OSMAR CARDEAL

EDITORES ASSOCIADOS

ALBERTO ALAIN GABBAI

ESPER ABRÃO CAVALHEIRO

FERNANDO MENEZES BRAGA

CONSELHO EDITORIAL

ACARY DE SOUZA BULLE DE OLIVEIRA

CARLOS JOSÉ REIS DE CAMPOS

GILBERTO MASTROCOLA MANZANO

HENRIQUE BALLALAI FERRAZ

JOÃO ANTONIO MACIEL NÓBREGA

JOÃO BAPTISTA DOS REIS FILHO

LUIZ CELSO PEREIRA VILANOVA

MARCIA MAIUMI FUKUJIMA

PAULO HENRIQUE FERREIRA BERTOLUCCI

SUZANA MARIA FLEURY MALHEIROS

Universidade Federal de São Paulo
Disciplina de Neurologia
Escola Paulista de Medicina

A **Revista Neurociências** é voltada à Neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, feitos por profissionais dessas áreas, resultantes de estudos clínicos ou com ênfase em temas de cunho prático. Os artigos devem ser inéditos e fica subentendido que serão publicados exclusivamente nesta revista, com o que se comprometem seus autores. A Junta Editorial da revista reserva-se o direito de avaliar, aceitar ou recusar artigos. Quando aceitos, sugerir modificações para aprimorar seu conteúdo, se necessário, aperfeiçoar a estrutura, a redação e a clareza do texto. São aceitos artigos em português e inglês. Para publicação, será observada a ordem cronológica de aceitação dos artigos. Provas tipográficas serão fornecidas em casos especiais. Poderão ser oferecidas separatas dos artigos, responsabilizando-se os autores pela despesa de sua tiragem. Os artigos são de responsabilidade de seus autores. Para avaliação, devem ser encaminhados ao Editor Executivo em disquete e poderão ser utilizados editores de texto "Word" para "Windows 95", fonte *Times New Roman*, tamanho 12 e espaço duplo; alternativamente no formato "texto.txt". Deverá também ser enviada uma cópia do texto original conforme digitado. Adotar as recomendações abaixo.

Título: em português e em inglês, sintético e restrito ao conteúdo, mas contendo informação suficiente para catalogação.

Autor(es): referir nome(es) e sobrenome(s) do modo como preferir para indexação, seu grau e posição. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo e referir o título maior de cada autor ou grupo de autores,

ex.: * Professor-adjunto, ** Pós-graduando, *** Residente. Identificar o endereço para correspondência.

Resumo e Summary: devem permitir uma visão panorâmica do trabalho, contendo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Nos artigos com casuística, não exceder 250 palavras. Nas comunicações breves ou relato de casos, não exceder 150 palavras.

Unitermos e Keywords: referir após o Resumo e o *Summary*, respectivamente.

Texto: apresentar a matéria do artigo sequencialmente: introdução, material (casuística) e métodos, resultados, comentários (discussão e conclusões), referências bibliográficas, eventualmente agradecimentos, suporte financeiro. Não repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações, bem como de suas legendas. O texto deverá ser redigido em espaço duplo; a cada início de parágrafo, dar cinco espaços. Numerar as páginas no alto e à direita.

Tabelas: até cinco, apresentadas em páginas separadas. Não separar com linhas horizontais ou verticais os dados que contêm. De cada uma, devem constar seu número de ordem, título e legenda.

Ilustrações: até duas figuras (gráficos ou fotos), com tamanho não superior a 6 cm x 9 cm cada uma. **Gráficos** devem ser encaminhados, de preferência suas fotos.

Fotos em preto e branco bem contrastadas; eventuais detalhes com setas, números ou letras. Identificar cada ilustração com seu número de ordem, nome do autor e do artigo, com etiqueta colada no verso e nela marcada na parte superior. Não grampear e nem colar as ilustrações, embalar cada uma em separado. Encaminhar separadamente as respectivas legendas. Ilustrações

reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora. Ilustrações em cores podem ser publicadas; dado seu custo elevado, a despesa será de responsabilidade dos autores, assim como o custo por número de tabelas e ilustrações acima dos mencionados e desde que sua publicação seja autorizada pela editora. As fotos não serão devolvidas aos autores. Manter os negativos destas.

Referências: até cerca de 30, restritas à bibliografia essencial ao conteúdo do texto. Numerar consecutivamente as referências na ordem de ocorrência no texto. O padrão de disposição das referências segue as normas do *Index Medicus*.

Artigos: Autor(es). Título. Periódico, volume: página inicial-página final, ano.

Livros: Autor(es) ou editor(es), título, edição, se não for a primeira; se for o caso, tradutor(es). Cidade, publicadora, ano, páginas inicial e final.

Capítulos de livros: Autor(es), título, demais dados sobre o livro como no item anterior.

Resumos: Autor(es), título, publicadora, ano, páginas inicial e final e, entre parênteses, *abstr.*

Tese: Autor, título, cidade, ano, páginas inicial e final, nível (mestrado, doutorado etc.), instituição.

Endereçar os trabalhos a:

Prof. Dr. José Osmar Cardeal
Rua Borges Lagoa, 873 – cj. 11
CEP 04038-031 – São Paulo, SP
E-mail: cardeal@sun-nepi.epm.br

Editorial 48

Artigos

Doppler Transcraniano no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico 49

Sonia M. D. Brucki
Ayrton Roberto Massaro
Alberto Alain Gabbai

Síndrome da Cefaléia Cervicogênica 57

Deusvenir de Souza Carvalho

Doenças Mitocondriais 60

Ibrahim E. Nasseh
Célia H. Tengan
Beatriz H. Kiyomoto
Alberto Alain Gabbai

Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico:
 Base para Nova Terapia? 70

Weyler Galvão Pôrto

Doença Carotídea: Processo de Investigação por Imagem 77

Roberto de Magalhães Carneiro de Oliveira

Relato de caso

A Síndrome *Painful Legs and Moving Toes* Associada a Alterações nos Núcleos da Base 84

Thaís S. C. Minett
Orlando G. P. Barsottini
Vanderici Borges
Henrique Ballalai Ferraz

O acesso a informações sobre parâmetros fisiológicos, relacionados ao fluxo sanguíneo de artérias intracranianas, pode ser útil no estudo sobre os acidentes vasculares cerebrais quando utilizamos métodos não-invasivos como o Doppler transcraniano. Uma revisão sobre esse tema, incluindo extensa revisão da literatura pertinente, pode ser obtida no artigo “Doppler Transcraniano no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico”, de Sonia M. D. Brucki *et al.*

As cefaléias, quer como sintomas, síndromes e enfermidades, continuam sendo as manifestações clínicas mais freqüentes que desafiam os neurologistas. O presente número da *Revista Neurociências* apresenta uma entidade controversa – a “Síndrome da Cefaléia Cervicogênica”, segundo revisão feita pelo professor Deusvenir de Souza Carvalho.

Os largos passos da genética, nos últimos anos, deram especial prioridade às ciências neurológicas. Nesse campo, são encontradas doenças humanas ligadas ao funcionamento das mitocôndrias. O artigo “Doenças Mitocondriais”, de Ibrahim E. Nasseh *et al.*, constitui a abordagem de seus aspectos genéticos propriamente ditos e da clínica desse grupo de enfermidades.

Os radicais livres têm sido implicados como agentes causais ou secundariamente como conseqüências de processos patológicos em várias enfermidades. A natureza de tais elementos, suas fontes geradoras, doenças degenerativas a eles ligadas e, particularmente, novas perspectivas terapêuticas estão no artigo “Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base para Nova Terapia?”, desenvolvido por Weyler Galvão Pôrto nesta oportunidade.

Doenças localizadas nas carótidas podem ser adequadamente avaliadas com os métodos diagnósticos disponíveis atualmente. O artigo “Doença Carotídea: Processo de Investigação por Imagem”, apresentado pelo Dr. Roberto de Magalhães Carneiro de Oliveira, constitui uma análise sobre esse aspecto, proporcionando maior segurança nas possíveis abordagens terapêuticas.

Finalmente, o relato de caso do presente número refere-se à síndrome *painful legs and moving toes*, uma condição pouco comum, com aspectos etiológicos e terapêuticos não completamente estudados, como nos mostra Thaís S. C. Minett *et al.*

José Osmar Cardeal
Editor

Doppler Transcraniano no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Sonia M. D. Brucki¹

Ayrton Roberto Massaro²

Alberto Alain Gabbai³

RESUMO

Nesta revisão discutiremos as indicações para o uso do Doppler transcraniano (DTC) nos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico. Com o auxílio de um sistema Doppler de baixa frequência (2 MHz) é possível medir os parâmetros fisiológicos da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas. O Doppler transcraniano é um método útil para o estudo das alterações hemodinâmicas secundárias à estenose ou à oclusão do segmento extracraniano da artéria carótida interna e também pode ser utilizado como um teste de rastreamento para estenose em pacientes com risco de doença aterosclerótica intracraniana. Além disso, a embolia cerebral é diagnosticada pelo DTC por evidências indiretas. A monitorização da velocidade do fluxo sanguíneo também tem se tornado importante com o uso recente da terapia trombolítica. Em conclusão, o Doppler transcraniano disponibiliza o diagnóstico e o acompanhamento do curso e da resposta ao tratamento do AVC.

Unitermos: Ultra-sonografia, Doppler transcraniano, acidente cerebral vascular isquêmico.

Introdução

O Doppler transcraniano (DTC) foi introduzido por Aaslid¹ em 1982. Com um sistema Doppler de baixa frequência (2 MHz) é possível medir os parâmetros fisiológicos da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas. O acesso a essas artérias é obtido colocando-se o transdutor em uma região craniana de baixa densidade óssea ou em um forame ósseo. Um exemplo é a via ultra-sonográfica temporal que está localizada acima do arco zigomático. É possível, por essa via, avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo nas seguintes artérias: carótida interna (porção supraclínóidea), cerebral média (segmentos M1 e M2), cerebral anterior (segmento A1) e cerebral posterior (segmentos P1 e P2). Outras vias ultra-sonográficas comumente utilizadas são as vias transorbitária e suboccipital. O exame pela via transorbitária, que é

realizado com o transdutor sobre a pálpebra fechada do paciente, permite avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo das artérias oftálmica e carótida interna (região do sifão carotídeo). Pela via suboccipital, obtemos os fluxos da artéria basilar e da região distal das artérias vertebrais.

Utilizando diferentes ângulos e profundidades diversas, podemos localizar e distinguir as artérias que formam o polígono de Willis. É impossível obter o sinal ultra-sonográfico pela janela temporal em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes. Essa situação é mais frequente entre idosos, sexo feminino e negros, e também depende da habilidade do examinador. O sinal ultra-sonográfico obtido permite avaliar as características da velocidade do fluxo sanguíneo na artéria examinada, fornecendo valores de velocidade sistólica, diastólica e média do fluxo sanguíneo. Além

¹ Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Doutor em Neurologia da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

³ Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

disso, podemos calcular o índice de pulsatilidade usando a fórmula desenvolvida por Gosling. Os valores normais da velocidade de fluxo sanguíneo obtidos pelo DTC são relativamente maiores nas artérias cerebrais médias e anteriores, quando comparados àqueles obtidos nas artérias cerebrais posteriores e basilar. Vários limites de normalidade têm sido propostos, porém esses parâmetros podem ser influenciados por diversos fatores², tais como idade, PaCO₂, hematócrito, pressão arterial e pressão intracraniana do paciente em estudo. Uma vez que essas variáveis tenham sido controladas, as alterações observadas na velocidade de fluxo podem refletir mudanças relativas do fluxo sanguíneo cerebral. Com o auxílio de um transdutor fixo também é possível monitorizar continuamente a velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas. Novos dispositivos também possibilitam a obtenção da imagem do fluxo sanguíneo arterial intracraniano.

O uso de *softwares* específicos permite discriminar material embólico (sinais de microêmbolos) de artefatos. Os sinais de microêmbolos (SME), ou *microembolic signals* (MES), são definidos como sinais de alta intensidade e curta duração, predominantemente unidirecionais, visíveis e audíveis e que apresentam um som característico. Alguns autores preferem o termo *high intensity transient signal* (HITS), enquanto outros utilizam o termo MES, caracterizando sua origem. Vários parâmetros devem ser observados, pois podem influenciar a detecção dos SME³.

Nesta revisão discutiremos as indicações para o uso do DTC nos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI).

Oclusão ou estenose extracraniana

O DTC é um método útil para o estudo das alterações hemodinâmicas secundárias à estenose ou à oclusão do segmento extracraniano da artéria carótida interna (ACI), permitindo identificar o suprimento colateral intracraniano realizado pelo polígono de Willis. É indispensável associar ao Doppler transcraniano as informações obtidas pelo Doppler dúplex das artérias carótidas extracranianas.

Embora o mecanismo predominante do AVCI seja tromboembólico, em alguns pacientes podem coexistir mecanismos hemodinâmicos. Em geral, observa-se assimetria das velocidades do fluxo sanguíneo e dos índices de pulsatilidade nas artérias cerebrais médias, com redução do fluxo na artéria ipsilateral à artéria carótida estenosada ou ocluída. Nem sempre

a redução da velocidade do fluxo sanguíneo observada correlaciona-se com o grau de estenose da ACI, pois pode existir suprimento colateral pela artéria comunicante anterior e, ocasionalmente, pela comunicante posterior. A avaliação dos sistemas de colaterais nesses pacientes é importante para a escolha do tratamento. O suprimento colateral é realizado principalmente pela artéria comunicante anterior. O fluxo colateral pelo segmento A1 eleva-se quando há uma reversão do gradiente de pressão sanguínea. O aumento de velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais anteriores, associado à inversão na direção do fluxo na artéria cerebral anterior ipsilateral à estenose da ACI, é sugestivo de suprimento colateral vindo da ACI contralateral através da artéria comunicante anterior. Pacientes com oclusão unilateral da ACI apresentam mais frequentemente fluxo colateral através do segmento A1 que os pacientes com oclusão bilateral⁴. Observa-se um aumento de fluxo na circulação posterior associado à maior facilidade na identificação da artéria comunicante posterior quando houver comprometimento bilateral grave das ACI. Além dos sistemas de colaterais citados acima, devemos salientar a importância da verificação da presença de anastomoses da artéria carótida externa com o sistema arterial intracraniano, pela artéria oftálmica^{4,5,6}. Nos casos de estenose da artéria subclávia, é essencial a realização de exames hemodinâmicos para verificação da presença de reversão de fluxo nas artérias vertebrais e basilar, caracterizando-se um “roubo da subclávia”.

É possível avaliar a reatividade vasomotora cerebral com o DTC medindo-se as alterações nas velocidades do fluxo sanguíneo em resposta à injeção de acetazolamida, hiperventilação ou inalação de CO₂. Esse teste é extremamente importante para avaliar o grau de comprometimento hemodinâmico cerebral quando há estenose grave da ACI e suprimento colateral insuficiente, identificando pacientes com maior risco de hipoperfusão cerebral. A diminuição da reatividade cerebrovascular sugere uma redução da capacidade de reserva hemodinâmica cerebral e tem sido relacionada com o risco de recorrência de AVCI nos pacientes com estenose ou com oclusão da ACI^{7,8}. O padrão de fluxo colateral em pacientes com oclusão da ACI pelo polígono de Willis está também relacionado com a reatividade vasomotora^{4,9,10}. A determinação da reatividade cerebral pode ser útil na seleção dos pacientes sintomáticos ou assintomáticos que poderão se beneficiar da endarterectomia carotídea^{11,12,13}.

O DTC pode também detectar SME em pacientes com estenose de carótida. O número de SME pode

estar relacionado com o maior grau de estenose, especialmente nos pacientes sintomáticos^{14,15}.

Oclusão ou estenose intracraniana

As doenças arteriais intracranianas têm sido frequentemente negligenciadas por diversas razões, entre elas a ausência de métodos diagnósticos não-invasivos. Nesse sentido, o DTC pode ser utilizado como um teste de rastreamento para estenose em pacientes com risco de doença aterosclerótica intracraniana¹⁶.

No DTC, as estenoses das artérias intracranianas são diagnosticadas pela observação de aumentos segmentares da velocidade de fluxo sanguíneo, secundários à redução do diâmetro arterial. Wong *et al.*¹⁶ descreveram os critérios ultra-sonográficos para o diagnóstico de estenose intracraniana utilizando a velocidade sistólica ≥ 140 cm/s para a artéria cerebral média (ACM); ≥ 120 cm/s para a artéria cerebral anterior (ACA); ≥ 100 cm/s para as artérias cerebral posterior (ACP), vertebrais e basilar; e ≥ 120 cm/s para a região do sifão carotídeo da ACI. Outros achados no DTC aumentam a capacidade de discriminação entre estenose intracraniana e artérias normais: presença de fluxo turbulento, alteração da curva espectral e assimetria nas velocidades de fluxo sanguíneo.

O DTC pode ser útil no diagnóstico de estenoses proximais da ACM¹⁷. Utilizando-se um transdutor específico, também é possível detectar, no segmento pós-estenótico da ACM, SME originados nas estenoses proximais da ACM¹⁸. Salvas de SME podem estar associadas com maior risco de recorrência em pacientes com estenoses de ACM¹⁹. SME distais provenientes de estenoses arteriais intracranianas proximais podem estar relacionados com a recanalização arterial²⁰. O diagnóstico de estenose do segmento M1 ao DTC pode ser influenciado pela presença de estenose grave da ACI extracraniana²¹. Na ausência de estenose da ACI extracraniana que justifique as alterações hemodinâmicas intracranianas, é importante avaliar a velocidade do fluxo na região do sifão carotídeo, através da via transorbitária, para identificar possíveis estenoses nessa topografia.

As estenoses intracranianas das ACAs e da ACP são mais raramente descritas. A maior dificuldade técnica resultante de variações anatômicas e participação nos circuitos de suprimento colateral pode contribuir para esse fato.

O estudo da artéria basilar por meio da janela suboccipital apresenta maior chance de resultados

falso-negativos, principalmente em seu segmento distal. O DTC pode detectar 80% de estenoses da circulação posterior intracraniana que levem a estreitamento \geq a 50% do diâmetro da artéria²¹. Lesões na circulação posterior podem ser negligenciadas, em decorrência da dificuldade de se obter sinal em todo o segmento das artérias vertebrais e basilar. Os achados falso-positivos também podem ocorrer na presença de doença oclusiva grave da ACI, com fluxo colateral provindo da circulação vertebrobasilar. O uso do Doppler dúplex permite a correção do ângulo do Doppler, eliminando velocidades subestimadas em lesões pós-estenóticas, e pode, de forma confiável, abordar estenoses intracranianas \geq 50% e também $<$ 50%²².

O DTC não permite o reconhecimento da natureza patológica da estenose. Em pacientes com estenoses ateroscleróticas intracranianas detectadas pelo DTC, é importante lembrar outras condições que também elevam a velocidade do fluxo sanguíneo. Entre essas possibilidades temos: a) vasoespasm cerebral, no qual, habitualmente, estão envolvidas mais artérias e existe uma variação temporal da velocidade do fluxo sanguíneo; b) malformação arteriovenosa, que caracteristicamente exibe um aumento na velocidade do fluxo com significativa redução na resistência vascular (obtida por meio do índice de pulsatilidade), bem como redução ou ausência de resposta à reatividade vasomotora ao CO₂ nas artérias nutridoras; e c) suprimento colateral, quando há aumento na velocidade do fluxo nas artérias comunicantes anterior e posterior.

A associação do DTC a outros procedimentos diagnósticos não-invasivos, como a angiografia por ressonância magnética, permite maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das estenoses intracranianas.

Uma boa janela ultra-sonográfica temporal é necessária para o diagnóstico de oclusão da artéria cerebral média, uma vez que essa situação é caracterizada pela ausência de sinal na topografia dessa artéria. Algumas oclusões arteriais estão associadas com alterações hemodinâmicas em outras artérias intracranianas, como, por exemplo, em alguns casos de oclusão da ACM, pode existir ausência de sinal dessa artéria associada ao aumento na velocidade de fluxo da ACA ipsilateral secundário ao suprimento colateral. Quando as oclusões arteriais ocorrem nos segmentos distais intracranianos, somente sinais indiretos, tais como aumento da resistência arterial proximal, podem sugerir o diagnóstico.

Embolia de origem cardíaca

A embolia cerebral é diagnosticada pelo DTC por evidências indiretas. SME detectados nas artérias intracranianas sugerem alto risco de AVCI de origem cardioembólica²³.

Entre os pacientes com potencial fonte cardíaca de êmbolos, SME são muito freqüentes na endocardite infecciosa²³. SME também têm sido detectados em pacientes com cardiopatias cianóticas congênitas, comunicação venosa-arterial²⁴, ateromas do arco aórtico²⁵ e infartos do miocárdio²⁶. A detecção de SME durante a monitorização por DTC também é útil em pacientes com dispositivos de assistência da função ventricular esquerda²⁷. Pacientes com fibrilação atrial apresentam menor freqüência de SME que aqueles com próteses valvares^{28,29}. Apesar dessas evidências, ainda são necessárias investigações para esclarecer a utilidade clínica da detecção de SME em pacientes com AVCI cardioembólico³⁰.

Próteses valvares cardíacas

O número de SME detectados pela monitorização com DTC está relacionado com o tipo de prótese¹⁵. Não existe correlação entre a gravidade clínica ou a resposta terapêutica e o número de SME nos pacientes com próteses valvares, sugerindo a hipótese de que o material embólico seja predominantemente gasoso^{31,32}. A significativa redução de SME que ocorre após inalação de oxigênio contribui para a hipótese de que a composição gasosa desses microêmbolos seja de bolhas de nitrogênio^{33,34}.

Embolia paradoxal

A embolia paradoxal, via comunicação cardíaca direita-esquerda, tem se tornado um mecanismo reconhecido de AVCI, particularmente em pacientes com AVCI de causa indeterminada³⁵. Outros estudos sugerem que comunicações venosas-arteriais pulmonares também podem estar associadas com AVCI³⁶.

A ecocardiografia transesofágica contrastada é superior à transtorácica na detecção de comunicação cardíaca direita-esquerda pelo forame oval patente³⁷. Um maior número de pacientes com comunicações tem sido identificado pelo DTC quando comparado com a ecocardiografia transesofágica. Durante a monitorização da velocidade do fluxo sanguíneo na ACM, uma injeção de solução salina agitada (9 ml de solução salina e 1 ml de ar) ou de contraste ecogênico é feita em veia periférica do membro superior direito³⁸. Após poucos segundos, são observados sinais ultra-sonográficos ao ecocardiograma e ao DTC nos

casos em que há comunicação venosa-arterial, simulando a via paradoxal da embolia cerebral.

A manobra de Valsalva aumenta a sensibilidade na detecção de SME. O contraste gasta em média de 5,1 a \pm 1,4 segundos para atingir o átrio direito³⁹. A manobra de Valsalva deve ser realizada 5 segundos após o início da injeção. A combinação do resultado de dois testes de DTC (contraste ecogênico ou solução salina agitada) com a manobra de Valsalva aumenta consideravelmente a sensibilidade do método^{40,41}. Além disso, o DTC também permite quantificar a comunicação pelo número de SME detectados⁴².

Embora alguns autores tenham proposto diferentes limiares baseados nos números de SME, para discriminar as comunicações venosas-arteriais cardíacas e não-cardíacas^{43,44}, um estudo recente demonstrou que não é possível essa diferenciação⁴⁵. Uma maior sensibilidade do DTC pode ser alcançada ao se ampliar o tempo de observação entre a injeção de contraste e a detecção de SME na ACM para 40 segundos⁴⁵, e alguns autores acreditam ainda que a latência no aparecimento de SME esteja relacionada com a presença de comunicações pulmonares^{39,40,46}, enquanto outros não encontraram diferenças entre comunicações pulmonares ou cardíacas quanto ao tempo na detecção de SME⁴⁷.

Doença arterial não-aterosclerótica

A dissecação arterial é uma importante causa de AVCI em adultos jovens. O DTC pode identificar não somente alterações hemodinâmicas da circulação intracraniana distal à dissecação da ACI cervical, mas também permite detectar SME ou oclusões na ACM causadas por embolia distal^{48,49}. Além disso, o DTC é um instrumento útil para avaliar a eficácia do tratamento nesses pacientes⁴⁹. A combinação de DTC com Doppler dúplex das artérias vertebrais pode ser utilizada como método não-invasivo de rastreamento em pacientes com dissecação de artéria vertebral⁵⁰.

O DTC também pode ser utilizado como método não-invasivo para triagem e acompanhamento dos pacientes com doença de moyamoya⁵¹. Em pacientes com arterite de Takayasu e com envolvimento grave da circulação extracraniana, o DTC pode demonstrar alterações na hemodinâmica intracraniana⁵².

Doenças infecciosas podem estar associadas com complicações cerebrovasculares envolvendo as artérias intracranianas. Em pacientes com meningite bacteriana podem ser observadas estenoses transitórias em artérias intracranianas examinadas pelo DTC⁵³. Evidências de redução na capacidade de

reserva cerebrovascular também são descritas em pacientes com infecções pelo HIV⁵⁴. Alguns autores têm demonstrado que o DTC pode ser um método útil na detecção de estenoses intracranianas em pacientes com neurocisticercose⁵⁵.

A avaliação dos pacientes com anemia falciforme pelo DTC é recomendada com base em estudos prospectivos³⁰. Nesses pacientes, o AVCI pode ser secundário às obstruções de grandes artérias intracranianas⁵⁶. O risco de isquemia aumenta significativamente com o aumento das velocidades de fluxo na ACI distal ou na ACM (velocidade média de fluxo ≥ 200 cm/s)⁵⁷. As transfusões sanguíneas periódicas, com base em achados do DTC, podem reduzir o risco do primeiro AVC isquêmico nesses pacientes com idade entre 2 e 16 anos⁵⁸.

O mecanismo das lesões *stroke-like* em pacientes com *mitochondrial myopathy and encephalopathy, lactoacidosis and stroke-like episodes* (MELAS) é ainda desconhecido. Estudos recentes com DTC têm demonstrado resultados controversos^{59,60}.

AVC isquêmico agudo

Em centros especializados no tratamento de AVC, o diagnóstico correto do mecanismo da isquemia cerebral é de extrema importância, principalmente se considerarmos a atual disponibilidade de novos tratamentos, cujo resultado depende do seu uso precoce. O diagnóstico de AVC agudo é feito com base na associação dos dados clínicos, neurorradiológicos e ultra-sonográficos. Essa integração promove um melhor entendimento do mecanismo fisiopatológico, permitindo um tratamento adequado. O processo isquêmico é dinâmico e o DTC disponibiliza o acompanhamento do curso e da resposta ao tratamento à beira do leito.

A frequência de detecção de oclusão arterial aguda é alta (69%) quando o DTC é realizado após as primeiras horas da isquemia⁶¹.

A monitorização da velocidade do fluxo sanguíneo também tem se tornado importante com o uso recente da terapia trombolítica, possibilitando a documentação da recanalização arterial. O DTC pode detectar a recanalização parcial e completa. A presença de oclusão arterial intracraniana está associada a deterioração neurológica⁶², enquanto o sinal ultra-sonográfico de recanalização se correlaciona com a melhora neurológica precoce⁶³. O DTC permite determinar o momento da recanalização durante a terapia trombolítica nos casos de oclusão arterial. A maioria das oclusões agudas da ACM (86%) apresenta

recanalização espontânea dentro de 2 semanas⁶⁴, porém a recanalização com o uso de trombolíticos foi encontrada em média entre 251 e ± 171 minutos após o início do quadro isquêmico e em 75% dos pacientes ocorreu dentro dos primeiros 60 minutos após a dose inicial de rt-PA⁶³. Pacientes com deterioração neurológica apresentam persistência da oclusão ou reocclusão no DTC subsequente⁶². A introdução de novas técnicas ultra-sonográficas pode ainda avaliar a perfusão cerebral⁶⁵. Um efeito potencial do ultra-som na recanalização do trombo durante a terapia trombolítica tem sido sugerido, mas necessita de estudos controlados adicionais para ser comprovado⁶⁶.

Diferentes critérios para detecção de sinais microembólicos (SME) podem ser responsáveis pelas diferentes frequências de SME durante a fase aguda do AVC, variando de 9,3% a 71%⁶⁷. A monitorização de SME durante a fase aguda pode auxiliar no estabelecimento do mecanismo subjacente ao AVC isquêmico. Há uma significativa associação de SME ao AVC isquêmico de origem embólica (arterial ou cardíaca)^{68,69,70,71,72,73,74,75}. Além disso, a maioria dos estudos não detectou SME em AVC isquêmico lacunar^{67,69,71,74}. A monitorização com o DTC deve ser contínua, por um período de 30 a 60 minutos, e repetida para aumentar a probabilidade de detecção de SME^{68,69,71,74}. É importante lembrar que a frequência de SME decai com o tempo no paciente com AVC isquêmico agudo⁶⁸. A detecção de SME também pode ser importante na monitorização da terapia antiplaquetária em AVC isquêmico recente⁷⁶.

SUMMARY

Transcranial Doppler in ischemic stroke

In this article we shall seek to highlight indications for use of transcranial Doppler technique in ischemic stroke patients. By means of a low frequency (2 MHz) pulsed Doppler system with sufficient tissue penetration, one is able to measure the physiological parameters of blood flow velocity in the major intracranial arteries. Transcranial Doppler is an useful method for assessing the intracranial hemodynamic effects of stenosis or occlusion of the internal carotid artery in its extracranial segment and it has also been used as a screening test for intracranial arterial stenosis in patients at risk of intracranial atherosclerotic disease. In addition to that, cerebral embolism is currently diagnosed on indirect evidence by transcranial Doppler. With the recent use of thrombolytics in acute cerebral

ischemia, monitoring of blood flow velocity using transcranial doppler has become important. In conclusion, transcranial doppler is an useful noninvasive method that enables diagnosis and response to stroke treatment.

Keywords

Doppler sonography, transcranial doppler, ischemic stroke.

Referências

1. Aaslid R, Markwalder T-M, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 57:769-74, 1982.
2. Kontos HA. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke*, 20:1-3, 1989.
3. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*, 29:725-9, 1998.
4. Rutgers DR, Klijn CJM, Kappelle LJ, van Huffelen AC, van der Grond J. A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke*, 31:1913-20, 2000.
5. Tatemichi TK, Chamorro A, Petty GW, Khandji A, Oropeza LA, Duterte DI, Mohr JP. Hemodynamic role of ophthalmic artery collateral in internal carotid artery occlusion. *Neurology*, 40:461-4, 1990.
6. Schneider PA, Rossman ME, Bernstein EF, Ringelstein EB, Otis SM. Noninvasive assessment of cerebral collateral blood supply through the ophthalmic artery. *Stroke*, 22:31-6, 1991.
7. Kleiser B & Widder B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke*, 23:171-4, 1992.
8. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke*, 30:593-8, 1999.
9. Müller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke*, 27:296-9, 1996.
10. Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci*, 121:103-9, 1994.
11. Hartl WH, Janssen I, Fürst H. Effect of carotid endarterectomy on patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral carotid artery stenosis. *Stroke*, 25:1952-7, 1994.
12. Visser GH, van Huffelen AC, Wienecke GH, Eikelboom BC. Bilateral increase in CO₂ reactivity after unilateral carotid endarterectomy. *Stroke*, 28:899-905, 1997.
13. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 283:2122-7, 2000.
14. Droste DW, Dittrich R, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67:525-8, 1999.
15. Gorman M. Transcranial Doppler assessment of cerebral embolic disorders. *Prog Cardiovasc Dis*, 43:135-50, 2000.
16. Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WWM, Wong A, Kay R. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*, 31:2641-7, 2000.
17. Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol*, 28:640-7, 1990.
18. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Zunker P, Ringelstein EB. Detection of microembolic signals in patients with middle cerebral artery stenosis by means of a bigate probe. A pilot study. *Stroke*, 27:1347-9, 1996.
19. Segura T, Serena J, Molíns A, Dávalos A. Clusters of microembolic signals: a new form of cerebral microembolism presentation in a patient with middle cerebral artery stenosis. *Stroke*, 29:722-4, 1998.
20. Diehl RR, Sliwka U, Rautenberg W, Schwartz A. Evidence for embolization from a posterior cerebral artery thrombus by transcranial Doppler monitoring. *Stroke*, 24:606-8, 1993.
21. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*, 25:1931-4, 1994.
22. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of 50% and < 50% intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke*, 30:87-92, 1999.
23. Sliwka U, Job F-P, Wissuwa D, Diehl RR, Flachskampf F-A, Hanrath P, Noth J. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. *Stroke*, 26:2067-70, 1995.
24. Droste DW, Ritter MA, Mönning G, Kemény V, Breithardt G, Ringelstein EB. Abundance of microembolic signals detected by transcranial Doppler ultrasound in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Cerebrovasc Dis*, 9:334-6, 1999.
25. Rundek T, Di Tullio MR, Sciacca RR, Titova IV, Mohr JP, Homma S, Sacco RL. Association between large aortic arch atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients. *Stroke*, 30:2683-6, 1999.
26. Nadareishvili ZG, Choudary Z, Joyner C, Brodie D, Norris JW. Cerebral microembolism in acute myocardial infarction. *Stroke*, 30:2679-82, 1999.
27. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Schmid C, Mackay TG, Scheld HH, Ringelstein EB. Clinical relevance of intracranial microembolic signals in patients with left ventricular assist devices. A prospective study. *Stroke*, 27:891-6, 1996.
28. Tong DC, Bolger A, Albers GW. Incidence of transcranial Doppler-detected cerebral microemboli in patients referred for echocardiography. *Stroke*, 25:2138-41, 1994.
29. Cullinane M, Wainwright R, Brown A, Monaghan M, Markus HS. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants. A prospective study. *Stroke*, 29:1810-5, 1998.

30. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, Caplan LR, Spencer MP, Tegeler C, Ringelstein EB, Alexandrov AV. Transcranial Doppler Ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimaging*, 10:101-15, 2000.
31. Kaps M, Hansen J, Weiher M, Tiffert K, Kayser I, Droste DW. Clinically silent microemboli in patients with artificial prosthetic aortic valves are predominantly gaseous and not solid. *Stroke*, 28:322-5, 1997.
32. Sliwka U, Georgiadis D. Clinical correlations of Doppler microembolic signals in patients with prosthetic cardiac valves. Analysis of 580 cases. *Stroke*, 29:140-3, 1998.
33. Droste DW, Hansberg T, Kemény V, Hammel D, Schulte-Altdorneburg G, Nabavi DG, Kaps M, Scheid HH, Ringelstein EB. Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke*, 28:2453-6, 1997.
34. Georgiadis D, Wenzel A, Lehmann D, Lindner A, Zerkowski HR, Zierz S, Spencer MP. Influence of oxygen ventilation on Doppler microemboli signals in patients with artificial heart valves. *Stroke*, 28:2189-94, 1997.
35. Massaro AR, Hoffmann M, Sacco RL, Di Tullio M, Homma S, Mohr JP. Detection of paradoxical cerebral using transcranial Doppler in a patient with infarct of undetermined cause. *Cerebrovasc Dis*, 3:116-9, 1993.
36. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, Ma TY-Z, White RI. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology*, 55:959-64, 2000.
37. Di Tullio M, Sacco RL, Massaro A, Venketasubramanian N, Sherman D, Hoffmann M, Mohr JP, Homma S. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *International Journal of Cardiac Imaging*, 9:1-5, 1993.
38. Jauss M, Zanette E for the Consensus Conference. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*, 10:490-6, 2000.
39. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke*, 25:1265-7, 1994.
40. Droste DW, Reisener M, Kemény V, Dittrich R, Schulte-Altdorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke*, 30:1014-8, 1999.
41. Droste DW, Kriete J-U, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, Weltermann B, Young P, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke*, 30:1827-32, 1999.
42. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke*, 29:1322-8, 1998.
43. Devuyt 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*, 38:21-5, 1997.
44. Hamann GF, Schätzer-Klotz D, Fröhlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, Stopp M, Schimrigk K, Schieffer H. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology*, 50:1423-8, 1998.
45. Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemény V, Wichter T, Kühne K, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke*, 31:1640-5, 2000.
46. Klötzsch C, Janben G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology*, 44:1603-6, 1994.
47. 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. *J Neurol Sci*, 150:49-57, 1997.
48. Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Baumgartner RW. Ultrasound findings in carotid artery dissection: analysis of 43 patients. *Neurology*, 45:691-8, 1995.
49. Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, Mayberg MR, Winn HR. Transcranial Doppler in the evaluation of internal artery dissection. *Stroke*, 27:1226-30, 1996.
50. Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Rihs F, Schmid C. Ultrasound findings in spontaneous extracranial vertebral artery dissection. *Stroke*, 24:1910-21, 1993.
51. Muttaqin Z, Ohba S, Arita K, Nakahara T, Pant B, Uozumi T, Kuwabara S, Oki S, Kurisu K, Yano T. Cerebral circulation in moyamoya disease: a clinical study using transcranial Doppler sonography. *Surg Neurol*, 40:306-13, 1993.
52. Cantú C, Pineda C, Barinagarrementeria F, Salgado P, Gurza A, de Pablo P, Espinosa R, Martínez-Lavín M. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke*, 31:2197-202, 2000.
53. Müller M, Merkelbach S, Huss GP, Schimrigk K. Clinical relevance and frequency of transient stenoses of the middle and anterior cerebral arteries in bacterial meningitis. *Stroke*, 26:1399-403, 1995.
54. Brilla R, Nabavi DG, Schulte-Altdorneburg G, Kemény V, Reichelt D, Evers S, Schiemann U, Husstedt I-W. Cerebral vasculopathy in HIV infection revealed by transcranial Doppler. A pilot study. *Stroke*, 30:811-3, 1999.
55. Cantú C, Villareal J, Soto JL, Barinagarrementeria F. Cerebral cysticercotic Arteritis: detection and follow-up by transcranial Doppler. *Cerebrovasc Dis*, 8:2-7, 1998.
56. Mohr JP. Sickle cell anemia, stroke and transcranial Doppler studies. *N Engl J Med*, 326:637-8, 1992.
57. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang D-L, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Thompson W, Hess D. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 326:605-10, 1992.
58. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*, 339:5-11, 1998.
59. Kodaka R, Itagaki Y, Matsumoto M, Nagai T, Okada S. A transcranial Doppler ultrasonography study of cerebrovascular CO₂ reactivity in mitochondrial encephalomyopathy. *Stroke*, 27:1350-3, 1996.
60. Molnár MJ, Valikovics A, Molnár S, Trón L, Diószeghy P, Mechler F, Gulyás B. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. *Neurology*, 55:544-8, 2000.

61. Alexandrov AV, Demchuck AM, Wein TH, Grotta JC. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke*, 30:1604-9, 1999.
62. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. Deterioration following spontaneous improvement. Sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke*, 31:915-9, 2000.
63. Christou I, Alexandrov AV, Burgin S, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial Doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke*, 31:1812-6, 2000.
64. Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW. Intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke. *Stroke*, 25:1378-83, 1994.
65. Wiesmann M, Seidel G. Ultrasound perfusion imaging of the human brain. *Stroke*, 31:2421-5, 2000.
66. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke*, 31:610-4, 2000.
67. Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Lees KR. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke*, 25:382-4, 1994.
68. Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann W-D, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke*, 28:358-63, 1997.
69. Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Gandolfo C. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon? *Stroke*, 28:1311-3, 1997.
70. Koennecke H-C, Mast H, Trocio Jr SH, Sacco RL, Ma W, Mohr JP, Thompson JLP. Frequency and determinants of microembolic signals on transcranial Doppler in unselected patients with acute carotid territory ischemia. A prospective study. *Cerebrovasc Dis*, 8:107-12, 1998.
71. Kaposzta Z, Young E, Bath PMW, Markus HS. Clinical application of asymptomatic embolic signal detection in acute stroke. A prospective study. *Stroke*, 30:1814-8, 1999.
72. Lund C, Rygh J, Stensrd B, Sandset PM, Brucher R, Russell D. Cerebral microembolus detection in an unselected acute ischemic stroke population. *Cerebrovasc Dis*, 10:403-8, 2000.
73. Serena J, Segura T, Castellanos M, Dávalos A. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study. *Cerebrovasc Dis*, 10:278-82, 2000.
74. Droste DW, Ritter M, Kemény V, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Microembolus detections at follow-up in 19 patients with acute stroke. Correlation with stroke etiology and antithrombotic treatment. *Cerebrovasc Dis*, 10:272-7, 2000.
75. Daffertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M. High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia. *Stroke*, 27:1844-9, 1996.
76. Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, Wallesch C-W. Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke*, 30:66-9, 1999.

Endereço para correspondência:

Disciplina de Neurologia
 Escola Paulista de Medicina
 Rua Botucatu, 740
 CEP 04023-900 – São Paulo, SP

Síndrome da Cefaléia Cervicogênica

Deusvenir de Souza Carvalho¹

RESUMO

O conceito de cefaléia cervicogênica foi introduzido por Sjaastad *et al.* em 1983. Mesmo permanecendo como uma síndrome controversa, critérios diagnósticos e seus refinamentos foram publicados em 1990 e 1998. Apresentamos uma breve revisão dessa síndrome, enfocando seus aspectos anatômicos, fisiopatológicos e de tratamento.

Unitermos: Coluna cervical, cefaléia, bloqueio anestésico de nervo.

Introdução

Nas condições normais, a coluna cervical é orientada verticalmente no plano frontal e mostra uma discreta convexidade anterior¹. O crânio é conectado à coluna pelas superfícies articulares dos côndilos do occipital e das superfícies articulares do atlas. A posição da cabeça é mantida por numerosos músculos localizados anterior e posteriormente em relação à coluna. Músculos anteriores podem conectar indiretamente a mandíbula com o esterno e a clavícula por inserção no osso hióide. O baricentro do crânio é localizado aproximadamente na sela túrcica, sendo, com isso, anterior aos côndilos do occipital². A força de gravidade é contrabalaçada posteriormente pelos músculos da nuca que são mais potentes (Figura 1). Uma freqüente causa de alteração na postura da cabeça e do pescoço é a falha nos músculos posteriores. A curvatura normal é perdida ou invertida. Com o tempo ocorre degeneração artrótica. O estresse pode levar à contratura muscular e à alteração funcional. A relativa distorção do hióide pode resultar em alteração da postura da mandíbula.

O mau alinhamento dos ombros também é uma alteração freqüente. Pode ser por diferença no comprimento das pernas e conseqüente desalinhamento da coluna. Eventualmente, os causadores são os maus hábitos posturais. A necessidade de manter a linha

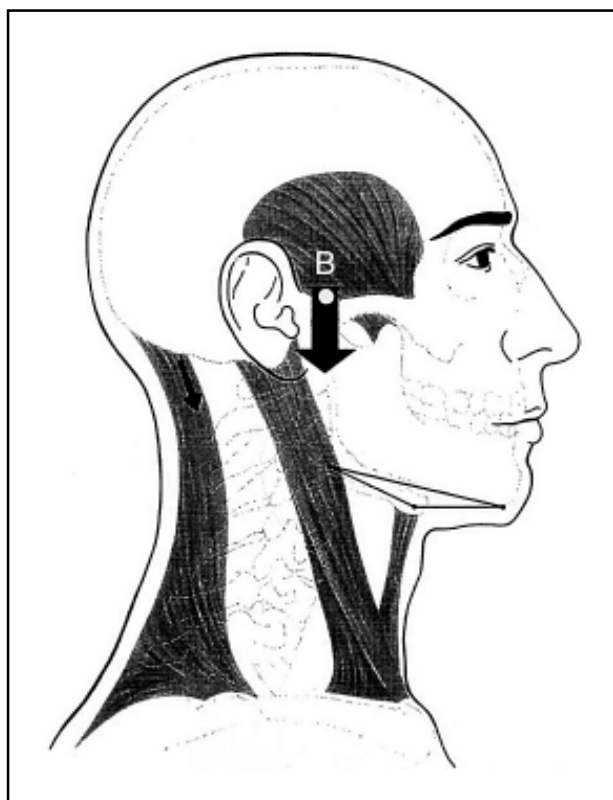


Figura 1 O centro de gravidade do crânio é anterior ao apoio ósseo da coluna (seta maior). A musculatura posterior mantém a postura (seta menor) (adaptação da figura de Mongini F¹, pág. 54).

¹ Professor-adjunto e Chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Cefaléias (SITC) da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

bipupilar horizontal leva ao desvio do pescoço e dos ombros. Tal situação provoca maior esforço dos músculos cervicais, particularmente do esternocleidomastoídeo e do trapézio.

Alterações da curvatura das vértebras superpõem-se à má postura dos ombros. A constante mudança da atividade e o estiramento muscular, bem como da orientação corporal, levam à sobrecarga e ao aparecimento de pontos dolorosos e sensação de aperto. Esses pontos dolorosos podem diferenciar a cefaléia cervicogênica primária da enxaqueca e da cefaléia tipo tensão³.

A busca de quadros de cervicálgia secundária a diversas patologias provenientes das desordens craniomandibulares e temporomandibulares é antiga.

Os traumatismos de coluna (*whiplash*) são frequentes atualmente e têm sido implicados na gênese de cefaléia em grande contingente de pacientes.

O termo cefaléia cervicogênica foi introduzido por Sjaastad *et al.*⁴ em 1983 como uma hipótese.

Fisiopatogenia

A Classificação e os Critérios Diagnósticos das Cefaléias, Nevralgias Cranianas e Dor Facial, proposta em 1988 pelo Comitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia (IHS)⁵, contempla quadro de dor cervical, secundária, no item 11.2.1, coluna cervical, e, no 11.2.2, tendinite retrofaríngea. A expressão sintomatológica dessa controversa síndrome, a cefaléia cervicogênica, ainda não permite ser estabelecida como quadro primário ou secundário. Ainda faltam investigações mais precisas que permitam verificar os supostos aspectos centrais da síndrome. Há várias evidências de que anormalidades nas estruturas somáticas e viscerais da região cervical podem ser sede de dor referida ao crânio e à face⁶ (Figura 2). A estimulação do componente sensitivo de C1 acarreta dor orbitofrontal e no vértex. A irritação de C2 e a estimulação dos nervos occipitais geram dor na porção posterior do segmento cefálico. A dor unilateral ipsilateral da cabeça e do braço sem desvio ao repouso indica uma doença orgânica. A redução do grau de movimento no pescoço é típica, mas não específica síndrome de cefaléia cervicogênica.

Quadro clínico e critérios diagnósticos

Essa controversa síndrome de cefaléia cervicogênica foi hipotetizada em 1983⁴, e os critérios diagnósticos foram estabelecidos em 1990 e revisados em 1998^{7,8}. Os critérios diagnósticos da síndrome de cefaléia cervicogênica são apresentados a seguir:

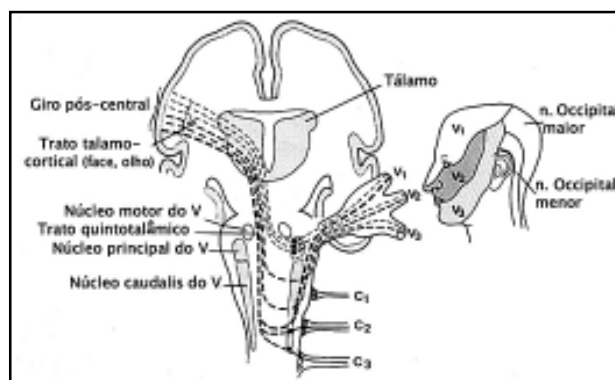


Figura 2 A aferência comum das raízes cervicais e do nervo trigêmeo. Compressão de raízes cervicais pode provocar dor no território do nervo trigêmeo (adaptação da figura de Jansen J et al.⁶, pág. 14).

Sinais e sintomas maiores

- I- Sinais e sintomas de envolvimento cervical:
 - a) precipitação da dor cervical semelhante à espontânea por:
 - 1. movimento do pescoço ou sustentação desajeitada da cabeça;
 - 2. pressão externa da região cervical posterior e superior ipsilateral ou da região occipital;
 - b) redução da movimentação cervical habitual;
 - c) dor na mão, ombro e pescoço ipsilateral, de natureza vaga e não-radicular, ou ocasionalmente dor no braço de natureza radicular.
- II- Alívio completo ou quase completo (> 90%) da dor após o bloqueio anestésico do nervo grande occipital e/ou da raiz C2 no lado sintomático.
- III- Unilateralidade da dor sem mudança de lado, podendo ocorrer o quadro em qualquer um dos lados.
- IV- Características da dor:
 - a) moderada, não-excruciante, geralmente de natureza não-pulsátil, começando no pescoço e espalhando-se para as áreas oculofrontotemporal, onde, em geral, é máxima;
 - b) duração variável (horas) ou dor contínua flutuante;
- V- Outras características de alguma importância:
 - a) melhora eventual com tratamento preventivo com indometacina;
 - b) melhora eventual da crise com uso de ergotamina ou de sumatriptano;
 - c) preponderância no sexo feminino;
 - d) história de trauma craniano ou cervical (*whiplash*).
- VI- Características de pouca importância:
 - a) náusea;
 - b) fonofobia e fotofobia;

- c) vertigens;
- d) alteração visual ipsilateral;
- e) dificuldades de deglutição;
- f) edema e hiperemia na área periocular ipsilateral.

Tratamento

Os pacientes com síndrome de cefaléia cervicogênica trazem um desafio, tanto para o estabelecimento de um diagnóstico preciso como para orientar os possíveis tratamentos. Muitas vezes há dificuldade em diferenciá-la da enxaqueca sem aura e da cefaléia tipo tensão, as quais são tratadas com esquemas que não beneficiam a cefaléia cervicogênica.

Uma vez preenchidos os critérios do diagnóstico, diversos tratamentos para a síndrome de cefaléia cervicogênica têm sido propostos, com predomínio de intervenções invasivas, tais como estimulação transcutânea, anestesia local repetida, descompressão, secção e/ou avulsão do nervo grande occipital e do nervo occipital menor, bem como de raízes e gânglios cervicais, estabilização e/ou fusões vertebrais, radiofrequência de discos intervertebrais e de nervos cervicais e estimulação epidural. Esses tratamentos invasivos tentam diminuir a aferência periférica dos impulsos dolorosos. A aplicação de toxina botulínica pode trazer alívio ao paciente por tempo limitado, porém pode agravar os distúrbios posturais (experiência do autor, em um caso tratado).

Como propostas não-invasivas têm-se a fisioterapia e o uso de antiinflamatórios não-hormonais (AINH)⁹.

A fisioterapia pode melhorar os hábitos posturais, amplificar e adequar os movimentos. Quanto à dor, se houver benefício, em geral é pequeno e por tempo limitado⁹.

O paracetamol pode trazer alívio temporário para a dor leve⁹.

Os AINH podem beneficiar alguns pacientes, em geral, particularmente a indometacina em doses elevadas (de 100 mg/dia a 200 mg/dia)¹⁰. Quando ocorre intolerância gástrica por essas drogas, os inibidores da COX-2, como o rofecoxib, podem ser usados.

Os aspectos psicológicos, em sua avaliação fenomenológica, podem evidenciar distúrbios de ansiedade e depressão, que, sendo abordados e orientados, trazem benefício¹¹.

Ainda faltam investigações mais precisas que permitam verificar os aspectos centrais dessa síndrome, principalmente o neuroquímico, o que levaria a novas propostas de tratamento clínico.

SUMMARY

Cervicogenic headache

The term cervicogenic headache was introduced by Sjaastad and coworkers in 1983. Although a controversial syndrome, diagnostic criteria and refinements of these criteria were published in 1990 and 1998. Herein we present a brief overview of this syndrome and its anatomic, pathophysiologic and treatment aspects.

Keywords

Cervical spine, headache, diagnostic nerve block.

Referências

1. Mongini F. Headache and facial pain. Stuttgart, Thieme, 1999, pp. 51-62.
2. Rocabado M. Biomechanical relationship of the cranial, cervical, and hyoid regions. *Cranio*, 1:61-6, 1983.
3. Bansevicius D, Pareja JA. The skin roll test: a diagnostic test for cervicogenic headache. *Funct Neurol*, 13 (2):125-33, 1998.
4. Sjaastad O, Saunte C, Hovdal H, Breivik H, Gronbaek E. Cervicogenic headache: an hypothesis. *Cephalgia*, 3:249-56, 1983.
5. IHS. International Headache Society. Headache Classification Committee. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia*, 8:suppl. 7:1-96, 1988.
6. Jansen J, Markakis E, Rama B, Hildebrandt J. Hemicranial attacks on permanent hemicrania – a sequela of upper cervical root compression. *Cephalgia*, 9:123-30, 1989.
7. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache*, 30:725-6, 1990.
8. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The cervicogenic headache international study group. *Headache*, 38:442-5, 1998.
9. Sjaastad O, Fredriksen TA, Stolt-Nielsen A, Salvesen R, Pareja JA, Poughias L, Kruszewski P, Inan L. Cervicogenic headache: a clinical review with special emphasis on therapy. *Funct Neurol*, 12:305-17, 1997.
10. De Souza Carvalho D, Carramate JFP, Teixeira DS, Araujo MG, Zukerman E. Síndrome de cefaléia cervicogênica responsiva a indometacina. *Migrâneas e Cefaléias*, 2:111, 1999.
11. Missiano ECM, de Sousa Carvalho D. Avaliação psicológica da síndrome de cefaléia cervicogênica. XIV Congresso da Sociedade Brasileira de Cefaléia, 1-3 de junho, 2000, São Paulo (Tema livre apresentado).

Endereço para correspondência:

Deusvenir de Souza Carvalho
Rua Pedro de Toledo, 980, conjunto 33
CEP 04039-002 – São Paulo, SP
Fone/Fax: (0xx11) 5574-6843
E-mail: deusveni@provida.org.br

Doenças Mitocondriais

Ibrahim E. Nasseh¹

Célia H. Tengan²

Beatriz H. Kiyomoto²

Alberto Alain Gabbai³

RESUMO

As doenças mitocondriais são um capítulo relativamente recente no estudo das doenças humanas e seu entendimento fisiopatológico necessita de uma abordagem genética de cada paciente. O correto funcionamento das mitocôndrias depende da interação de dois genomas, o nuclear e o mitocondrial. Nesta revisão oferecemos uma introdução sobre genética mitocondrial, a atual classificação das doenças mitocondriais, discorrendo brevemente sobre as apresentações clínicas.

Unitermos: Mitocôndria, citocromo-c oxidase, DNA mitocondrial, doenças mitocondriais.

Introdução

A primeira doença mitocondrial foi descrita por Ernester *et al.*¹, em 1959, sobre um paciente eutiroideano que apresentava longo histórico de sintomas relacionados a um estado de permanente hipermetabolismo com alterações morfológicas e bioquímicas da mitocôndria (doença de Luft). Somente na década de 1970 é que outras doenças mitocondriais começaram a ser descritas, principalmente seus aspectos bioquímicos. O termo “encefalomiopatia mitocondrial” foi introduzido em 1977 por Shapira *et al.*². Apesar de o conhecimento de que a mitocôndria possui seu próprio DNA (DNAm) ser antigo³ (1963), a caracterização completa da seqüência nucleotídica do DNAm humano só foi desvendada em 1981 por Anderson *et al.*⁴. Essa descoberta tornou possível fazer a ligação entre as alterações bioquímicas, estruturais e histopatológicas das doenças, até então descritas, com várias mutações do DNAm. As primeiras descrições de mutações no DNAm deram-se

em 1988, com os trabalhos de Holt *et al.*⁵ e Wallace *et al.*⁶. Até 1992, apenas 5 mutações haviam sido descritas. Em 9 anos de pesquisa, a partir de então mais de 100 mutações de ponto diferentes foram publicadas (128 mutações descritas até abril de 2001)⁷ e muito mais ainda se espera descobrir com o seqüenciamento do genoma nuclear humano, pois o correto funcionamento e a estrutura da mitocôndria dependem da perfeita integridade e interação dos dois genomas (mitocondrial e nuclear).

As mitocôndrias são organelas intracitoplasmáticas envoltas por duas membranas e estão presentes na quase totalidade das células eucariontes. A principal função atribuída à mitocôndria é a de prover energia à célula. Estima-se que mais de 90% do ATP necessário aos diversos propósitos biológicos seja produzido por essa organela. Além disso, estão também envolvidas com a biossíntese de pirimidinas e do grupo heme da hemoglobina (por meio de enzimas específicas), bem como com o metabolismo de colesterol e

¹ Pós-graduando da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Doutora em Medicina da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

³ Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

neurotransmissores. Têm ainda funções na produção de radicais livres para propósitos específicos na célula (sinalização celular e processo inflamatório) e na detoxicação desses mesmos radicais em outras situações.

A produção de energia ocorre devido a um processo chamado de fosforilação oxidativa, que se baseia no transporte e na utilização de determinados substratos por vários complexos enzimáticos. Os dois principais substratos oxidados para o fornecimento de energia são o piruvato (produto da glicólise) e os ácidos graxos livres. Os sistemas enzimáticos que os oxidam são: complexo enzimático piruvato desidrogenase e beta-oxidativo respectivamente, sendo o último ainda dependente de várias etapas intermediárias em que a carnitina é necessária. A oxidação desses produtos fornece acetil-CoA para o ciclo de Krebs, provendo elétrons livres de alta energia que são carreados à cadeia respiratória. Os elétrons passam, então, por esta cadeia ordenada de moléculas e proteínas até seu aceptor final, o oxigênio. Nesse processo, os elétrons vão “perdendo” progressivamente energia, que por sua vez é “captada” e armazenada na forma de ATP. Quatro complexos enzimáticos são conjuntamente chamados de cadeia respiratória: Complexo I (NADH-coenzima Q oxirredutase), Complexo II (succinato-ubiquinona oxirredutase), Complexo III (ubiquinona-citocromo-c oxirredutase), Complexo IV (citocromo-c oxidase-COX), dois transportadores de elétrons móveis, a coenzima Q10 (ubiquinona) e o citocromo-c. Um quinto complexo enzimático completa, então, a fosforilação oxidativa: o Complexo V (ATP sintetase).

As doenças mitocondriais são doenças por deficiência mitocondrial primária. Já foram descritas várias alterações bioquímicas causadoras dessas doenças⁸. As doenças mitocondriais mais estudadas e mais comuns, em seu conjunto clínico, são as que afetam a cadeia respiratória, sendo estas o foco desta revisão.

O conhecimento das características do genoma mitocondrial e sua genética são importantes para a compreensão da apresentação clínica e das variações dessas doenças. O DNAm_t é uma molécula circular de 16569pb e codifica 13 subunidades protéicas da cadeia respiratória, 22 tRNAs e dois genes para RNA ribossômicos⁴. O DNAm_t é responsável por somente 15% da síntese de proteínas da cadeia respiratória, o restante é feito pelo DNA nuclear (DNAn). O único complexo respiratório que apresenta todas as subunidades codificadas pelo DNAn é o complexo II, succinato desidrogenase. Ao contrário do DNAn, o DNAm_t é transmitido exclusivamente pela linhagem

materna; assim, a herança materna é altamente sugestiva de um defeito no DNAm_t. Cada mitocôndria pode conter de 5 a 10 genomas mitocondriais, e cada célula, dezenas a centenas de moléculas, dependendo do tecido. Assim, quando existe uma mutação no DNAm_t, a célula pode apresentar 100% de DNAm_t mutado ou 100% de DNAm_t normal, condição denominada de homoplasmia; ou pode apresentar uma mistura dos dois tipos de DNAm_t, mutado e normal, condição denominada de heteroplasmia. A transmissão do DNAm_t mutado ocorre durante a divisão das mitocôndrias, e a proporção de mutante passado para cada célula filha é aleatória (segregação mitótica). O que determina se a célula ou o tecido serão afetados são a proporção de mutante e o limiar de cada célula ou tecido. Assim, geralmente são necessários altos níveis de DNAm_t mutado para que a célula apresente uma deficiência na sua função. Entretanto, os níveis necessários para que a célula se torne deficiente (limiar) dependem do tipo de tecido e do tipo de mutação. Os tecidos que apresentam grande requerimento energético, como o cérebro e os músculos esquelético e cardíaco, apresentam um limiar mais baixo quando comparados com aqueles com menor requerimento energético, como células hematopoiéticas.

São necessários cerca de 3.000 genes para fazer uma mitocôndria. Desses, somente 37 são codificados pelo DNAm_t; o restante (a maioria) é codificado pelo núcleo, sintetizado no citoplasma e posteriormente transportado para dentro da mitocôndria. O DNAn é responsável pela síntese de proteínas que terão funções diversas na mitocôndria, desde a participação na estrutura da mitocôndria até o controle da replicação e da transcrição do DNAm_t. Assim, o funcionamento perfeito da mitocôndria depende da interação adequada dos dois genomas. As doenças mitocondriais são o resultado de mutações herdadas ou espontâneas do DNAm_t ou DNAn, levando à função anormal de proteínas ou moléculas de RNA que normalmente se localizam na mitocôndria.

Classificação genética das doenças mitocondriais

As doenças mitocondriais podem ser classificadas geneticamente quando forem:

1. de aparecimento esporádico (por rearranjos do DNAm_t-duplicações ou deleções);
2. por herança materna (tipicamente por mutações de ponto no DNAm_t);
3. por herança mendeliana (tipicamente por defeitos do DNA nuclear).

Aparecimento esporádico (DNAmT)

As mutações esporádicas causadoras de encefalomiopatia mitocondrial descritas até o momento acometem apenas o DNAmT e não são vistas no DNA nuclear. Os exemplos típicos são a síndrome de Kearns-Sayre (SKS), a oftalmoplegia externa crônica progressiva (OECP) e a síndrome de Pearson.

Oftalmoplegia, ptose e miopatia com fibras rajadas de vermelho (*ragged-red fiber RRF*) representam a tríade clínica que é altamente sugestiva de mutações do DNA mitocondrial (DNAmT). Pacientes com essas manifestações podem ser classificados em três grupos, de acordo com a época do início dos sintomas e a gravidade de suas manifestações clínicas. A variante mais grave é a síndrome de Kearns-Sayre (SKS), que é caracterizada por início antes dos 20 anos de idade, oftalmoplegia e retinite pigmentosa, acrescentando-se um dos seguintes comprometimentos: ataxia, hiperproteinorraquia ou bloqueio completo cardíaco. Outros sintomas incluem: *diabetes mellitus* (DM), surdez e sinais de neurodegeneração. Alguns indivíduos apresentaram na infância uma variante atípica designada como síndrome de Pearson caracterizada por anemia sideroblástica, leucopenia, trombocitopenia e insuficiência pancreática exócrina, sendo a gravidade desses sintomas muito variável, podendo inclusive levar à morte. Os pacientes com a síndrome de Pearson, quando sobrevivem, desenvolvem, posteriormente, a síndrome de Kearns-Sayre.

Uma variante intermediária é a OECP, que se manifesta principalmente com oftalmoplegia, ptose e discreta fraqueza muscular apendicular, geralmente iniciando no adulto jovem, e é lentamente progressiva. A causa mais comum da SKS, da OECP e da síndrome de Pearson é um rearranjo no DNAmT e consiste em deleção ou duplicação do DNAmT (as duplicações e as deleções podem ser encontradas concomitantemente no mesmo paciente). A deleção do DNAmT consiste na perda de uma parte da molécula, frequentemente afetando o gene de um tRNA e um gene contíguo que codifica uma subunidade de proteínas da cadeia respiratória. Aproximadamente, 80% dos pacientes com SKS e 70% dos pacientes com OECP albergam rearranjos do DNAmT. Esses rearranjos parecem estar associados a uma mutação espontânea que ocorre depois da fertilização do óocito, não tendo sido identificada nenhuma herança materna. Embora os rearranjos do DNAmT sejam as causas mais frequentes dessas síndromes, mutações de ponto já foram identificadas também como possíveis causadoras dessa síndrome.

Herança materna

É neste grupo que se incluem as síndromes clínicas clássicas das doenças mitocondriais caracterizadas por uma mutação de ponto localizada em diversos sítios do DNAmT. Até o momento já foram descritas 128 mutações, e as mais frequentes são a A3243G, a A8344G e a T8996G. É o grupo de doenças mitocondriais mais ostensivamente estudado. Incluem-se nesse as seguintes síndromes clínicas:

1. epilepsia mioclônica e miopatia com RRF (*myoclonic epilepsy and ragged-red fiber, MERRF*);
2. encefalomiopatias mitocondriais, acidose láctica e episódios similares a acidentes vasculares cerebrais (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS*);
3. doença de Leigh e neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa – NARP;
4. Neuropatia óptica hereditária de Leber (*Leber's hereditary optic neuropathy, LHON*).

Epilepsia mioclônica e miopatia com RRF (myoclonic epilepsy and ragged-red fiber, MERRF⁹)

A síndrome MERRF pode se iniciar em qualquer idade. As manifestações clínicas que são mais comumente associadas ao diagnóstico de MERRF são a epilepsia (com crises mioclônicas generalizadas ou focais), a ataxia cerebelar e a miopatia. Seu curso é progressivo e a biópsia muscular mostra RRF. Outras manifestações incluem: demência, atrofia óptica, degeneração dos tratos corticoespinhais, neuropatia periférica, surdez, disfunção tubular proximal, cardiomiopatia, acidose láctica e hiperalaninemia. As mioclonias ocorrem em repouso e aumentam de frequência e amplitude com os movimentos, podendo ser associadas a descargas epileptiformes de grande amplitude na região occipital, que pioram com a fotoestimulação. Potenciais evocados somatossensitivos corticais gigantes também podem ser vistos nessa patologia. Oitenta a 90% dos casos de MERRF são decorrentes da mutação de ponto A8344G no DNAmT, o qual codifica o tRNA^{Lys}. Uma pequena porcentagem dos casos de MERRF alberga a mutação T8356C do DNAmT.

Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios similares a acidentes vasculares cerebrais (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS⁹)

As manifestações dessa doença podem aparecer em qualquer idade, mas ocorrem, principalmente, antes dos 45 anos, sendo um diagnóstico diferencial

de acidente vascular cerebral (AVC) em jovens. Esses pacientes apresentam-se com AVCs que geralmente não respeitam território vascular, acometendo tanto pequenas como grandes artérias, e estão associados por vezes a convulsões e/ou enxaqueca. O diagnóstico dessa doença, às vezes, pode ser difícil, uma vez que sintomas de envolvimento multissistêmico presentes nas doenças mitocondriais, como miopatia, ataxia, cardiomiopatia, *diabetes mellitus*, retinite pigmentosa, defeitos no túbulo renal proximal, acidose láctica e hiperalaninemia, podem estar ausentes. A ataxia cerebelar é frequentemente observada em pacientes com MELAS e pode preceder em muitos anos o aparecimento de episódios de AVC. Assim, um estudo genético é essencial para o diagnóstico.

Uma mutação no gene para o RNA transportador da leucina (tRNA^{Leu}^{UUR}), levando à troca de A por G na posição do nucleotídeo 3243 do DNAm (A3243G), é responsável por cerca de 80% dos casos de MELAS. A mutação na posição 8356 no RNA transportador da lisina (tRNA^{Lys}) foi associada tanto com MERRF quanto com MELAS. Uma característica importante da mutação A3243G, bem como de alguns rearranjos do DNAm, é que elas podem estar associadas à presença de *diabetes mellitus*. Essa mutação também foi vista como causa de SKS e de OECP.

Doença de Leigh e neuropatia, ataxia, retinite pigmentosa – NARP⁹

Podemos suspeitar de doença de Leigh ou encefalopatia necrotizante subaguda quando houver uma associação de anormalidades de nervos cranianos, disfunção respiratória e ataxia associada a imagens de ressonância magnética mostrando sinais hiperintensos em T2 que acometem simetricamente gânglios da base, cerebelo ou tronco cerebral. É uma doença de herança materna e pode estar associada também a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, crises convulsivas, ataxia, sinais piramidais, cardiopatia hipertrófica, níveis elevados de lactato de alanina no sangue e/ou urina e retinite pigmentosa. O início das manifestações geralmente ocorre na infância. Duas mutações do DNA mitocondrial são as mais importantes causas dessa doença, a T8993G ou a T8993 no gene da ATPase 6. A mutação T8993G é a mais frequente e faz substituir o aminoácido leucina por arginina na cadeia polipeptídica da ATPase 6, gerando uma disfunção na síntese de ATP. Essa mutação só causa sintomas quando o tecido afetado apresenta mais do que 60% a 70% de DNAm mutado. A atrofia cerebelar isolada ou a retinopatia pigmentosa muitas vezes podem ser as únicas manifestações clínicas. NARP pode ser

considerada uma variante da síndrome de Leigh e é uma doença multissistêmica do adulto jovem que apresenta, em várias combinações, neuropatia sensitiva, ataxia, crises convulsivas, demência e retinite pigmentosa. A biópsia muscular não apresenta RRF. O defeito molecular principal é uma mutação de ponto (T8993G). Uma observação importante é que a mutação T8993G, quando encontrada em altas porcentagens nos tecidos, apresenta-se fenotipicamente como a doença de Leigh, enquanto na NARP a porcentagem dessa mutação encontrada nos tecidos é mais baixa.

Neuropatia óptica hereditária de Leber (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON⁹)

A LHON apresenta-se com um quadro de perda da acuidade visual central, indolor e de instalação aguda ou subaguda, ocorrendo usualmente dos 12 aos 30 anos de idade. As alterações típicas dessa síndrome, na fase aguda, incluem telangiectasias ao redor da papila óptica e edema das fibras nervosas ao redor do disco óptico ao exame oftalmológico. Entretanto, desde o advento dos testes genéticos ficou claro que essas alterações retinianas não estão presentes em todos os casos. Embora mais de 12 mutações do DNAm estejam associadas a LHON, somente três são consideradas capazes de causar os sintomas, mesmo na ausência de mutações adicionais sinérgicas, e respondem por aproximadamente 80% dos casos de LHON. Embora a apresentação clínica desses pacientes seja similar, a probabilidade de alguns pacientes virem a melhorar parcialmente se mostra diferente em cada uma dessas mutações. A mutação mais comum da LHON é a A11778G, que modifica um gene de uma das subunidades protéicas do Complexo I da cadeia respiratória (ND4). Essa mutação causa troca do aminoácido arginina por histidina na posição 340 da cadeia polipeptídica codificada por esse gene. Uma vez que a cegueira ocorra, a recuperação da visão é incomum, pois ocorre em apenas em 5% a 8% dos casos. Uma característica importante nesses pacientes é que 50% a 80% dos homens tornam-se cegos, enquanto apenas 8% a 32% das mulheres cursam com tal perda. A segunda mutação mais comum é a G3460A, que promove uma troca do aminoácido alanina por treonina na posição 52 da cadeia polipeptídica codificada pelo gene ND1. Nesse caso, também os homens são mais afetados, mas 22% dos pacientes podem recuperar a visão. A terceira mutação mais frequente é a T14484C, que promove a mudança do aminoácido metionina na proteína codificada pelo gene ND6. Essa mutação é considerada a mais benigna e cerca de 40% dos pacientes recuperam parcialmente a visão.

Herança mendeliana (DNA nuclear)

As doenças mitocondriais de herança mendeliana consistem em um capítulo relativamente recente da genética mitocondrial. Podem ser categorizadas como:

- a) defeitos em genes codificadores de proteínas estruturais da mitocôndria (não discutidos nessa revisão);
- b) defeitos diretos em genes codificadores de enzimas da cadeia respiratória;
- c) defeitos em genes codificadores necessários para a montagem ou a importação de proteínas mitocondriais;
- d) defeitos na sinalização intergenômica.

Até o momento, os defeitos do DNA nuclear classificados nos itens b e c afetam sempre direta ou indiretamente enzimas do complexo protéico do sistema de fosforilação oxidativa da mitocôndria. Embora todos os componentes da cadeia respiratória tenham subunidades codificadas pelo DNA nuclear, apenas mutações patogênicas dos Complexos I, II e IV foram identificadas. Nenhuma evidência em mutações nos Complexos III e V foi encontrada.

Complexo I

É o maior complexo enzimático da cadeia respiratória e compreende pelo menos 42 subunidades diferentes, das quais apenas 7 são codificadas pelo DNAm. Talvez por isso uma deficiência isolada do Complexo I apareça como uma das causas mais frequentes de encefalopatia mitocondrial¹⁰.

Pacientes com deficiências no Complexo I usualmente apresentam a doença de Leigh como principal manifestação clínica com 40% a 50% dos casos, tendo uma miocardiopatia associada¹¹. Uma acidose láctica neonatal é também muito comum. Frequentemente, os sintomas aparecem já ao nascimento ou na primeira infância. Uma característica importante nas deficiências desse complexo, derivadas de mutações no DNA nuclear, é que raramente existe um envolvimento cardíaco. Apenas um caso foi descrito com evidência de uma cardiopatia hipertrófica¹², sem RRFs na biópsia muscular. Apesar de a deficiência do Complexo I ser relativamente frequente, mutações patogênicas foram encontradas em apenas 4 das 35 subunidades codificadas pelo DNA nuclear.

Outros genes envolvidos com deficiências funcionais do Complexo I são:

- 1) mutações de ponto no gene da flavoproteína NDUFV1¹³, que causa uma leucodistrofia fatal com epilepsia mioclônica;

- 2) mutação de ponto nos genes de proteínas hidrofóbicas NDUF57¹⁴ e NDUF58¹², causando doença de Leigh;
- 3) uma duplicação de 5 pares de base no gene de uma proteína ligada ao complexo enxofre-ferro NDUF54¹⁵, causando doença de Leigh.

Complexo II

Mutações de genes nucleares do Complexo II manifestam-se clinicamente de maneira muito diversa, incluindo os seguintes fenótipos:

- 1) SKS¹⁶;
- 2) fraqueza muscular¹⁷;
- 3) cardiomiopatia hipertrófica¹⁸;
- 4) doença de Leigh¹⁹;
- 5) atrofia óptica com ataxia cerebelar²⁰;
- 6) paraganglioma hereditário²¹.

Até o momento, apenas três mutações patogênicas do Complexo II foram observadas. A primeira foi descrita no gene que codifica a subunidade FP ou succinato desidrogenase A²², convertendo um aminoácido arginina na posição 544 da cadeia protéica por triptofano. Uma segunda e uma terceira mutações foram encontradas em um mesmo gene modificando a cadeia polipeptídica na posição 1, convertendo metionina por leucina e, na posição 524²³, convertendo alanina por valina. Mutações no gene da succinato desidrogenase D (cromossomo 11) também foram identificadas em pacientes com paraganglioma hereditário, que é caracterizado pelo desenvolvimento de tumores vasculares benignos no pescoço e na cabeça, mais comumente na carótida. Essas foram as primeiras mutações em genes da cadeia respiratória que estabelecem uma relação causal direta com uma transformação neoplásica²¹.

Complexo IV

Apesar de deficiências isoladas no Complexo IV já terem sido descritas, nenhuma mutação nos genes nucleares das subunidades que o formam foi encontrada até o momento (apenas mutações patogênicas dos genes codificados pelo DNAm)²⁴. Entretanto, três mutações em genes nucleares que codificam proteínas não relacionadas diretamente a uma das subunidades deste Complexo, mas requeridas para a sua montagem e seu funcionamento, têm sido recentemente associadas a encefalomiopatias com deficiências da COX. Estas proteínas são a SURF1²⁵, a SCO2²⁶ e a COX-10²⁷.

A SURF1 é uma proteína importada pela mitocôndria, necessária para a montagem do Complexo

IV propriamente dito, mas de função desconhecida. Mutações na SURF1 têm sido confirmadas por muitos grupos e são associadas a doença de Leigh.

A SCO2 é necessária para a inserção de cobre nas subunidades 1 e 2 da COX. Mutações na SCO2 são associadas com cardiomiopatia hipertrófica e encefalomiopatia já notadas logo após o nascimento. Crianças afetadas apresentam dificuldades respiratórias, acidose metabólica e morrem no primeiro ano de vida. Estudos histoquímicos mostram que a deficiência de COX no músculo de pacientes com a mutação SCO2 é mais grave que com a mutação SURF1. Achados neuropatológicos em familiares com mutação no gene para SCO2 incluem, ainda, heterotopia, gliose, atrofia e proliferação de vasos capilares. Até o momento, foram descritos cinco tipos de mutações para o gene SCO2.

A COX-10 codifica uma proteína que é a precursora imediata do grupo prostético da subunidade COX-1. Pacientes homocigotos nessa mutação no exon 4 da COX-10 convertem asparagina em lisina na posição 204 da proteína. Os sintomas apresentados por esses pacientes incluem: hipotonia, ataxia, miopatia e convulsões. O estudo bioquímico mostra uma redução na atividade da COX no músculo, nos linfócitos e nos fibroblastos. A análise por Western Blot evidencia uma total ausência de COX-2 com moderada redução dos níveis de COX-3, 4c.

Complexo V

Até o momento, nenhuma mutação patogênica foi encontrada no DNA nuclear afetando o Complexo V, muito embora mutações codificadas pelos genes do DNAMt foram associadas em artigo de DiMauro e Andreu²⁸ com doenças humanas. Uma possível candidata em apresentar uma mutação no Complexo V dos genes do DNA nuclear é a doença de Luft, já descrita anteriormente.

Coenzima Q10 (CoQ10)

Apesar de não fazer parte de nenhum dos complexos da cadeia respiratória, é uma molécula móvel que participa no transporte de elétrons como seu receptor, provindos dos Complexos I e II e os transferindo para o Complexo III. Defeitos parciais (20% a 30%) da CoQ10 estão associados com a SKS e várias miopatias^{29,30,31,32,33}. A fraqueza muscular geralmente é pequena e episódios de mioglobulinúria podem ser induzidos com exercício, febre ou convulsões. Observa-se uma diminuição da atividade dos Complexos I e II ou I e III (todos os quais requerem a CoQ10) na análise bioquímica. A biópsia muscular mostra RRFs e inclusões lipídicas. Nenhuma mutação para tal

defeito foi descrita. Entretanto, a identificação desses pacientes é de extrema importância, uma vez que a administração da CoQ10 provê a melhora acentuada dos sintomas e do prognóstico no paciente.

Defeitos na comunicação intergenômica

Basicamente dois defeitos na sinalização intergenômica (comunicação entre o núcleo e a mitocôndria) foram descritos: a) deleções múltiplas (presença de deleções de diversos tamanhos em um mesmo tecido); b) depleção do DNAMt (diminuição na quantidade de DNAMt sem qualquer alteração na sua seqüência).

Deleções múltiplas do DNAMt

A forma mais freqüente de deleções múltiplas é a oftalmoplegia externa progressiva de herança autossômica dominante (OEP-AD). Manifesta-se principalmente com oftalmoplegia externa e ptose, de início na idade adulta. Outras manifestações clínicas incluem: disfagia, disfonia, fraqueza na musculatura apendicular e facial, catarata, intolerância ao exercício, cardiomiopatia, hipogonadismo, neuropatia periférica, ataxia, tremor, rabdomiólise e acidose láctica. Apresentam RRF e fibras COX-negativas à biópsia muscular. Recentemente, descobriu-se que mutações no gene para ANT1 (*adenina nucleotide translocator*) podem levar a quadro de OEP-AD³⁴. ANT é uma translocadora do nucleotídeo adenina. As translocases são importantes para a passagem de metabólitos através da membrana mitocondrial interna. Três cromossomos têm sido identificados na OEP-AD: 10q24, 3q14.1-21.2 e 4q34-35.

Deleções múltiplas também podem ser encontradas sob herança autossômica recessiva, mas em síndromes com comprometimento mais multissistêmico como a oftalmoplegia-cardiomiopatia autossômica recessiva (ARCO), ataxia sensitiva, neuropatia, disartria e oftalmoplegia (SANDO) e encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE). Apesar da heterogeneidade dessas doenças, os músculos extraoculares são consistentemente afetados. Em 1997, mutações no gene para timidina fosforilase foram identificadas como alterações responsáveis por MNGIE³⁵. Até o momento, foram identificadas 16 mutações. Normalmente, a timidina fosforilase contribui para manter o nível sérico da timidina. Mutações nesse gene levam à perda dessa função em leucócitos periféricos e acredita-se que o desbalanço no *pool* de deoxinucleotídeos acarretaria a depleção e as deleções múltiplas. O diagnóstico de MNGIE é feito pelo achado de seis características: a) oftalmoplegia externa progressiva; b) dismotilidade gastrointestinal severa; c) caquexia; d) neuropatia periférica, e) leucoencefalopatia

difusa; f) evidência de disfunção mitocondrial (histológica, bioquímica ou genética). Inicia-se por volta dos 18 anos de idade e as manifestações gastrointestinais são as características predominantes e frequentemente debilitantes. A biópsia muscular revela alterações neurogênicas, RRF e fibras COX-negativas. Outra doença autossômica recessiva ligada ao cromossomo 4p16, que em uma pequena porcentagem dos casos exibe múltiplas deleções do DNAm, é a síndrome de Wolfram, caracterizada por *diabetes insipidus*, *diabetes mellitus*, atrofia óptica e surdez.

Depleção do DNAm

O quadro de depleção do DNAm pode ser herdado ou aparecer secundariamente, como pelo uso de AZT, ddC ou ddI. A forma herdada é transmitida sob herança autossômica recessiva e manifesta-se por fraqueza, hipotonia e atraso no desenvolvimento. A apresentação clínica é heterogênea, muitas crianças apresentam somente miopatia, outras, somente hepatopatia e algumas, envolvimento multissistêmico (coração, cérebro e rim). A evolução é grave e quase sempre

fatal³⁶. A depleção do DNAm pode ser causada por problemas na replicação do DNAm, provocando diminuição na quantidade do DNAm na célula e, conseqüentemente, levando à disfunção mitocondrial por déficit na síntese de proteínas mitocondriais. Até o momento, não foi descoberto o gene envolvido para a forma herdada de depleção. A síndrome de MNGIE pode aparecer também com o fenótipo de uma depleção do DNAm, além das deleções múltiplas. O tratamento com AZT ou análogos pode produzir uma miopatia com proliferação mitocondrial, mas é reversível com a retirada da droga. O AZT bloqueia a replicação do DNAm pela ação na DNA polimerase gama.

Outros aspectos

A apresentação clínica das doenças mitocondriais é muito diversa e pode se manifestar simplesmente como uma intolerância ao exercício e até como doenças multissistêmicas acometendo o sistema nervoso central e periférico e os sistemas endócrino, hematopoiético, gastrointestinal, óptico, etc. (Tabela

Tabela 1 Principais manifestações clínicas das doenças mitocondriais

Tecidos	Sinais/sintomas
Sistema nervoso central	Convulsões Ataxia Mioclonia Retardo psicomotor Regressão psicomotora Hemiparesia/hemianopsia Síndrome enxaquecosa Distonia Perda auditiva neurosensorial
Nervos periféricos	Neuropatia periférica
Muscular	Fraqueza/intolerância ao exercício Oftalmoplegia Ptose
Oftalmológico	Retinopatia pigmentar Atrofia óptica Catarata
Hematopoiético	Anemia sideroblástica
Endócrino	<i>Diabetes mellitus</i> Baixa estatura Hipoparatiroidismo
Cardíaco	Bloqueio de condução Cardiomiopatia
Gastrointestinal	Disfunção pancreática exócrina Pseudo-obstrução intestinal
Renal	Síndrome de Fanconi
Laboratorial	Acidose láctica Biópsia muscular com <i>ragged red fibres</i> (RRF)

1)²⁹. De uma maneira genérica, o diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente com uma doença multissistêmica que particularmente envolva tecidos com alta demanda de energia, como o cérebro, o coração e os músculos. Uma característica das doenças mitocondriais (embora não obrigatória) é evidenciar sinais de proliferação mitocondrial anormal (RRF), observamos a biópsia muscular. Essas fibras geralmente apresentam deficiência da citocromo-c oxidase (COX) – Complexo IV, demonstrada pela histoquímica. A análise imunohistoquímica dos tecidos afetados e a avaliação genético-molecular auxiliam e confirmam o diagnóstico, mas a pesquisa das mutações específicas deve ser direcionada pela apresentação clínica de cada paciente, devido ao grande número de mutações encontradas nessas doenças.

É interessante notar que deficiências na cadeia respiratória também foram vistas na doença de Parkinson³⁷, na doença de Huntington³⁸ e na doença de Alzheimer³⁹. A correlação entre esses achados e a importância de possíveis alterações primárias que possam ocorrer nos genes e nas proteínas da cadeia respiratória, para a fisiopatologia dessas doenças, ainda necessitam de novos esclarecimentos.

Outro ponto importante que tem sido pesquisado é a relação entre a apoptose e a mitocôndria. A apoptose é de fundamental importância na embriogênese em processos neurodegenerativos em diversas funções fisiológicas. Inúmeras proteínas regulatórias da apoptose exercem sua ação pela indução de megaporos na membrana externa e interna da mitocôndria. O uso de drogas, como a ciclosporina, tem a capacidade de fechar esses megaporos e prevenir a apoptose⁴⁰. Essas recentes descobertas têm colocado a mitocôndria como uma via crítica para o desencadeamento da morte celular programada. O envelhecimento também é outro foco de pesquisa, porque tem se relacionado à mitocôndria, pois alterações bioquímicas e rearranjos do DNAm também são encontrados em tecidos de idosos⁴¹.

Conclusões

O entendimento do funcionamento da mitocôndria e suas peculiaridades genéticas aumentou consideravelmente, auxiliando a compreensão de inúmeras doenças aparentemente tão distintas, unificando-as sob um prisma genético e fisiopatológico comum. Apesar de, até o momento, não existir tratamento específico efetivo para as doenças mitocondriais (com exceção da deficiência CoQ10),

seu entendimento genotípico tem sido de fundamental importância para podermos avaliar o prognóstico (como no caso da LHON). O seqüenciamento do DNA humano, bem como o desenvolvimento de modelos experimentais para as doenças mitocondriais, permite prever que um grande avanço no entendimento da fisiopatologia dessas doenças ocorrerá nos próximos anos.

Além disso, a pesquisa das doenças mitocondriais parece extrapolar o estigma de ser uma pesquisa voltada ao entendimento de doenças raras, uma vez que a mitocôndria tem sido ligada ao processo de apoptose, neurodegeneração e envelhecimento. Isso tem atraído a atenção de pesquisadores de diferentes áreas na esperança de que a mitocôndria possa ser alvo de drogas que tenham a capacidade de alterar a sobrevivência das células, bem como de modificar o curso de doenças neurodegenerativas.

SUMMARY

Mitochondrial disorders

Mitochondrial disorders are a relatively recent chapter in the study of human diseases and understanding the physiopathological implications requires a genetic approach of each patient. The correct function of mitochondria depends on the interaction of 2 genomes, nuclear and mitochondrial. In this review we offer an introduction on mitochondrial genetics, current classification of mitochondrial diseases and brief description of clinical aspects.

Keywords

Mitochondria, cytochrome-c oxidase, mitochondrial DNA, mitochondrial disease.

Referências

1. Ernster L, Ikos D, Luft R. Enzymic activities of human skeletal muscle mitochondria: A tool in clinical metabolic research. *Nature*, 184:5, 1959.
2. Shapira Y, Harel S, Russell A. Mitochondrial encephalomyopathies: a group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Isr J Med Sci*, 13:161-4, 1977.
3. Nass MMK, Nass S. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics: I. Fixation and electron staining reactions. *J Cell Biol*, 19:593, 1963.
4. Anderson S, Bankier AT, Barrel BG, de Bruijin MH, Couson AR, Drovín J, Eperen IC, Nierlich EP, Roe BA, Sanger F, Shreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human, mitochondrial, genome. *Nature*, 290:457-65, 1981.

5. Holt IJ, Cooper JM, Morgan-Hughes JA, Harding AE. Deletions of muscle mitochondrial DNA. *Lancet*, 1:1462, 1988.
6. Wallace DC, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS, Elsas II LJ, Nikoskelainen EK. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*, 242:1427-30, 1988.
7. Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. *Neuromusc Disord*, 11:332-7, 2001.
8. Morgan-Hughes J A Mitochondrial disease. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology – Basic and Clinical* 2. ed. USA, Mc Graw Hill International 1994, (2) 1610-60.
9. Shoffner JM. Oxidative phosphorylation disease diagnosis. *Ann NY Acad Sci*, 893:42-60, 1999.
10. Robinson BH. Human complex I deficiency: clinical spectrum and involvement of oxygen free radicals in the pathogenicity of the defect. *Biochim Biophys Acta*, 1364:271-86, 1998.
11. Rahman S, Blok R, Dahl H-HM, Danks DM, Kirkby DM, Chow CW, Christodoulou J, Thorburn DR. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol*, 39:343-51, 1996.
12. Loeffen J, Smeitink J, Triepels R, Smeets R, Schuelke M, Sengers R, Trijbels F, Hamel B, Mullaart R, van den Heuvel L. The first nuclear-encoded complex I mutation in a patient with Leigh syndrome. *Am J Hum genet*, 63:1598-608, 1998.
13. Schuelke M, Smeitink J, Mariman E, Loeffen J, Plecko B, Trijbels F, Stockler-Ipsiroglu S, van den Heuvel L. Mutant NDUFV1 subunit of mitochondrial complex I causes leukodystrophy and myoclonic epilepsy. *Nat Genet*, 21:260-1, 1999.
14. Trielpels RH, van den Heuvel LP, Loeffen JLCM, Buskens CAF, Smeets RJP, Gozalbo MFR, Budde SMS, Mariman EC, Wijburg FA, Barth PG, Trijbels JMF, Smeitink JAM. Leigh syndrome associated with a mutation in the NDUFS7 (PSST) nuclear encoded subunit of complex I. *Ann Neurol*, 45:787-90, 1999.
15. Van den Heuvel L, Ruitenbeek W, Smeets R, Gelman-Rohan Z, Elpeleg O, Loeffen J, Trijbels F, Mariman E, de Bruijn D, Smeitink J. Demonstration of a new pathogenic mutation in human complex I deficiency: a 5-bp duplication in the nuclear gene encoding the 18-kD (AQDQ) subunit. *Am J Hum Genet*, 62:262-8, 1998.
16. Rivner MH, Shamsnia M, Swift TR, Trefz J, Roesel RA, Carter AL, Yanamura W, Hommes FA. Kearns-Sayre syndrome and complex II deficiency. *Neurology*, 39:693-6, 1989.
17. Haller RG, Henriksson KG, Jorfeld L, Hultman E, Wilbom R, Sahlin K, Areskog NH, Gunder M, Ayyad K, Blomqvist CG, Hall RE, Thuillier P, Kennaway NG, Lewis S. Deficiency of skeletal muscle succinate dehydrogenase and aconitase. Pathophysiology of exercise in a novel human muscle oxidative defect. *J Clin Invest*, 88:1197-206, 1991.
18. Rustin P, Leblouis J, Chretien D, Bourgeron T, Piechaud JF, Rotig A, Sidi D, Munnich A. The investigation of respiratory chain disorders using endocardial biopsies. *J Inherit Metab Dis*, 16:541-4, 1993.
19. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Pequignot E, Munnich A, Rotig A. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet*, 11:144-9, 1995.
20. Taylor RW, Birch-Machin MA, Schaefer J, Taylor L, Shakir R, Ackerell BAC, Cochran B, Bindoff LA, Jackson MJ, Griffiths P, Turnbull DM. Deficiency of complex II of the mitochondrial respiratory chain in late-onset optic atrophy and ataxia. *Ann Neurol*, 39:224-32, 1996.
21. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*, 287:848-51, 2000.
22. Burgeois M, Goutieres F, Chretien D, Rustin P, Munnich A, Aicardi J. Deficiency in complex II of the respiratory chain presenting as leukodystrophy in two sisters with Leigh syndrome. *Brain Dev*, 14:404-8, 1992.
23. Adams PL, Lightowler RN, Turnbull DM. Molecular analysis of cytochrome-c oxidase deficiency in Leigh's syndrome. *Ann Neurol*, 41:268-70, 1997.
24. Valnot I, Kassis J, Chretien D, DE Lonlay P, Parfait B, Munnich A, Kachaner J, Rustin P, Rotig A. A mitochondrial cytochrome-b mutation but no mutations of nuclear encoded subunits in ubiquinol cytochrome-c reductase (complex III) deficiency. *Hum Genet*, 104:460-6, 1999.
25. Tiranti V, Hoernagel K, Carozzo R, Galimberti C, Munaro M, Granatiero M, Zelante L, Gasparini P, Marzella R, Rocchi M, Bayona-Bafaluy MP, Enriquez JA, Uziel G, Bertini E, Dionisi-Vici C, Franco B, Meitinger T, Zeviani M. Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome-c oxidase deficiency. *Am J Hum Genet*, 63:1609-21, 1998.
26. Papadopoulou LC, Sue SM, Davidson MM, Tanji K, Nishino I, Sadlock Je, Krishna S, Walker W, Selby J, Glerum Dm, Van Coster R, Lyon G, Scalais E, Lebel R, Kaplan P, Shanske S, De Vivo DC, Bonilla E, Hirano M, Dimauro S, Schon EA. Fatal infantile cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nat Genet*, 23:333-7, 1999.
27. Valnot I, von Kleist-Retzon JC, Barrientos A, Corbatyuk M, Taanman JW, Mehaye B, Dustin P, Tzagoloff A, Munnich A, Rotig A. A mutation in the human heme A: Farnesyltransferase gene (COX-10) causes cytochrome-c oxidase deficiency. *Hum Mol Genet* 9:1245-9, 2000.
28. DiMauro S & Andreu AL. Mutations in mtDNA: are we scraping the bottom of the barrel? *Brain Pathol*, 10:431-41, 2000.
29. Fischer JC, Ruitenbeek W, Gabreels FJ, Janseen AJ, Renier WO, Sengers RCA, Stadhouders AM, ter Laak HJ, Trijbels JM, Veerkamp JH. A mitochondrial encephalomyopathy: the first case with an established defect at the level of coenzyme Q. *Eur J Pediatr*, 144:441-4, 1986.
30. Matsuoka T, Maeda H, Goto Y-I, Nonaka I. Muscle coenzyme Q10 in mitochondrial encephalomyopathies. *Neuromusc Disord*, 1:443-7, 1991.
31. Ogasahara S, Yorifuji S, Nishikawa Y, Takahashi MKW, Hazama T, Ankamura Y, Hashimoto S, Kono N, Tai S. Improvement of abnormal pyruvate metabolism and cardiac conduction defect with coenzyme Q10 in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology*, 35:372-7, 1985.
32. Ziers S, Jahns G, Jerusalem F. Coenzyme Q in serum and muscle of 5 patients with Kearns-Sayre syndrome and 12 patients with ophthalmoplegia plus. *J Neurol*, 236:97-101, 1989.
33. Boitier E, Degoul F, Desguerre I, Charpentier C, Francois D, Ponsot G, Diry M, Rustin P, Marsac C. A case of mitochondrial encephalopathy associated with a muscle coenzyme Q10 deficiency. *J Neurol Sci*, 156:41-6, 1998.
34. Kaukonen J, Juselius J, Tirani V, Kytälä A, Zeviani M, Comi G, Keränen S, Comi GP, Keränen S, Peltonen L,

- Suoraloinen A. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science*, 289:782-5, 2000.
35. Nishino I, Spinazola A, and Hirano M Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science*, 283:589-692, 1999.
36. Moraes C, Shanske S, Tritschler H, Aprille J, Andretta F, Bonilla E, Schon EA. mtDNA depletion with variable tissue expression: a novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet*, 48:492-501, 1991.
37. Schapira AHV. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration. *Curr Opin Neurol*, 9:260-4, 1996.
38. Gu M, Cooper JM, Gash M, Mann VM, Javoy-Agid F, Schapira AHV. Mitochondrial defect in Huntington's disease caudate nucleus. *Ann Neurol*, 39:385-9, 1996.
39. Bonilla E, Tanji K, Hirano M, Vu TH, DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial involvement in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 1410:171-82, 1999.
40. Susin SA, Zamzami N, Kroemer G. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more. *Biochim Biophys Acta*, 1366:151-65, 1998.
41. Tanaka M, Kovalenko SA, Gong J-S, Borgeld, H-JW, Katsumata K, Hayakawa M, Yoneda M, Ozawa T. Accumulation of deletions and point mutations in mitochondrial genome in degenerative diseases. *Ann NY Acad Sci*, 786: 102-11, 1996.

Endereço para correspondência:

Dra. Célia Harumi Tengan
Edifício Acadêmico Horácio Kneese de Mello
Unifesp – EPM
R. Pedro de Toledo, 781 – 7ª andar
CEP 04039-032 – São Paulo, SP

Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base para Nova Terapia?

Weyler Galvão Pôrto¹

RESUMO

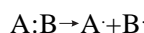
Radicais livres (RL) são toda e qualquer substância capaz de vida independente e que contém um ou mais elétrons não-emparelhados. RL são implicados como agentes causais e/ou conseqüência de atividades patológicas. Os seres humanos constantemente formam radicais livres e outras espécies reativas do oxigênio por meio de síntese deliberada e também por efeito colateral de reações químicas adversas. Eles são removidos por agentes de defesa antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos. Quando essas defesas são inadequadas, ocorre estresse oxidativo que pode danificar substratos orgânicos. Em menor proporção, o estresse oxidativo causa certas condições clínicas. No entanto, é mais comum que o estresse oxidativo seja uma conseqüência de patologias. Atualmente, acredita-se que determinadas patologias neurodegenerativas, em sua gênese, têm ligação direta com a atividade de radicais livres. Entre elas se encontram a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Huntington, a esclerose lateral amiotrófica, a esquizofrenia, a degeneração de gânglios da base, a atrofia sistêmica múltipla e a degeneração supranuclear progressiva. O entendimento adequado sobre os radicais livres é mister para a manipulação adequada destes como possível fonte de futuros medicamentos.

Unitermos: Radicais livres, neurodegeneração, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Down, esquizofrenia.

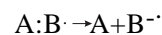
O que são?^{1,2,3}

Toda espécie capaz de existência independente e que contém um ou mais elétrons não-emparelhados é denominada radical livre. Exemplos: superóxido (O_2^-), radical hidroxila ($\cdot OH$) e óxido nítrico ($\cdot NO$). Podem-se citar, em adição, espécies reativas do oxigênio não-radicaís (sem elétrons emparelhados), oriundas do metabolismo do oxigênio, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), *singlet* oxigênio ($^1\Delta g$), ácido hipocloroso ($HOCl$) e ozônio (O_3). Outros radicais livres de menos interesse incluem radicais sulfúricos centrais e os radicais com carbono central.

Radicaís livres podem ser formados a partir da clivagem de uma ligação covalente entre dois átomos quando cada átomo recebe um elétron cada:

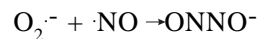


Ou por reações de transferência de elétrons:



Uma vez formado o radical, ele pode reagir com moléculas, radicais ou não-radicaís, em larga escala. Um radical pode doar ou remover um elétron, ou simplesmente adicionar-se a um não-radical, caracterizando uma reação em cadeia como a peroxidação de lipídeos ou lesão do DNA.

Um radical pode reagir com outro radical combinando seus elétrons desemparelhados e formar uma ligação covalente. Dois radicais podem, no entanto, desaparecer ou mesmo causar muito mais espécies danosas:



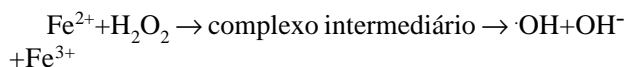
Sob condições fisiológicas, o peroxidonitrito decompõe-se rapidamente em um grande número de subs-

¹ Pós-graduando, nível doutorado, do Departamento de Psicobiologia de Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

tâncias tóxicas que incluem o íon nitrônio (NO_2^+), o dióxido de nitrogênio (NO_2) e o $\cdot\text{OH}$. *Per se*, o peroxinitrito é um importante mediador de ações oxidativas, oxidando diretamente uma grande variedade de substratos orgânicos, incluindo lipídeos, proteínas, grupos não-protéicos SH, ferro, enxofre e zinco. Na presença de metais catalisadores de reações oxidativas (Fe^{3+} , Cu^{2+}), o peroxinitrito pode formar produtos intermediários como íons ferro nitrônio símile, os quais agirão sobre resíduos de tirosina em proteínas. Essa ação sobre tirosina pode bloquear a transdução por atividade fosforilativa e também ativar proteínas antigênicas.

Metais de transição

O potencial de causar danos em substratos biológicos por ação de O_2^- ou H_2O_2 não é devido somente a suas ações diretas nesses substratos, mas a subsequentes formações de mais substâncias reativas $\cdot\text{OH}$. A formação de $\cdot\text{OH}$ é, no entanto, altamente dependente da ação de metais de transição. Metais de transição têm fraca ligação atômica e podem influenciar mudanças no estado de oxidação dos substratos. Vários metais de transição podem reagir diretamente com H_2O_2 para formar $\cdot\text{OH}$. A quebra de H_2O_2 por ação de íon ferroso é conhecida como reação de Fenton:



Fe^{3+} pode também reagir mais com H_2O_2 , embora com velocidade de reação muito reduzida. Agentes redutores como glutatone e ascorbato ou superóxido podem, no entanto, estimular reação de Fenton. A reação de H_2O_2 com cobre é também conhecida e é fonte produtora de radicais livres mais poderosa do que o próprio ferro.

Fontes de radicais livres

Quatro fontes parecem ser responsáveis pela produção da grande maioria dos radicais livres conhecidos:

- 1) *elétrons oriundos da cadeia respiratória mitocondrial* envolvendo complexo coenzima NADH Q redutase e outras formas reduzidas de coenzima Q. Cerca de 10^{12} moléculas de O_2 são processadas por cada célula de rato diariamente, e a reação de moléculas de oxigênio parcialmente reduzidas é, aproximadamente, de 2%, culminando com a produção de $2 \times 10^{11} \text{O}_2$ e H_2O_2 por célula por dia.

- 2) *escape de elétrons oriundos do citocromo P-450 e citocromo b_5 no retículo endoplasmático*. P-450 pode também metabolizar toxinas que, por sua vez, podem reagir com oxigênio, originando mais radicais livres;
- 3) *células fagocitárias* destroem bactérias ou vírus de células infectadas por atividade de óxido nítrico, superóxido ou peróxido de hidrogênio. Infecções crônicas podem perpetuar grandes aumentos na produção de radicais livres;
- 4) *peroxissomas*, quando degradando tecido lipídico ou outras moléculas, produzem H_2O_2 como produto intermediário.

Certo volume de O_2 produzido parece ser um “acidente” químico causado por reações de auto-oxidação das catecolaminas, gliceraldeído, formas reduzidas de riboflavina e derivados de FMN e FAD ou por decomposição de oxiemoglobina. H_2O_2 é produzido como um componente intermediário normal da atividade de várias enzimas, especialmente expressadas no cérebro (MAO, tirosina hidroxilase, L-amino oxidase).

Três fontes exógenas podem ainda aumentar significativamente a produção de radicais livres. São as substâncias *redox-cycling* como paraquat, diquat, alloxan, e doxurobicina, química oriunda da queima de cigarro e da radiação ionizante.

Mecanismos da lesão oxidativa

Radicais livres produzidos em volume suficiente para ativar mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo conseqüente e/ou concomitantemente podem culminar em distúrbios metabólicos e celulares, incluindo quebra da fita de DNA (com frequência, um efeito precoce), aumento de Ca^{2+} livre intracelular, lesão do mecanismo de transporte iônico de membrana ou outras proteínas específicas, oxidação de resíduos de cisteína, proteínas citoplasmáticas e peroxidação de lipídeos.

Um extenso número de diferentes lesões pode ocorrer no DNA devido à ação de radicais livres, especialmente $\cdot\text{OH}$. Essas podem ser quebra de “braço” (simples ou duplos) de DNA, oxidação de resíduos de carboidratos e extensa modificação de todas as quatro bases. Timina é convertida em timina glicol e 5-hidroximetiluracil (excretado em urina humana e pode ser usado como índice de quanto o DNA está sendo atacado por radicais livres); 8-hidroxi-2-desoxiguanosina é outro produto de lesão do DNA, formado pelo ataque de $\cdot\text{OH}$ sobre guanina do DNA. Como resultado, a atividade de glicosilase é

perdida, o que leva a um aumento apreciável na taxa de mutação espontânea. Têm-se, em média, por volta de 10.000 ataques ao DNA/célula/dia em humanos, os quais são abortados por DNA *repair system*, o que tende a se acumular com o processo de envelhecimento. O DNA de mitocôndrias (mtDNA) é particularmente suscetível ao ataque de radicais livres; mtDNA, quando comparado ao DNA nuclear, apresenta uma tendência de lesão 10 vezes maior em cérebros humanos. A vulnerabilidade apresentada pelo mtDNA é consistente com sua proximidade à cadeia respiratória mitocondrial e seu contínuo fluxo de espécies reativas do oxigênio, falta de proteção dada pelas histonas e mecanismos reparadores eficientes.

Lípide-peroxidação é uma modificação em ácidos graxos poliinsaturados por oxidação não-enzimática (PUFA), os quais são elementos constitucionais de membranas celulares. Entre as espécies reativas capazes de iniciar peroxidação de PUFA, encontram-se $\cdot\text{OH}$, $\text{NO}_2\cdot$ e $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$. Esses radicais são capazes de subtrair hidrogênio das cadeias de PUFA para formar espécies reativas lipídicas ou radical lipídico ($\text{L}\cdot$). Radicais lipídicos são estabilizados depois de reestruturação molecular e, nessa forma, estes tendem a se combinar com oxigênio, produzindo radical peroxil ($\text{LOO}\cdot$). O radical peroxil produzido tem suficiente potencial oxidativo para atacar o hidrogênio de cadeias adjacentes de PUFA, formando peróxidos lipídicos (LOOH) e novos radicais lipídicos, além de perpetuar a reação oxidativa. Ferro e cobre são conhecidos como aceleradores da decomposição de peróxidos lipídicos. A reação química que ocorre nos lipídios leva a uma infinidade de produtos finais, incluindo hidrocarbonatados e aldeídos que facilitaram intra e intermoleculares *cross-links* entre diferentes proteínas. Em geral, lesão a lipídios e proteínas de membrana celular, aqui no caso neuronal, resultará em um decréscimo de fluidez membranar, na inativação de enzimas metabólicas chave como $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ e na intensificação da perda de potencial de membrana e homeostase iônica, como é o caso do Ca^{2+} . Cálcio livre intracelular aumentado é mediador da estimulação de fosfolipase A2, e a subsequente liberação de ácido araquidônico leva à intensa geração de radicais livres. Despolarização aumenta o consumo de ATP pela $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, o qual aumenta a fosforilação oxidativa e intensifica a produção de superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$).

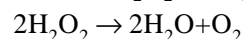
Sistemas antioxidantes de defesa

No intuito de manter a integridade celular contra ataques de radicais livres, os organismos desenvol-

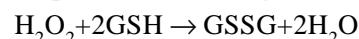
veram sistemas de defesa denominados antioxidantes, como os que serão citados:

- a) sistema enzimático: antioxidantes preventivos que estão envolvidos em um mecanismo de proteção contra iniciação de reações dos radicais livres. Entre estes temos: superóxido desmutase, catalase, Se-dependente glutaciona peroxidase (GPX), fosfolípido hidroxiperoxidase glutaciona peroxidase (PHGPX) e Se-independente glutaciona peroxidase (citosólica e microssomal glutaciona transferase).

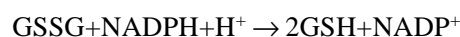
A defesa primária contra superóxido é dada pela superóxido desmutase (SOD), a qual eficientemente catalisa a conversão de dois $\text{O}_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 e O_2 . Existem três diferentes formas de SOD: citosólica Cu/ZnSOD, mitocondrial MnSOD e uma forma de alto peso molecular em fluidos extracelulares. H_2O_2 formado por desmutação de $\text{O}_2^{\cdot-}$ ou gerado por atividade enzimática é antioxidado por uma cooperação de catalase e GPX. A ação de catalase decompõe H_2O_2 em H_2O e O_2 :



GPX catalisa a oxidação de glutaciona (GSH) em GSSG, clivando peróxido de hidrogênio:



As razões matemáticas entre GSH reduzida sobre oxidada em células normais são mantidas altas, reduzindo-se GSSG em GSH em uma reação de volta. Isso é obtido por ação de enzimas glutaciona redutase, a qual catalisa a reação:



Em adição, visando eliminar H_2O_2 , GPX também participa das reações em cadeia, que visam desintoxicação de radicais lípide-peroxil.

- b) sistema não-enzimático: estão envolvidos na proteção contra propagação de reações oxidativas em cadeia. São incluídos aqui: lipofílico α -tocoferol e coenzima Q reduzida (ubiquinol) e glutaciona hidrofílico, ascorbato e ácido úrico. Proteção também é dada por seqüestração de íons metálicos e proteínas carreadores, tipo hemopexina e haptoglobulina (heme-livre e heme-proteínas).

A reação em cadeia envolvida na lípide-peroxidação é bloqueada pelo α -tocoferol, doando seu átomo de hidrogênio para $\text{LOO}\cdot$ para formar radical α -tocoferol, o qual é menos reativo e pode ser reduzido de volta para α -tocoferol por um grande número de compostos biológicos, incluindo ascorbato, GSH e ubiquinóis. Ascorbato também remove um grande número de radicais livres, reagindo não cataliticamente e diretamente com $\text{O}_2^{\cdot-}$, $\cdot\text{OH}$, $\text{LOO}\cdot$, e GSH reage com H_2O_2 , O_2 e OH e também contribui para metabolismo xenobiótico e preservação de ascorbato.

Ferro e cobre estão envolvidos na geração de espécies reativas tóxicas, oriundas de espécies menos reativas. Elementos que carregam esses íons como ferritina, transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina, albumina, entre outros, podem ser considerados pertencentes a um mecanismo de defesa antioxidante não-enzimático. Ceruloplasmina é de especial interesse, pois ela se liga ao cobre, impedindo sua atividade como catalisador de reações e também funciona como uma ferroxidase para íon ferroso. Mutações no gene que codifica a ceruloplasmina resultam em aparecimento tardio de neurodegeneração associado com acúmulo de ferro nos gânglios da base.

c) Mecanismos de reparo: incluem sistema reparador de DNA e sistema reparador de proteínas lesadas. As enzimas envolvidas na reparação de DNA são DNA-glicosilase, DNA AP endonuclease, DNA-ligase. Agem por excisão ou por recombinação. Em adição, a ativação de polissintase (ADP-ribose) promove também reparação de DNA. No entanto, seu excesso levará a um mecanismo de resposta, o suicídio celular, com extensa lesão ao DNA. Sistemas proteolíticos, que reconhecem proteínas lesadas, estão presentes tanto em citosol quanto em mitocôndria de células de mamíferos.

Doenças neurodegenerativas associadas ao estresse oxidativo^{4,5,6,7,8,9,10}

Sob condições fisiológicas normais, existe um equilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio e sua eliminação pelo sistema oxidante. Quando há um desequilíbrio entre produção e eliminação com tendência para predomínio de produção, diz-se que existe o estresse oxidativo. Esse acontece como resultado do mecanismo de proteção defeituoso, aumento anormal da geração de espécies reativas ou ambos, ou mesmo como resultado de lesão radical direta, possivelmente de origem ambiental.

Certas características do cérebro o fazem particularmente vulnerável ao estresse oxidativo. O consumo de oxigênio pelo cérebro representa 20% do total de O₂ consumido em repouso por um indivíduo adulto. Mitocôndrias são encontradas em corpos celulares neuronais, mas também em dendritos, axônios e botões sinápticos. As membranas celulares são particularmente ricas em cadeias laterais de PUFA. Existe pouca catalase em substância cinzenta e branca e moderadas quantidades de GPX e GSH. Em contraste, Cu-ZnSOD tem relativamente alta expressão em neurônios (principalmente em neuromelanina - substância negra e neurônios motores), fazendo

parte de 0,1% a 1% da quantidade total de proteína solúvel. Algumas áreas, como globo pálido e substância negra, são ricas em ferro. Transferrina em líquido cefalorraquiano é saturado com ferro. Um grande número de enzimas expressadas no cérebro produz peróxido de hidrogênio como produto de sua atividade metabólica e, também, este é gerado por oxidação do ascorbato e catecolaminas. NO é formado nos neurônios como resultado do fluxo de Ca²⁺ associado com a ativação do receptor NMDA. Cálcio intraneural elevado pode também ativar a produção de superóxido por xantina oxidase.

Doenças como a de Alzheimer, esquizofrenia, esclerose lateral amiotrófica, Parkinson, Huntington e outras doenças degenerativas dos gânglios da base, atrofia sistêmica múltipla e degeneração supranuclear progressiva são teorizadas tendo a atividade dos radicais livres como mediadores. Alguns achados, como os que serão citados abaixo, corroboram com a idéia de que o estresse oxidativo, aqui, está envolvido como possível agente causal.

Doença de Parkinson^{2,3}

Marcadores do estresse oxidativo como 8-hidroxi-2-desoxiguanosina e lípido-peroxidação estão aumentados no sistema nigroestriatal de pacientes com doença de Parkinson (DP). Embora o ferro total esteja aumentado na substância negra desses pacientes, os níveis de ferritina podem estar normais ou, em alguns casos, diminuídos. Componentes antioxidantes em células da substância negra estão alterados: GSH está abaixo do normal, concentrações de Cu-ZnSOD e de MnSOD estão acima do normal. Interessante observar que as enzimas envolvidas na síntese de GSH não estão mais ativadas do que o normal. No entanto, a atividade da γ -glutamiltanspeptidase, enzima que é responsável pela degradação do excesso e potencialmente tóxico GSSG, está dobrada em quantidade. Uma diminuição na atividade no Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial é observada. Esse defeito é similar àquele observado em parkinsonismo induzido por MPTP/MPP⁺. Nenhum desses dados indica com precisão se o estresse oxidativo é evento primário ou secundário em células nigrais. No entanto, é possível que a progressão da doença seja uma consequência das lesões contínuas a elementos neuronais causados por radicais livres.

Esquizofrenia^{11,12}

Estudos têm demonstrado que atividades periféricas de enzimas antioxidantes, bem como outros índices de

lípide-peroxidação em plasma, hemácias e líquido cefalorraquiano, podem estar anormais em pacientes esquizofrênicos. Questiona-se se os achados são resultado da patologia primária ou do tratamento com neurolépticos. Por outro lado, acredita-se que a atividade enzimática antioxidante esteja associada ao à deterioração escolar, observado desde a infância até a adolescência. Acredita-se, ainda, que a desregulação metabólica dos radicais livres, também relacionada à atividade antioxidante alterada, associa-se a discinesia tardia, sintomas negativos, sinais neurológicos e pobre função pré-morbidade, bem como anormalidades tomográficas. Aqui também estudos elucidativos sobre o papel exercido pelos radicais livres/antioxidantes e pelo tratamento de esquizofrenia requerem sistemática investigação.

Esclerose lateral amiotrófica ou doença do neurônio motor^{2,3,13,14}

A evidência mais convincente da atividade das espécies reativas do oxigênio na patogênese da neurodegeneração tem vindo da ligação da esclerose lateral amiotrófica familiar (ELAF) com defeitos no gene SOD1, responsável pela codificação de Cu-ZnSOD ou SOD citoplasmática. Têm sido descritas 44 diferentes mutações heterozigóticas e 1 homozigótica em mais de 110 famílias. Atividade SOD1 enzimática em pacientes portadores de ELAF mostra diminuição dessa em torno de 25% a 80% quando comparada a indivíduos normais, em hemácias, linfoblastos e células neuronais. Cu-ZnSOD é homodímero, e espera-se que mutações heterozigóticas causem 50% de redução em atividade enzimática. Em alguns casos, o dímero mutante pode ser responsável por um efeito dominante negativo na atividade e na longevidade da subunidade *wild-type*. No entanto, a atividade de Cu-ZnSOD em hemácias de pacientes com ELAF homozigóticos e mutação Asp90Ala é essencialmente normal. A atividade específica da enzima é também totalmente mantida em células COS-1 com gene SOD1 humano carregando mutação Gly37Arg. Quando a mesma mutação é introduzida em camundongos transgênicos, os animais desenvolvem características clínicas de ELA, com níveis de SOD1 em medula espinhal aumentada de 9 a 14 vezes. No entanto, camundongos expressando o gene humano SOD1 *wild-type* apresentaram valores similares de Cu-ZnSOD, porém sem sinais clínicos. Camundongos transgênicos expressando outros SOD1 mutantes, humanos ou *muridae*, também desenvolvem degeneração do neurônio-motor e podem apresentar níveis de Cu-

ZnSOD normal ou aumentado no cérebro. Superexpressão do gene SOD1 humano causa estresse oxidativo e conseqüente lesão neuronal para, finalmente, levar a mudanças degenerativas vistas na síndrome de Down. No entanto, não está claro por que camundongos transgênicos, expressando SOD1 normal em nível similar dos camundongos com ELAF *like*, não apresentaram nenhuma mudança degenerativa mesmo após dois anos de estudos. O mecanismo pelo qual a expressão de SOD1 mutante leva à perda de neurônio motor em camundongos transgênicos é desconhecida, mas é pouco provável envolver inadequado manejo do superóxido. É provável que enzimas mutantes possam precipitar, formando agregados citoplasmáticos tóxicos devido a suas mudanças na conformação e meia-vida mais curta, facilitando, assim, lesões protéicas por peroxinitrito ou falha no acoplamento de cobre, inibido por potentes resíduos tóxicos formados.

Síndrome de Down^{15,16}

Alterações genéticas dentro da região 21q22 apresentam importante papel na patogenia da síndrome de Down. SOD1 é um gene que aqui é afetado, duplicado e superexpressado. Algumas alterações clínicas observadas na síndrome podem ser devidas à alteração da atividade de SOD1. Realmente, camundongos que expressam SOD1 humano apresentam alterações em junções neuromusculares da língua, muito semelhantes àquelas observadas em pacientes com Down. Células de rato PC12 e camundongos L expressando SOD1 humano têm apresentado alterações nas propriedades neurológicas de recaptção de neurotransmissores, aumento da lípide-peroxidação e alta resistência ao paraquat. Neurônios corticais fetais de pacientes com síndrome de Down apresentam aumento de 3 a 4 vezes nas espécies reativas do oxigênio e elevado nível de lípide-peroxidação que precede a morte celular neuronal. Morte essa que pode ser prevenida com o uso de antioxidantes enzimáticos ou não-enzimáticos. A alteração na expressão do gene SOD1 pode levar ao estresse oxidativo celular neuronal.

Doença de Alzheimer^{7,17,18,19,20}

Existe alguma evidência no sentido de se aceitar a atividade de espécies reativas na gênese da demência de Alzheimer. A toxicidade de β -amilóide resultante da produção elevada de H_2O_2 e conseqüente lípide-peroxidação é inibida por catalase e vitamina E. De maneira interessante, $A\beta_{1-40}$ requer

horas para espontaneamente produzir níveis detectáveis de radicais livres, enquanto isso é feito em minutos pelo fragmento aminoácido 11 A β ₂₅₋₃₅. Espécies reativas do oxigênio derivado do metabolismo de A β inibem a quantidade de glutamato e podem levar à morte celular por um mecanismo bem definido de citotoxicidade. Em adição, a atividade de Na⁺K⁺ATPase pode estar reduzida e pode resultar na quebra da homeostase iônica. A interação de A β com apolipoproteínas E3 e E4 é dependente de oxigênio e não é quebrada por detergente iônico. Em Alzheimer, radicais livres não são somente oriundos de atividade de A β , mas também das atividades de PHF-tau, AGE-tau, transcrição via NF-kB, aumento β APP e liberação de peptídeos A β .

Conclusão

Concluimos, após breve exposição, que radicais livres estão envolvidos não somente com a atividade patológica, mas também com a fisiologia intrínseca do neurônio. A atividade oxidativa dos radicais livres na célula humana, não somente no sítio neuronal mas em todo o organismo, é um processo evolutivo da célula aeróbica que culminou com a vida tal qual nós a conhecemos. O interesse por essas substâncias, nos últimos tempos, tem criado distorções conceituais e sobretudo terapêuticas sem nenhuma sustentação científica. Acreditamos que o entendimento adequado sobre tais elementos pode tornar viável novas possibilidades terapêuticas, em um breve futuro, para patologias de difícil convivência dos pacientes, cuidadores e profissionais de saúde, como o são as referidas nesse texto. No momento, temos de concreto que o estresse oxidativo pode ser causa, ou mesmo consequência, de doenças neurodegenerativas. Porém, ainda não há evidências clínicas, suficientemente fortes, de que a reposição dessa ou daquela substância controlaria tais doenças, apesar da extensa literatura sobre o tema.

SUMMARY

Physiological association between free radicals and neurodegenerative conditions: basis for a new treatment?

A free radical is defined as any compound able to exist independently, which contains one or more unpaired electrons. Free radical reactions have been implicated in the pathology of several diseases as a causal factor and/or as a consequence. Radicals and other reactive oxygen compounds are constantly

being formed in the human body as a result of regular synthesis and chemical side-reactions. Enzymatic and nonenzymatic antioxidant defense systems are responsible for their elimination. Oxidative stress, which occurs when antioxidant defenses are inadequate, can damage lipids, proteins, carbohydrates and DNA. A few clinical conditions are a result of oxidative stress, but more often this stress comes up with a disease. Sometimes the oxidative stress makes a significant contribution to the disease pathology. Today it's believed that several pathologies are directly related to free radicals activity. Neurodegenerative diseases are strictly related to their activity. Alzheimer disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease, Down's syndrome, schizophrenia as well as other degenerative conditions, such as basal ganglia degeneration, multiple systemic atrophy and progressive supranuclear degeneration, are linked to free radicals activity and strongly associated as a causal factor. A better understanding of free radicals and their actions could be a basis for a potential new drug therapy.

Keywords

Free radicals, neurodegeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease, Down's syndrome, schizophrenia.

Referências

- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd edition. Oxford: Clarendon Press, 1989.
- Porto WG. Cu-Zn superoxide dismutase and Mn superoxide dismutase in motor neurone disease and Parkinson's disease. MSc thesis, King's College, University of London, 1996.
- Radunovic A, Porto WG, Zeman S, Leigh PN. Increased mitochondrial superoxide dismutase activity in Parkinson's disease but not amyotrophic lateral sclerosis motor cortex. *Neurosci Lett*, 239(2-3):105-8, 1997.
- Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*, 38:357-66, 1995.
- Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview. *Int J Neurosci*, 40(1-2):13-8, 1988.
- Gerlach M, Bem-Shachar D, Riederer P, Youdim MBH. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem*, 63(3):793-807, 1994.
- Holscher C. Possible causes of Alzheimer's disease: amyloid fragments, free radicals, and calcium homeostasis. *Neurobiol Dis*, 5(3):129-41, 1998.
- Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet*, 344:796-8, 1994.

9. Lohr JB, Browning JA. Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses. *Psychopharmacol Bull*, 31(1):159-65, 1995.
10. Olanow CW. A radical hypothesis for neurodegeneration. *TINS*, 16(11): 439-44, 1993.
11. Mukerjee S, Mahadik SP, Scheffer R, Correnti EE, Kelkar H. Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophr Res*, 19(1):19-26, 1996.
12. Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55(1-2):33-43, 1996.
13. Brown Jr-RH. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice. *Cell*, 80:687-92, 1995.
14. Wong PC, Borchelt DR. Motor neuron disease caused by mutations in superoxide dismutase 1. *Curr Opin Neurol*, 8:294-301, 1995.
15. Abraham KB, Schickler M, Sapoznikov D, Yarom R, Groner Y. Down's syndrome: Abnormal neuromuscular junction in tongue of transgenic mice with elevated levels of human Cu/Zn-superoxide dismutase. *Cell*, 54:823-9, 1988.
16. Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature*, 378:776-9, 1995.
17. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen peroxide mediates amyloid β -protein toxicity. *Cell*, 77:817-27, 1994.
18. Harris ME, Carney JM, Cole PS, Hensley K, Howard BJ, Martin L et al. A β -Amyloid peptide-derived, oxygen dependent free radicals inhibit glutamate uptake in cultured astrocytes: implications for Alzheimer's disease. *Neuro Report*, 6:1875-9, 1995.
19. Retz W, Gsell W, Munch G, Rosler M, Riederer P. Free radicals in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Suppl)*, 54:221-36, 1998.
20. Yan SD, Yan SF, Chen X, Chen M, Kuppasamy P, Smith MA et al. Non-enzymatically glycosylated tau in Alzheimer's disease induces neuronal oxidant stress resulting in cytokine gene expression and release of amyloid β -peptide. *Nature Med*, 1(7):693-9, 1995.

Endereço para correspondência:

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Disciplina de Neurologia – Setor de Neurologia do
Comportamento
Rua Botucatu, 862 – 1º andar
CEP 04023-062 – São Paulo, SP
Tel: (0xx11) 5539-0155 – Fax: (0xx11) 5572-5092
E-mail: wwwgalvao@zaz.com.br

Doença Carotídea: Processo de Investigação por Imagem

Roberto de Magalhães Carneiro de Oliveira¹

RESUMO

A adequada utilização dos métodos de diagnóstico por imagem nas doenças carotídeas é essencial para a segurança na indicação da conduta terapêutica. Neste artigo, fazemos a revisão dos métodos mais utilizados, ressaltando suas limitações e suas vantagens.

Unitermos: Doença carotídea, diagnóstico.

Introdução

As artérias carótidas são local de freqüentes alterações responsáveis por infartos cerebrais. A mais comum é a doença aterosclerótica carotídea, principal foco desse módulo. Contudo, devemos sempre nos lembrar de outras condições responsáveis por infartos cerebrais e que também necessitam de exames de imagem para sua confirmação, como a dissecação arterial, a displasia fibromuscular, os *kinkings*, os aneurismas extracranianos e as estenoses por compressão de massas cervicais ou após radioterapia. Principalmente, tratando-se de dissecações arteriais, devemos ressaltar o aumento de sua incidência por melhores métodos diagnósticos e o valor do diagnóstico precoce na evolução do paciente.

Alguns dos principais estudos sobre tratamento cirúrgico da estenose carotídea foram publicados na última década, trazendo mais segurança nas decisões terapêuticas^{1,2}. Contudo, a partir de então, o método diagnóstico para orientação da forma de tratamento tem sido objeto de discussão. A questão mais freqüente é se há a necessidade de exames invasivos, como a angiografia para a indicação cirúrgica, ou se métodos não-invasivos, como o ultra-som (US) modo B, seriam suficientes para tanto. Com o desenvolvimento de outros métodos de diagnóstico por imagem, como a angiorressonância e a angiotomografia, essa discussão ficou ainda mais complexa.

A doença aterosclerótica carotídea é mais freqüentemente encontrada na área próxima à sua bifurcação e na porção inicial da artéria carótida interna (ACI). Placas carotídeas são encontradas em aproximadamente 40% dos infartos cerebrais e podem provocar infartos por diferentes mecanismos: a) causando estenose grave ou oclusão da luz; b) embolia artério-arterial a partir da ruptura de uma placa ou ulceração; c) hemorragia intraplaca pode ocorrer com oclusão ou embolia artério-arterial. A detecção dessas alterações pode indicar a causa do infarto cerebral e sua correta prevenção secundária.

Atualmente, várias técnicas de diagnóstico por imagem das doenças vasculares carotídea e vertebral estão disponíveis em grandes centros, podendo ser divididas em não-invasivas (nas quais não é necessário injeção de meio de contraste), relativamente não-invasivas (há meio de contraste injetado intravenoso) e invasivas (meio de contraste injetado intra-arterialmente). O risco aumenta progressivamente do método não-invasivo para o invasivo³.

Ultra-som (US)

O exame de US das carótidas é o método não-invasivo padrão para a avaliação de estenoses carotídeas. A porção do sistema carotídeo avaliado pelo US também é a mais freqüentemente acometida por doença aterosclerótica. O US dúplex consiste no exa-

¹ Neurologista do Complexo Hospitalar São Luiz e do Setor de Doenças Neurovasculares da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

me de US modo B combinado com o Doppler de pulso. O US Doppler colorido, ou Doppler de fluxo em cores, além de fornecer informação sobre a velocidade do fluxo, permite avaliar sua direção.

Tabela 1 Métodos de diagnóstico por imagem do sistema carotídeo

- | | |
|----|--|
| a) | não-invasivas: ultra-som (por pulso de onda, modo B, Doppler, com fluxo em cores, dúplex, etc.); angiografia por ressonância magnética ou angiorressonância; |
| b) | relativamente não-invasivas: angiotomografia computadorizada; |
| c) | invasivas: angiografia cerebral. |

O US modo B é o método mais sensível para a detecção de pequenas placas, enquanto o Doppler é praticamente insensível a estenoses inferiores a 40%, mas permite detectar estenoses de alto grau. O Doppler colorido permite a realização de exames mais rápidos e pode potencialmente reduzir o tempo de identificação das áreas de anormalidade.

As indicações do US dúplex são: a) avaliação de pacientes com ataques isquêmicos transitórios ou infartos em território carotídeo; b) avaliação de sopro carotídeo sintomático ou assintomático; c) acompanhamento de pacientes submetidos à endarterectomia ou à colocação de *stent*; d) avaliação da progressão da placa ou estenose; e) avaliação pré-operatória de pacientes coronarianos com risco de doença carotídea; f) avaliação de massa pulsátil cervical ou do envolvimento carotídeo por neoplasias de cabeça e pescoço.

O US tem a grande vantagem de prestar-se a estudos populacionais com razoável sensibilidade, mesmo em indivíduos assintomáticos, procurando estenoses moderadas a graves. É o método de eleição para triagem de grandes populações. A estenose de carótida é um potente agente preditor de morte⁴.

US modo B

O US modo B fornece informações sobre a anatomia da artéria, incluindo o tamanho do vaso e sua configuração espacial, avaliando a parede da artéria quanto à presença de espessamento ou placas. Imagens de alta resolução permitem distinguir a íntima, a média e a adventícia.

Estudos mais recentes têm sugerido que a morfologia da placa tem valor prognóstico^{5,6}. Hennerici classificou a placa em fibrosa (também chamada homogênea), mole (heterogênea, consistindo em placa mais

complexa, contendo lípidos, tecido fibroso, depósito proteínico e, ocasionalmente, alguma hemorragia) e dura (placas calcificadas)⁷. A placa fibrosa é bastante estável, tendendo a progredir pouco durante 18 meses de acompanhamento, enquanto a placa mole está mais sujeita à progressão. Ulcerações de placa podem eventualmente ser reconhecidas em aproximadamente 50% dos casos, índice semelhante aos da angiografia. Esse tipo de US pode ter dificuldade para identificar as placas ulceradas de pequenas proporções, e um espaço entre duas placas pode ser interpretado como uma úlcera. O US modo B pode detectar espessamento médio-intimal e precocemente a formação da placa. O grau de estenose pode ser calculado pelo estreitamento da luz.

Nas dissecções arteriais, o US revela dupla luz e, raramente, é possível documentar o movimento de bater de asas da íntima descolada (*flapping*). Não é um exame de alta sensibilidade para essa ocorrência, mas o fato de não ser invasivo e de fácil realização pode poupar-nos da realização de angiografia.

Os principais problemas que envolvem o uso do US modo B são: a) grandes placas calcificadas podem provocar o sombreamento da artéria, impedindo correta avaliação de seu diâmetro; b) a imagem ótima do US modo B é obtida com ângulo reto sobre a superfície da pele para estruturas paralelas a essa superfície, e as artérias de maior interesse como a ACI e a artéria carótida externa não estão paralelas à superfície; c) placas moles hipocóicas ou isoecóicas podem não ser detectadas pelo US modo B; d) trombos são frequentemente isoecóicos ao sangue, e não detectados; e) a bifurcação da carótida pode estar alta ou muito profunda em relação ao transdutor e não ser possível sua visualização; f) a placa está com frequência excentricamente localizada e a imagem bidimensional pode não representar adequadamente, gerando super ou subestimação do grau de estenose; g) geralmente existe pouca correlação entre a ulceração da placa ao US modo B e a angiografia; h) não é possível adequada identificação de imagem hipocóica intraplaca, que possa corresponder a cristais de colesterol, necrose ou hemorragia; i) não é possível detectar doença arterial proximal ou distal.

US Doppler

O US Doppler permite análise da velocidade de fluxo arterial. Avaliando o padrão de onda, pode-se ter idéia do suprimento sanguíneo para esse vaso. O US Doppler requer uma angulação do transdutor entre 60 e 70 graus. Uma série de fatores pode interferir na determinação da velocidade de fluxo, tais como: débito cardíaco, pressão arterial, hematócrito, tama-

nho do vaso, estreitamento ou dilatação do vaso, resistência arteriolar periférica e obstrução proximal ou distal do vaso.

O US Doppler tem sido usado para quantificar a estenose arterial. Todavia, estenoses menores que 40% não são adequadamente identificadas. O grau de estenose é medido pela variação da velocidade. Havendo estenose, a velocidade aumenta conforme aumenta o estreitamento do vaso. A aceleração é máxima no ponto de maior estenose. O máximo de velocidade aparece com estenose de 90%; acima disso, há aumento da resistência ao fluxo próximo à estenose e diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo. A turbulência que aparece após a estenose ajuda na sua localização e quantificação.

O US Doppler apresenta as seguintes limitações: a) inabilidade para determinar a direção do fluxo no vaso, ou angulação inadequada do transdutor, alterando a leitura do fluxo; b) placa densamente calcificada pode simular oclusão total da ACI; c) arritmias ou baixo débito cardíaco podem prejudicar a determinação da velocidade do fluxo.

US Doppler colorido

O US Doppler colorido apresenta a direção do fluxo por diferentes cores, e a intensidade do fluxo (KHz) pela intensidade do brilho. Ele é diretamente superposto ao US modo B. Esse exame permite rápida interpretação pelo examinador, reduzindo o tempo de exame. Além disso, o US Doppler colorido permite a identificação de estenoses bastante intensas e auxilia na avaliação de artérias não-paralelas à superfície da pele.

O US Doppler colorido apresenta os seguintes problemas: a) a cor representa a média de mudança de frequência (não o pico sistólico) e todos os critérios de estenose consideram a velocidade de pico sistólico; b) a alteração no ângulo de incidência do US (que deve ser de 60 graus) pode simular aumento da velocidade.

Dúplex de carótida

O dúplex de carótida mostrou sensibilidade e especificidade acima de 90% para a detecção de estenose de carótida superior a 50%. É hoje um método não-invasivo bem estabelecido para a avaliação da porção cervical das artérias carótidas. As conclusões sobre gravidade da estenose são baseadas na análise do exame de US modo B, assim como o padrão de onda do US Doppler.

O dúplex de carótida pode apresentar os seguintes problemas: a) dificuldade de avaliar a placa e a gravidade da estenose por hipocogenicidade da placa (resultando em subestimação do tamanho da placa); b) sombra

acústica provocada por placa muito calcificada, dificultando a visualização de estruturas mais profundas do próprio vaso; c) detectar falsa úlcera entre duas placas próximas; d) o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) diminui com a idade, e as artérias tendem a tornar-se mais largas. Isso resulta em menores velocidades nos mais idosos ou maiores velocidades nos mais moços; e) algumas circunstâncias clínicas podem alterar os resultados, como anemia (aumenta o FSC) ou policitemia (diminui o FSC), febre (aumenta o FSC), débito cardíaco e arritmias cardíacas.

O uso de agentes de contraste para sensibilizar o método de US dúplex ou o US colorido de carótidas tem apresentado resultados controversos. Estudo prospectivo, procurando avaliar a sensibilidade do método de US dúplex colorido com e sem contraste (Levovist® 300 mg/ml), em 36 pacientes com estenose crítica ou oclusão total da ACI, não encontrou diferença estatística significativa⁸. Outro estudo com 85 pacientes avaliou a sensibilidade do US dúplex com e sem contraste (Levovist®), controlado por angiografia em 82 pacientes, detectando 8,2% de falsas oclusões ao US dúplex sem contraste. Houve 100% de correlação entre o US dúplex com contraste e a angiografia carotídea⁹.

Novos métodos, como o US 3D, têm trazido novas perspectivas no diagnóstico e no seguimento de pacientes com placas carotídeas, calcificadas ou ulceradas¹⁰.

Angiografia por ressonância magnética ou angiorressonância (angio-RM)

Angio-RM é a denominação dada a uma série de abordagens por ressonância magnética para a avaliação de vasos (artérias e veias). Essas diferentes abordagens são realizadas por geração de imagens computadorizadas a partir de dados colhidos pela ressonância magnética do fluxo sanguíneo com meio de contraste paramagnético em um parênquima magneticamente saturado e estático. A intensidade de sinal resultante cria um mapa que inclui informações anatômicas e fisiológicas. Nos últimos anos temos observado um grande desenvolvimento nas técnicas de exame por angio-RM, permitindo melhores imagens, com maior definição. As técnicas atuais são baseadas na seqüência sensível ao fluxo (métodos *time-of-flight* – TOF) ou dependentes da diferença de velocidade e, portanto, do desvio de fase nos *spins* em movimento, para proporcionar o contraste de imagem dos vasos com fluxo (métodos *phase-contrast*). As aquisições TOF enfatizam a morfologia vascular, enquanto os métodos de fases contrastadas informam a velocidade, a dire-

ção e o volume do fluxo sanguíneo. Podemos ter ainda técnicas de corte-a-corte (bidimensionais – 2D) ou volumétricas (tridimensionais – 3D), ou ainda a combinação dessas permitindo maior sensibilidade de fluxo e/ou resolução espacial^{11,12}. As melhores imagens são obtidas em vasos normais ou naqueles com mínimas estenoses, usando múltiplos cortes finos sobrepostos ou técnica 3D.

Grandes estreitamentos arteriais são detectados pela angio-RM como um estreitamento da luz e por uma total queda na intensidade de sinal devido à turbulência associada às estenoses intensas. Há uma tendência em superestimar o grau de estenose pela angio-RM. A verdadeira estenose tem sua luz reduzida por uma combinação de fatores: a turbulência causa diminuição do sinal, perda do fluxo laminar que produz melhores sinais que o turbilhonamento e volume de fluxo muito baixo para gerar um sinal.

Estudo de revisão por metanálise, comparando a angiografia convencional à angio-RM, associado a testes não-invasivos, como US Doppler ou dúplex de carótidas, mostrou sensibilidade e especificidade semelhantes¹³. Contudo, como já foi dito, há uma tendência a se superestimar o grau de estenose, e ulcerações em placas ateromatosas carotídeas não são adequadamente detectadas pela angio-RM¹⁴. Alguns métodos têm procurado reduzir a perda de sinal nas estenoses intensas; o uso de meio de contraste, por exemplo, pode aumentar o sinal do fluxo, aumentando a sensibilidade do método. A angio-RM tem a vantagem de não ser operadora dependente.

Alguns investigadores procuram mostrar que a angio-RM de carótida é suficiente para detectar estenose de carótida. Masaryk *et al.*, utilizando técnica de 3D, identificaram corretamente 90% das estenoses pela angio-RM¹⁵. Mattle *et al.*, em estudo semelhante, avaliaram 39 carótidas por angio-RM, US dúplex e angiografia convencional¹⁶. A angio-RM superestimou a estenose da carótida em 3 artérias; o US dúplex não diagnosticou corretamente 6 estenoses em 39, subestimando em 3 e superestimando a estenose em outras 3. Considerando 70% de estenose como um resultado positivo, o US dúplex teve uma sensibilidade de 86% e especificidade de 84%, enquanto a angio-RM demonstrou uma sensibilidade de 100%. Quando a angio-RM e o US dúplex estavam concordantes, houve 100% de correlação com a angiografia convencional. A angio-RM necessita estar associada ao US dúplex para que tenhamos suficiente segurança. Quando há concomitância nos achados desses exames, alguns serviços não realizam a angiografia carotídea convencional¹⁷.

A angio-RM tem sido muito útil também no diagnóstico de dissecções carotídeas, que aparecem como estenoses, irregulares, e principalmente nos cortes axiais ao nível da dissecção, mostrando pequenos círculos escuros, menores que a luz do vaso, com padrão de fluxo e com área circunjacente excêntrica hiperintensa, mais clara, representando o trombo intramural¹⁸.

As limitações para o uso da angio-RM são: pacientes com próteses metálicas, cliques metálicos para aneurismas ou ferimentos por farpas metálicas, portadores de marca-passo cardíaco, neuroestimuladores ou implantes cocleares, claustrofóbicos (necessitam de sedação) e alto custo do exame. Se associarmos o fato de a angio-RM apresentar baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico daqueles casos que se beneficiariam de tratamento intervencionista (endarterectomia ou angioplastia com colocação de *stent*) ao seu elevado custo, teremos poucas indicações para seu uso exclusivo em doença carotídea.

Alguns artefatos são comuns nos exames de angio-RM, como os decorrentes de movimento do paciente, principalmente a deglutição; o turbilhonamento do sangue após uma placa, muitas vezes interpretado como dissecção; a seleção da área de aquisição de imagens excluindo parcialmente um vaso, ou o erro no cálculo de tempo adequado para o exame após a injeção de contraste. Alguns desses artefatos necessitam de adequada interpretação, para não serem diagnosticados como estenoses.

Angiotomografia (angio-TC)

A angio-TC é um procedimento relativamente não-invasivo que permite a visualização da luz do vaso e das irregularidades da parede que podem propiciar um infarto cerebral. Com a injeção intravenosa de meio de contraste não-iônico, solúvel, na veia do antebraço do paciente, seguida por uma seqüência dinâmica pelo período aproximado de 3 minutos, são realizados cortes de 3 mm de espessura consecutivos, obtidos no plano axial, com incrementos de 3 mm, até um máximo de 25 cortes. Os cortes são feitos desde C2 até a porção média do corpo de C5. Duas técnicas estão disponíveis para as reconstruções: o SSD (*Shaded-Surface Display*), que permite alta resolução dos vasos e ossos, mas todas essas estruturas ficam com a mesma aparência; e o MIP (*Maximum-Intensity Projection*), em que as imagens têm coeficientes de atenuação mais semelhantes às imagens dos cortes axiais. Assim, as placas calcificadas são mais facilmente distinguíveis do contraste

intraluminal. Em geral, a técnica MIP é mais adequada para reconstruções tridimensionais dos vasos¹⁹.

A vantagem da angio-TC sobre a angio-RM é sua rapidez. A angio-RM necessita de vários minutos para a aquisição das imagens, permitindo que apareçam artefatos pela pulsação e pelo movimento. Outra vantagem é a análise de vasos tortuosos, que na angio-RM apresentam perda de sinal e superestimação da estenose. A visualização do cálcio pela angio-TC pode trazer perda da acurácia na determinação da luz da artéria. Pequenas placas de cálcio podem misturar-se ao contraste, resultando em pequena subestimação da estenose. Por outro lado, a retirada dessas placas da imagem pode remover parte da coluna de contraste, resultando em superestimação da estenose²⁰.

A angio-TC mostra suficientes detalhes para ser útil no diagnóstico de aterosclerose carotídea em sua bifurcação. É um bom método para substituir o US ou a angio-RM. São fatores que limitam sua realização: gravidez, insuficiência renal, mieloma múltiplo, insuficiência cardíaca congestiva e reação alérgica ao meio de contraste.

Estudo comparando a sensibilidade da angio-TC, US dúplex e angiografia convencional revelou boa correlação entre os métodos, mas principalmente entre a angio-TC e a angiografia convencional (84%). Entre US e angiografia convencional houve pior correlação (49%)²¹. A variabilidade entre os diferentes métodos é extremamente grande, principalmente se considerarmos o US, que depende muito do tipo e do examinador e de que tipo de lesão queremos detectar.

Angiografia carotídea convencional

A angiografia cerebral por cateterismo femoral com estudo dos territórios carotídeo e vertebral é considerada o exame “padrão-ouro” para o diagnóstico de doenças do arco aórtico e carotídeo. A angiografia por subtração digital trouxe maior avanço no diagnóstico de lesões mais altas. Os principais estudos avaliando benefícios da endarterectomia em pacientes com estenose carotídea, como o NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy), o ECST (European Carotid Surgical Trial) e o VAT (Veterans Administration Trial), só aceitaram a randomização de pacientes com angiografia carotídea²². A maior disparidade desses estudos foi o critério empregado para se determinar o grau de estenose.

A angiografia convencional é mais satisfatória do que qualquer outro exame, não-invasivo, para analisar o grau de estenose carotídea. Permite quantificar e localizar a estenose arterial, bem como

determinar outras doenças carotídeas. A angiografia convencional falha ao não demonstrar alterações da parede que podem interferir com o prognóstico da lesão, como hemorragia intraplaca e trombo ligado à parede arterial. Outro problema desse método é sua morbimortalidade que é extremamente variável de um centro para outro²³.

A angiografia cerebral é o principal método diagnóstico para outras alterações da carótida, como as dissecções arteriais e a displasia fibromuscular. Os principais achados nas dissecções são: estenose, geralmente alongada e irregular, muitas vezes com o clássico aspecto de “bico de flauta”, *flaps* da íntima e, frequentemente, reconstituição do canal distal à lesão; mais raramente encontramos sinais de embolização de ramos distais²². Na displasia fibromuscular, a artéria comprometida aparece com estenoses multifocais alternando com dilatações da parede, ganhando o aspecto de “colar de contas”²⁴.

Conclusão

O número de endarterectomias tem aumentado desde a publicação dos estudos NASCET e ECST^{25,26}. Clínicos têm utilizado diferentes métodos não-invasivos para diagnosticar estenose grave de carótida e indicar endarterectomia. O US modo B apresenta limitações para detectar estenoses abaixo de 40% e críticas estenoses. A angiografia convencional tem morbidade e mortalidade significativas, entre 0,5% e 5%. Embora em centros especializados esse risco seja mais baixo, o custo e o tempo demorado fazem dos exames não-invasivos melhores métodos de triagem primária. Cada método tem suas vantagens, desvantagens e limitações, além de suas especificidades, dependendo do que pretendemos analisar (grau de estenose, tipo de placa, ulcerações, suboclusão, sentido do fluxo, presença de dissecção, etc.).

Tão importante quanto conhecer bem os métodos de diagnóstico por imagem disponíveis em cada serviço é saber interpretar adequadamente os resultados que a literatura médica apresenta. Uma revisão sobre este assunto apresenta quais os pontos que devemos analisar ao interpretar tais trabalhos²⁷: Qual foi a metodologia do estudo? Qual foi o método de seleção de pacientes? A descrição da população estudada está correta? Existem suficientes detalhes da técnica de imagem empregada? Todos os investigadores estão incluídos? A avaliação das imagens foi excluída de outras informações? O método de avaliação do grau de estenose foi descrito? Existem

dados de reprodutibilidade dos métodos relatados? Qual o tamanho da amostra?

Outro ponto interessante a considerar é qual será a conduta tomada para os pacientes com estenose grave. Sem conhecer o risco cirúrgico da equipe com a qual trabalhamos, como podemos considerar o risco de um exame invasivo? Expôr um paciente a um risco de complicação da angiografia, para depois não o encaminhar à cirurgia, porque o risco cirúrgico está acima dos 3% aceitáveis, é contra-senso.

SUMMARY

Carotid disease: imaging and diagnosis

To know the utility and limitations of the different methods of imaging is absolutely necessary on carotid disease. The security on management of these patients depend on it. We present a review of principal methods on carotid investigation, with their advantages and limitations.

Keywords

Carotid disease, diagnosis.

Agradecimentos

À Dra. Maria Lúcia Borri, do Setor de Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética do Complexo Hospitalar São Luiz, e ao Dr. Marcos Valério C. Rezende, do Setor de Ultra-sonografia e Ecocardiografia do Complexo Hospitalar São Luiz, pelo apoio didático e de imagens.

Referências

1. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patient with severe (70%-99%) or with mild (0%-29%) carotid stenosis. *Lancet*, 337:1235-43, 1991.
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 325:445-53, 1991.
3. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, Fox AJ, Bryan RN, Grossman B, Lee DH, Adams HP, Thies W. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 28:1480-97, 1997.
4. Joakimsen O, Bonna KH, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Arnesen E. Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis. The Tromso Study. *Stroke*, 31:1871-6, 2000.
5. Bock RW, Gray-Weale AC, Mock PA, App Stats M, Robinson DA, Irwing L, Lusby RJ. The natural history of asymptomatic carotid artery disease. *J Vasc Surg*, 17:160-71, 1993.
6. Langfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg*, 9:548-57, 1989.
7. Henerrici M, Rautenberg W, Trockel U, Kladetzky RG. Spontaneous progression and regression of small carotid atheroma. *Lancet*, 1:1415-9, 1985.
8. Hofstee DJ, Hoogland PH, Schimsheimer RJ, de Weerd AW. Contrast enhanced color duplex for diagnosis of subtotal stenosis or occlusion of the internal carotid artery. *Clin Neurol Neurosurg*, 102:9-12, 2000.
9. Ferrer JME, Samsó JJ, Serrando JR, Valenzuela VF, Montoya SB, Docampo MM. Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion. *J Vasc Surg*, 31:736-41, 2000.
10. Schminke U, Mottsch L, Hilker L, Kessler C. Three-dimensional ultrasound observation of carotid artery plaque ulceration. *Stroke*, 31:1651-5, 2000.
11. Dumoulin CL. Phase-contrast magnetic resonance angiography. *Neuroimaging Clin N Am*, 2:657-76, 1992.
12. Keller PJ. Time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neuroimaging Clin N Am*, 2:639-56, 1992.
13. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB. Noninvasive carotid artery testing: a meta-analytic review. *Ann Intern Med*, 122:360-7, 1995.
14. Estol C, Claasen D, Hirsch W, Wechsler I, Moossy J. Correlative angiographic and pathologic findings in the diagnosis of ulcerated plaques in the carotid artery. *Arch Neurol*, 48:692-4, 1991.
15. Masaryk TJ, Laub GA, Modic T et al. Carotid-CNS flow imaging. *Magn Reson Med*, 14:308-14, 1990.
16. Mattle HP, Kent KC, Edelman RR et al. Evaluation of the extracranial carotid arteries: Correlation of magnetic resonance angiography, duplex ultrasonography, and conventional angiography. *J Vasc Surg*, 13:838-45, 1991.
17. Kent KC, Kuntz KM, Patel MR, Kim D, Klufas RA, Whittmore AD, Polak JF, Skillman JJ, Edelman RR. Perioperative imaging strategies for carotid endarterectomy: an analysis of morbidity and cost-effectiveness in symptomatic patients. *JAMA*, 274:888-93, 1995.
18. Mokri B. Spontaneous dissections of cervicocephalic arteries. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjo BK, Weir B. *Primer on Cerebrovascular Disease*. Academic Press San Diego, USA. 1997, pp. 390-396.
19. Castillo M. Diagnosis of disease of the common carotid artery bifurcation: CT angiography vs. catheter angiography. *Am J Roentgenol*, 161:395-8, 1993.
20. Schwartz RB, Jones KM, Chernoff DC et al. Evaluation of the common carotid artery bifurcation using spiral CT. *Radiology*, 185:513-9, 1992.
21. Anderson GB, Ashforth R, Steike DE, Ferdinandy R, Findlay M. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke*, 31:2168-74, 2000.
22. Barnett H, Meldrum H. Status of carotid endarterectomy. *Current Opinion in Neurology*, 7:54-9, 1994.
23. Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA et al. Neurologia complications of cerebral angiography. *AJNR*, 15:1401-7, 1994.
24. Ameriso SD, Sahai S. Mechanisms of ischemia in situ vascular occlusive disease. In: Welch KMA, Caplan LR,

- Reis DJ, Siesjo BK, Weir B. Primer on Cerebrovascular Disease. Academic Press San Diego, USA. 1997, pp. 279-85.
25. Hsia DC, Moscoe LM, Krushat WM. Epidemiology of carotid endarterectomy among Medicare beneficiaries:1985-1996 update. Stroke, 29:346-50, 1998.
26. Tu JV, Hannan EL, Anderson GM, Wu K, Vranizan K, Popp AJ, Grumbach K. The fall and rise of carotid endarterectomy in the United States and Canada. N Engl J Med, 339:1441-7, 1998.
27. Rothwell PM, Pendlebury ST, Wardlaw J, Warlow CP. Critical appraisal of the design and reporting of studies of imaging and measurement of carotid stenosis. Stroke, 31:1444-50, 2000.

Endereço para correspondência:

Dr. Roberto de M. Carneiro de Oliveira
Rua Desembargador Aguiar Valim, 230
CEP 04535-100 – Vila Olímpia – São Paulo, SP
Tel.: (0xx11) 3044-0916

A Síndrome *Painful Legs and Moving Toes* Associada a Alterações nos Núcleos da Base

Thaís S. C. Minett¹

Orlando G. P. Barsottini²

Vanderci Borges³

Henrique Ballalai Ferraz⁴

RESUMO

Apresentamos o caso de uma paciente com síndrome *painful legs and moving toes*. A paciente realizou eletroneuromiografia (ENMG), tomografia de crânio (TC) e ressonância magnética de encéfalo (RM). A ENMG não mostrou anormalidades, porém o padrão dos movimentos anormais foi sugestivo de quadro periférico. Os exames de imagens mostraram atrofia dos núcleos da base à esquerda e lesões hipodensas na substância branca sugestiva de infartos lacunares. Sendo possível a causa periférica ou central como responsável pelo quadro, sugerimos que a combinação dos dois fatores também deva ser considerada como mais um fator etiológico. A paciente apresentou uma resposta satisfatória com o uso de carbamazepina, diminuindo o quadro álgico e também os movimentos involuntários.

Unitermos: Pernas dolorosas, movimentos involuntários, núcleos da base.

Introdução

A síndrome *painful legs and moving toes* (PLMT) foi descrita pela primeira vez por Spillane *et al.*¹. Essa síndrome consiste em uma associação de movimentos involuntários dos artelhos e dos pés com dor no membro inferior afetado. O espectro doloroso é amplo, variando de um desconforto permanente até uma dor intensa do tipo *causalgia*, mas sem os componentes simpaticorreflexos. Também são observados casos que não apresentam dor². Esta condição, sem dor, é conhecida como síndrome *painless legs and moving toes*, descrita por Walters *et al.*³. Os movimentos involuntários são caracterizados pela combinação de flexão e extensão e de adução e abdução dos artelhos, do tipo atetose, e podem ser suprimidos voluntariamente¹. Em geral, a dor precede o quadro de movimentos involuntários, mas o inverso também pode ocorrer. Dressler *et al.*⁴ descreveram 23 pacientes com essa síndrome, e 18 tiveram como primeira mani-

festação o quadro álgico. Entre os cinco outros pacientes, apenas em dois os movimentos precederam a dor e nos outros três a dor não ocorreu. Os sintomas podem começar de um lado e, posteriormente, tornarem-se bilaterais.

Quanto a etiopatogenia, o trauma da medula espinhal ou da cauda equina, a lesão de raízes lombares, o trauma ósseo ou de partes moles dos pés e a neuropatia periférica têm um papel importante em alguns casos^{1,4,5,6,7,8}. Processos infecciosos também foram associados ao quadro⁸ e o aparecimento dessa síndrome induzida por drogas ocorreu com o uso concomitante da vincristina com o metronidazol⁹, e da citosina arabinoside (Ara C)¹⁰. O objetivo deste trabalho é apresentar o caso de um paciente portador de PLMT com evidência de envolvimento encefálico e periférico simultaneamente, uma combinação ainda não descrita, e discutir a possível correlação etiopatogênica desses achados.

¹ Pós-graduanda de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Mestre em Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

³ Doutora em Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

⁴ Doutor em Neurologia e Chefe do Setor de Distúrbios do Movimento da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

Descrição de caso

Paciente do sexo feminino, de 55 anos, obesa e hipertensa, procurou Hospital São Paulo por ter apresentado três episódios de ataques isquêmicos transitórios manifestados, clinicamente, por parestesia e parêstesia, ora do membro superior direito ora do lado oposto, com regressão espontânea e completa em cinco minutos. Notou-se o aparecimento de movimentos involuntários nos artelhos à direita e dor no membro inferior do mesmo lado, simultaneamente com o início de sintomatologia vascular há um mês e meio. A dor era de moderada intensidade, localizada na panturrilha direita, tinha um caráter de queimação, intermitente, sem relação com os movimentos involuntários e sem fenômenos simpáticos acompanhando. Ao exame, notava-se uma paciente obesa com pressão arterial de 160 mmHg x 80 mmHg. Apresentava movimentos de flexão e extensão de todos os artelhos e hálux acompanhados ou não de flexão e extensão do pé direito, arrítmicos, intermitentes, de pequena amplitude, não suprimidos voluntariamente, que pioravam com a distração da paciente. A força muscular era normal, os reflexos profundos hipoativos, globalmente, sem alterações semiológicas em pares cranianos, provas de sensibilidade superficial e profunda normais.

Após um mês, o membro inferior esquerdo também foi acometido, porém com menor intensidade. A investigação com exames laboratoriais de rotina revelaram que a paciente era diabética com glicemia de jejum de 120 mg/dl e com teste de tolerância oral à glicose confirmando o achado.

Foi submetida à eletroneuromiografia (ENMG), que não mostrou sinais típicos de uma neuropatia periférica, mas que revelou descargas espontâneas, esporádicas, de frequência irregular, baixa amplitude, vistas sincronicamente em músculos antagonistas que sugeriam um envolvimento periférico (Figura 1). O estudo Doppler fluxométrico das carótidas evidenciou velocidades sistólicas e diastólicas normais, bilateralmente. Na tomografia computadorizada de crânio (TC) observamos uma assimetria de núcleos caudados e, no lado esquerdo, sinais de atrofia. Na ressonância nuclear magnética (RNM) esses achados foram mais evidentes, em que pudemos observar também uma discreta atrofia dos núcleos da base à esquerda e mínimas lesões na substância branca à direita, sugerindo pequenas áreas de isquemia e gliose (Figura 2).

Foi prescrita carbamazepina na dose de 200 mg/dia. Após um mês de terapia a paciente referiu melhora do quadro algíco e uma diminuição dos movimentos, porém sem remissão completa do quadro.

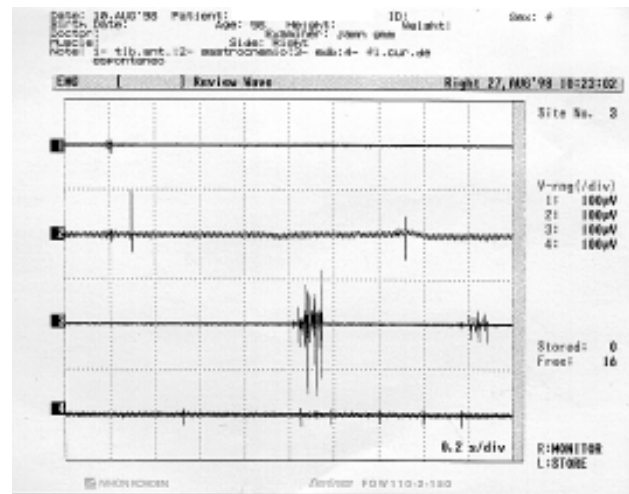


Figura 1

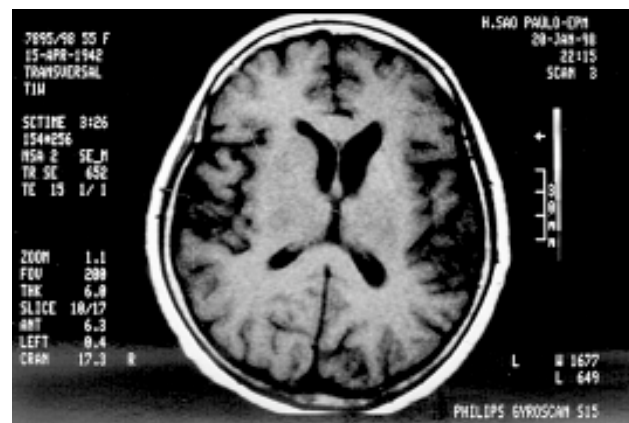


Figura 2 Imagem de ressonância magnética em que observamos, como principal achado, a assimetria dos núcleos caudados e, no lado esquerdo, sinais de atrofia.

Discussão

Existem diversas descrições sugerindo o sítio de lesão nos pacientes com PLMT: podemos encontrar alterações tipo neuropatia^{2,4,9,10,11,12,13,14,15,16}, plexopatia¹⁷, radiculopatia^{4,5,6,14}, lesão óssea e de partes moles^{4,5}.

Schoenen *et al.*¹⁴ descreveram quatro pacientes com provável envolvimento central por apresentar discinesias faciais associadas ao quadro; em três desses pacientes, o componente doloroso era mais brando, e ainda um deles apresentava TC com alargamento do sistema ventricular e uma cisternocintilografia que sugeria hidrocefalia de pressão compensada. Leger *et al.*¹¹ descreveram o caso de um paciente com PLMT associado a espasmo hemifacial, sincinesias oculolabiais e reflexo cutâneo-plantar em extensão, também mostrando evidência de lesão central.

O mecanismo fisiopatológico ainda é controverso. Shaibani *et al.*² descreveram um paciente com movimentos involuntários como os descritos por Spillane *et al.*¹, porém sem dor e associados à neuropatia hereditária sensível a pressão e a outros movimentos anormais, tais como distonia e mioclonia. Os autores sugeriram que os movimentos anormais seriam devidos a um mecanismo central induzido pela patologia periférica. Tan e Tan¹⁶ concordam com essa hipótese baseados em Dressler *et al.*⁴, os quais citam as mudanças que uma lesão no nervo periférico poderia causar uma ativação neuronal no corno posterior, nos núcleos da coluna dorsal ventral do tálamo e no córtex somatosensorial. Schott⁵ apóia a idéia de que microtraumas periféricos poderiam disseminar um estímulo irritativo para a medula espinhal, o que envolve fibras sensitivas, motoras e autonômicas, traduzindo-se na síndrome de PLMT.

Nathan⁸ propôs que os movimentos coordenados dos artelhos são causados pela ativação de interneurônios medulares por estímulos vindos das raízes posteriores. Já Pla *et al.*¹⁵ propõem, no caso de seu paciente que possuía uma síndrome do túnel do tarso associada com PLMT, que o mecanismo gerador dos movimentos e da dor seja periférico, pois bloqueios abaixo do nível da compressão podiam suprimir os movimentos, enquanto os acima não tinham o mesmo efeito. Mitsumoto *et al.*¹⁸ descreveram um paciente com mononeurite hipertrófica e propuseram que essa lesão periférica é eletricamente irritável, causando os movimentos anormais. Walters *et al.*³ descrevem a síndrome *painless leg and moving toes* sem evidência de lesão central ou periférica. Esses autores também discutem a possibilidade de tratar-se de síndrome de etiologia diversa da PLMT ou de uma forma frustra. Schoenen *et al.*¹⁴ acreditam que PLMT seja uma síndrome com mecanismos fisiopatológicos diferentes, podendo ser central ou periférica. Para ajudar a diferenciar os dois grupos, mesmo sabendo que não se trata de sinais específicos, propõe-se a observação da intensidade da dor, da presença de câibras, da evidência de radiculopatia ou neuropatia e de discinesias. Sugerem que a ENMG seja essencial para distinguir se uma lesão é periférica ou central. Quando periférica, a ENMG mostra descargas espontâneas com amplitude pequena (100 μ V a 2 μ V), frequência irregular (4 Hz a 6 Hz) e curta duração (10 m/s a 80 m/s), vistas sincronicamente em músculos antagonistas; quando central, mostra descargas de grande amplitude (1 μ V a 3 μ V), com frequência

mais lenta (1,5 Hz a 3 Hz) e longa duração (160 m/s a 500 m/s), alternando em músculos antagonistas. Em nosso paciente, observamos descargas espontâneas, esporádicas, de frequência irregular, baixa amplitude, vistas sincronicamente em músculos antagonistas, sugerindo um acometimento periférico segundo esse critério.

Várias tentativas terapêuticas já foram feitas. Algum sucesso foi observado com o uso de baclofeno^{4,11,14,16,19} e com clonazepam^{16,19,20}. Shaibani *et al.*² não obtiveram boa resposta com clonazepam, mas o paciente apresentou discreta melhora com triexifenidila. Analgésicos, esteróides, vitamina B12, propranolol, ACTH, drogas parassimpáticas, quinino, frio local, injeções de anestésicos locais, carbamazepina, anticolinérgicos, anti-serotonérgicos, L-dopa, amantadina, benzodiazepínicos, neurolépticos, tetrabenazina, milacemida, antidepressivos, vibração, estimulação elétrica transcutânea, acupuntura e bloqueio simpático foram tentados, sem, contudo, obter uma resposta satisfatória^{1,4,5,7,8,11,13,14,20,21}. Gastaut⁹, Malapert e Degos¹⁰, assim como nós, obtiveram boa resposta com a carbamazepina. Bovier *et al.*²² utilizaram progabide em um paciente, obtendo resultados satisfatórios. Guieu *et al.*⁷ utilizaram estimulação combinada vibratória e elétrica transcutânea com alívio da dor e desaparecimento dos movimentos. Leger *et al.*¹¹ obtiveram um bom efeito com o uso de reserpina em um paciente com provável origem central para a síndrome.

Nosso paciente apresentou os sintomas da síndrome descrita por Spillane¹. Mesmo se tratando de uma paciente diabética, não observamos anormalidades na sua ENMG típicas de uma neuropatia diabética, porém as descargas espontâneas encontradas falam a favor de origem periférica para a sintomatologia apresentada segundo critério de Schoenen *et al.*¹⁴. Os achados de imagem obtidos nesse caso, por outro lado, apontam para um acometimento do sistema nervoso central. O envolvimento central com isquemia e atrofia de núcleos da base não costuma estar associado a PLMT e esse achado de nosso paciente poderia ser uma coincidência, já que também isquemias lacunares podem ser assintomáticas em muitos indivíduos. De qualquer modo, também podemos supor que a combinação dos achados (central e periférico) poderia favorecer o desenvolvimento do quadro clínico. O envolvimento central e periférico em um mesmo paciente, como descrito em nosso paciente, também pode ser uma das causas de PLMT.

SUMMARY**Painful legs and moving toes syndrome associated with alterations in the basal ganglia nuclei**

We report on a female patient with the syndrome of painful legs and moving toes. The patient was submitted to electroneuromyography, tomography and magnetic resonance image of the head. The electroneuromyography (EMG) showed no abnormalities, however the EMG pattern of movements suggested a periferal disorder. The image examinations showed atrophy in the left side basal ganglia nuclei and hypodense lesions in the white matter suggestive of lacunary infarcts. If it is consider that this syndrom could be caused by central or peripheric disorders, we suggest that this patient had both etiologies. The response to carbamazepine was successful in relieving her pain as well as almost eliminating the involuntary movements.

Keywords

Painful legs, involuntary movements, basal ganglia nuclei.

Referências

1. Spillane JD, Nathan PW, Kelly RE, Marsden CD. Painful legs and moving toes. *Brain*, 94(3):541-56, 1971.
2. Shaibani A, Gooch C, Harati Y. Moving toes and myoclonus associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP). *Muscle Nerve*, 20(7):881-3, 1977.
3. Walters AS, Hening WA, Shah SK, Chokroverty S. Painless legs and moving toes: a syndrome related to painful legs and moving toes? *Mov Disord*, 8(3):377-9, 1993.
4. Dressler D, Thompson PD, Gledhill RF, Marsden CD. The syndrome of painful legs and moving toes. *Mov Disord*, 9(1):13-21, 1994.
5. Schott GD. Painful legs and moving toes: the role of trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44(4):344-6, 1981.
6. Wulff CH. Painful legs and moving toes. A report of 3 cases with neurophysiological studies. *Acta Neurol Scand*, 66(2):283-7, 1982.
7. Guieu R, Tardy-Gervet MF, Blin O, Pouget J, Guy B. Pain relief achieved by transcutaneous electrical nerve stimulation and/or vibratory stimulation in a case of painful legs and moving toes. *Pain*, 42(1):43-8, 1990.
8. Nathan PW. Painful legs and moving toes: evidence on the site of the lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41(10):934-9, 1978.
9. Gastaut JL. Painful legs and moving toes. A drug-induced case. *Rev Neurol (Paris)*, 142(6-7):641-2, 1986.
10. Malapert D, Degos JD. Painful legs and moving toes. Neuropathy caused by cytarabine. *Rev Neurol (Paris)*, 145(12):869-71, 1989.
11. Leger JM, Lubetzki C, Bouche P, Bor Y, Brunet P. Painful legs and unstable toes. *Rev Neurol (Paris)*, 141(4):296-304, 1985.
12. Sahashi K, Tsuchiya I, Iwase S, Ibi T, Mano T. Clinical analyses on moving toes in painful legs and moving toes. *Rinsho Shinkeigaku*, 29(7):849-53, 1989.
13. Montagna P, Cirignotta F, Sacquegna T, Martinelli P, Ambrosetto G, Lugaresi E. Painful legs and moving toes associated with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46(5):399-403, 1983.
14. Schoenen J, Gonce M, Delwaide PJ. Painful legs and moving toes: a syndrome with different physiopathologic mechanisms. *Neurology*, 34(8):1108-12, 1984.
15. Pla ME, Dillingham TR, Spellman NT, Colon E, Jabbari B. Painful legs and moving toes associates with tarsal tunnel syndrome and accessory soleus muscle. *Mov Disord*, 11(1):82-6, 1996.
16. Tan AK & Tan CB. The syndrome of painful legs and moving toes – a case report. *Singapore Med J*, 37(4):446-7, 1996.
17. Scherokman B, Jabbari B, Ling G. Painful legs and moving toes – favorable response to lioresal and association with HIV infection [abstract]. *Neurology*, 41:245, 1991.
18. Mitsumoto H, Levin KH, Wilbourn AJ, Chou SM. Hypertrophic mononeuritis clinically presenting with painful legs and moving toes. *Muscle Nerve*, 13(3):215-21, 1990.
19. Sandyk R. Neuroleptic-induced painful legs and moving toes syndrome: successful treatment with clonazepam and baclofen. *Ital J Neurol Sci*, 11(6):573-6, 1990.
20. Sichere P, Valade D, Morizot-Koutlidis R, Margot-Duclot A. Painful legs and moving toes syndrome. Apropos of 2 new cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 57(1):25-8, 1990.
21. Lance JW, Andrews C. Dysaesthesia-dyskinesia: a syndrome of painful legs and moving toes. *Proc Aust Assoc Neurol*, 9:87-90, 1973.
22. Bovier P, Hilleret H, Tissot R. Progabide treatment of a case of the syndrome of painful legs and moving toes. *Rev Neurol (Paris)*, 141(5):422-4, 1985.

Endereço para correspondência:

Dra. Thaís Minett
Av. Conselheiro Rodrigues Alves, 890, ap. 61
CEP 04014-010 – São Paulo, SP

REVISTA NEUROCIÊNCIAS

*Disciplina de Neurologia – Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo*

VOLUME 9 – NÚMERO 2 – AGOSTO 2001

Produção Editorial:

LEMOS EDITORIAL & GRÁFICOS LTDA.

Rua Rui Barbosa, 70 – Bela Vista
CEP 01326-010 – São Paulo, SP
Telefax: (0xx11) 3371-1855
E-mail: lemos@lemos.com.br

Diretor-presidente: Paulo Lemos

Diretor-superintendente: José Vicente De Angelo

Vice-presidente de negócios: Idelcio D. Patricio

Gerente comercial: Jorge Rangel

Representante no Rio de Janeiro: Roberto Amoêdo – Tel.: (0xx21) 262-9817

Coordenação comercial: Edileuza Machado

Produção editorial: Sandra Santana (coord.), Flávio Santana (diagr.), Ana R. B. Ribeiro e
Danielle Sales (rev.)

Produção gráfica: Altamir França

Periodicidade: Quadrimestral

Toda correspondência relacionada ao Editorial, bem como textos para publicação,
deve ser encaminhada aos cuidados do Conselho Editorial para:

REVISTA NEUROCIÊNCIAS

*Disciplina de Neurologia – Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo*

ISSN 0104-3579

Rua Botucatu, 740 – CEP 04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: cardeal@sun-nepi.epm.br

***Pede-se permuta
On prie l'échange
Exchange is requested***