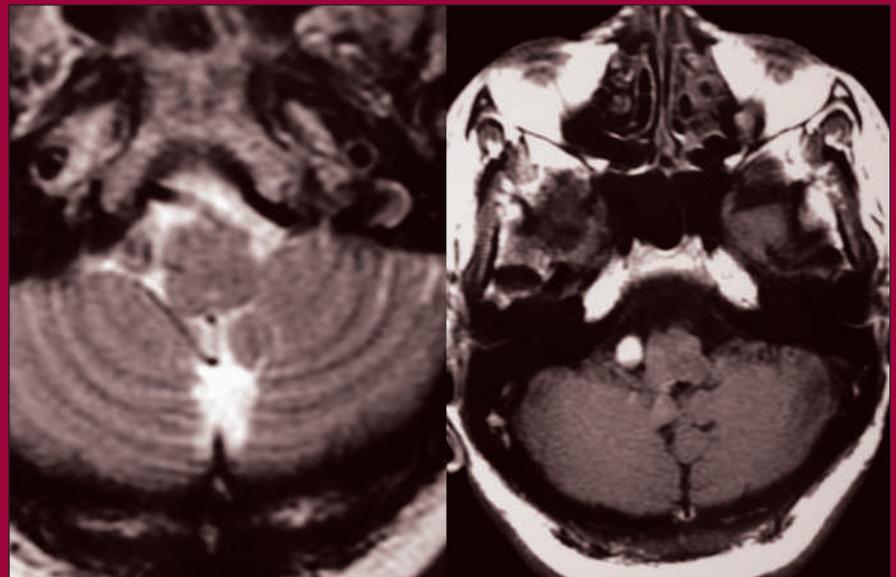


Volume 12 • Número 2 • 2008

# REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA

Centro de Estudos e Pesquisas  
Juliano Moreira (CEPS)  
Fundação de Neurologia e  
Neurocirurgia - Instituto do Cérebro



*Publicada pela  
Contexto Publishing*



---

Volume 12 • Número 2 • Mai/Ago 2008

---



# REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA

---

Publicação Oficial da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia (Instituto do Cérebro)  
e Centro de Estudos e Pesquisas Juliano Moreira (CEPES)

*EDITOR-CHEFE*

Antonio de Souza Andrade Filho  
William Dunningham

PUBLICADO PELA CONTEXTO

Mai/Ago 2008  
*Impresso no Brasil*



# **REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA E PSQUIATRIA**

Publicação Oficial da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia (Instituto do Cérebro)  
e Centro de Estudos e Pesquisas Juliano Moreira (CEPES)

## **EDITOR-CHEFE**

Antônio de Souza Andrade Filho (BA)  
William Dunningham (BA)

## **EDITOR CIENTÍFICO**

Roberto Badaró (BA)

## **EDITORES ASSOCIADOS**

Abelardo Queiroz Campos Araújo (RJ)  
Bernardo Galvão Castro Filho (BA)  
Carlos Maurício de Castro Costa (CE)  
Charles Nemeroff (EUA)  
Jaderson Costa da Costa (RS)  
João Romildo Bueno (RJ)  
Jorge Alberto Costa e Silva (OMS)  
Luiz Augusto Franco de Andrade (SP)  
Oswaldo J.S. Nascimento (RJ)  
Paulo Roberto Brito Marques (PE)  
Rosa Garcia Lima (BA)  
Rubens Reimão (SP)  
Wilson Luiz Sanvito (SP)

## **CORPO EDITORIAL**

Aristides Cheto de Queiroz (BA)  
Carlos Chouza (Uruguai)  
Carlos Umberto Pereira (SE)  
Eduardo Kalina (Argentina)

Egilius L.H. Spierings (EUA)  
Frederico Luis da Silva Figuerôa (BA)  
Hélcio Alvarenga (RJ)  
José Marcos Pondé Fraga Lima (BA)  
Juan José Lopes Ibor (Espanha)  
Luiz Alberto Barcheschi (SP)  
Manoel Paes de Souza (Portugal)  
Márcio César de Melo Brandão (BA)  
Marcos R.M. Freitas (RJ)  
Michel Dumas (França)  
Milbert Scaff (SP)  
Othon Bastos (PE)  
Pierre Bouche (França)  
Regina Papaiz Alvarenga (RJ)  
Roberto Fernandes Labriola (Argentina)  
Rubens José Gagliardi (SP)  
Uriel Halbreich (EUA)  
Wania Márcia de Aguiar (BA)

## **REDAÇÃO**

Jorge Alberto Costa e Silva (OMS), *Diretor de Publicação*  
Luciana Bastianelli, *Gerente de Edição*  
Christian Knop, *Coordenador Editorial*  
Itana Oliveira, *Secretária*  
Elaine Menzes, *Secretária Adjunta*  
Contexto Publishing, *Edição e Impressão*

**A Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria (RBNP)**, fundada em 1996, é uma publicação oficial da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia (Instituto do Cérebro) e Centro de Estudos e Pesquisas Juliano Moreira (CEPES). É publicada e gerenciada pela Contexto Publishing - Rua Alfredo Magalhães, 04/Barra, 40140-140, Salvador-Bahia-Brazil. Com uma tiragem de 5.000 exemplares, é editada trimestralmente (Jan/Fev/Mar, Abr/Mai/Jun, Jul/Ago/Set, Out/Nov/Dez).

### Suporte Administrativo

Artigos submetidos para publicação, correspondência referente a separatas de artigos publicados, reclamações, mudança de endereços, marketing e propaganda e demais comunicados devem ser encaminhados aos Editores-Chefes, Antônio de Souza Andrade Filho e/ou William Dunningham, para quaisquer dos endereços:

Contexto Publishing  
Rua Alfredo Magalhães, 04/Barra, Cep: 40140-140,  
Salvador-Bahia-Brasil.  
Tel: (55 71) 3264-2971  
Fax: (55 71) 3264-3326  
E-mail: contexto@contexto-ba.com.br

Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro  
Rua Deocleciano Barreto, 10/Barra, Cep: 40140-110,  
Salvador-Bahia-Brasil.  
E-mail: fundacaoneuro@veloxmail.com.br.  
Tel: (55 71) 4009-8888.  
Fax: (55 71) 3332-2373.

**Capa:** Figura da esquerda: RNM encéfalo em corte axial T1 evidenciando imagem hiperintensa esferóide compatível com formação aneurismática em artéria vertebral direita levando à compressão bulbar adjacente. Figura da direita: RNM encéfalo em corte axial T2 evidenciando imagem hipointensa esferóide compatível com formação aneurismática em artéria vertebral direita levando à compressão bulbar adjacente. Fotos relacionadas ao artigo "Índrome de Wallenberg Secundária a Aneurisma Gigante de Artéria Vertebral", de Antônio de Souza Andrade Filho et al., publicado nesta edição, página 88.

### Permissão

Copyright 2008 pertence à **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria (RBNP) e Contexto Publishing**. Todos os direitos reservados. Salvo sob autorização oficial da *RBNP* e Contexto, nenhuma parte ou seção da *RBNP* poderá ser reproduzida em qualquer forma ou por quaisquer meios. A autorização para fotocópia ou reprodução de qualquer material veiculado pela *RBNP* deverá ser feito pela mesma ou pela Contexto através de carta oficial, na qual deverão conter, o volume, o número e as páginas a serem autorizadas.

### Assinaturas

Taxa de assinatura (01 ano) para a *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria (RBNP)* :\*

	Brasil (R\$)	Exterior (US\$)
Individual	80	80
Instituição	120	120
Especial*	40	40

\* As assinaturas poderão ser efetuadas mediante dinheiro ou cheque, este último endossado à Fundação de Neurologia e Neurocirurgia e remetido à Contexto Publishing.

\*\*Estudantes, residentes e membros da Fundação.

**Periodicidade:** Quadrimestral

**Tiragem desta edição:** 5.000 exemplares

**Circulação via ECT:** 4.763

**Indexação:** LILACS, SCIELO (em processo)

**A RBNP é membro associado da ABEC (Associação Brasileira de Editores Científicos)**

**Fontes de Referência e Indexação:** EMBASE - Excerpta Medica; IBICT - Sumários Correntes Brasileiros; Periódica - CICH-UNAM

© 2008 Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria  
Contexto Publishing  
Todos os direitos reservados.

# REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA

Volume 12 • Number 2

Mai/Ago 2008

## Editorial

- 67 A Neurologia e Espinoza  
*Antônio de Souza Andrade Filho*  
*William de Azevedo Dunningham*

- 88 Síndrome de Wallenberg Secundária a Aneurisma Gigante de Artéria Vertebral  
*Antônio de Souza Andrade Filho, Marcos Pondé Fraga Lima, Nizael Figueiredo Bernardo, Ramon de Almeida Kruschewsky, Mauricea Novaes Costa Pereira*

## Artigos Originais

- 68 Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Cefaléia Pós-Traumática Crônica  
*Frederico L.S. Figueirôa, Lucas B. Miranda, Edilberto A. Cerqueira Filho, Antônio A. de Souza Fiho*

- 71 Prejuízo Cognitivo, Traumas na Infância e Transtornos Psiquiátricos em Pacientes com Crises Psicogênicas Não-Epilépticas  
*Karin Vieira, Victor Mascarenhas de Andrade Souza, Mirna Portuquez*

- 75 Imunoglobulina em Síndrome de Guillain-Barré: Proposta de Uma Nova Dosagem Terapêutica  
*Antônio de Souza Andrade Filho, Vinícius Scherner Rossi, Mauricéia Novaes Costa Pereira, Frederico Luis da Silva Figueirôa*

## Relato de Caso

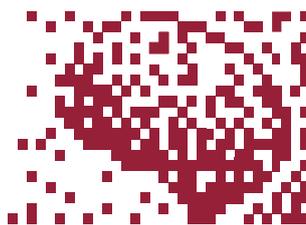
- 83 Células Tronco Mesenquimais, Aspectos Gerais e Possibilidade de Utilização na Terapêutica de Doenças Neurodegenerativas: Relato de Caso e Revisão de Literatura  
*ARonald Pallotta, Aline Torres, Daniel Brito, Denise Ferreira Lima, Iana Monteiro Lima Gomes, Thiago Espírito Santo, Rebeca Sena, Antonio Andrade de Sousa Filho*

## Artigo de Opinião

- 91 Homenagem ao Mestre - Norival Sampaio  
*Rosa Garcia*

## Normas para Publicação

## Política Editorial



**FUNDAÇÃO DE  
NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA  
INSTITUTO DO CÉREBRO**

**NEUROLOGIA**

Dr. Antonio de Souza Andrade Filho  
Dr. Frederico Luiz Figueroa  
Dr. João Caricchio Neto  
Dr. Marcos Laire Gomes Soares  
Dra. Marize Silva Varjão  
Dr. Vinicius Scherner Rossi

**NEUROCIRURGIA**

Dr. Ademar Ferreira Junior  
Dr. José Marcos Pondé  
Dr. Josildo Martins  
Dr. Márcio Cesar de Mello Brandão  
Dr. Márcio Ancilon  
Dr. Paulo José Lima Cardoso  
Dr. Raimundo Fernandes  
Dr. Luiz Augusto Soeiro  
Dr. Siegfried Pimenta Kuehnitzsch

**NEUROPEDIATRIA**

Dr. Solon Santana Fontes Filho

**PSIQUIATRIA**

Dr. Gilberto Lago  
Dra. Maria de Lourdes Costa Filha  
Dr. William Dunningham  
Dr. Hélio Andrade Aguiar Filho  
Dra. Giulia Miranda Rosa Santoro

**ANGIOLOGIA**

Dra. Ethel Figueroa

**CARDIOLOGIA**

Dr. Luiz Henrique Rios  
Dr. Vinicius Guedes Rios

**FONOAUDIOLOGIA**

Fga. Silva Reis  
Fga. Gabriela Alves Carvalho

**GERIATRIA**

Dra. Maria de Lourdes C. Pinto  
Dr. Rafael Leite Fernandes

**NEUROPSICOLOGIA**

Dra. Rose Meire Oliveira Meira  
Dra. Rita de Cassia Nascimento

**ELETRONEUROMIOGRAFIA**

Dra. Daniela Morange  
Dra. Dilcenea Amorim  
Dr. Sued Jakson Costa  
Dr. Vansebergues Alves

**TERAPIA OCUPACIONAL**

Dr. Michel Vieira Araujo

**LIQUOROLOGIA**

Dr. Otávio Carvalho

**MAPEAMENTO CEREBRAL EEG DIGITAL**

Dr. Antonio de Souza Andrade Filho  
Dra. Miriam Sepulveda

**DUPLEX SCAN ECOGRAFIA**

Dr. Vinicius Guedes Rios

**FISIOTERAPIA**

Fta. Juliana Lemos de Sant'Ana  
Fta. Karin Medina Rocha  
Fta. Marcelo Santos de Almeida

**RPG**

Fta. Karin Medina Rocha

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

Dr. Marcos Machado

## A Neurologia e Espinosa

Ele afirma sem qualquer hesitação: Espinosa – não Descartes – foi o verdadeiro detonador do pensamento moderno, tendo se convertido, por isso, em uma espécie de patrono da Neurociência Cognitiva. Com efeito, na sua **Ética**, livro publicado postumamente, ante a resistência do *establishment* de então a seu pensamento, exposto em obras anteriores, o filósofo português-holandês teve este insight: “A idéia do espírito humano é construída a partir de um objeto – o corpo”.

Quem o diz não é qualquer um, mas o português radicado nos Estados Unidos, António Damásio, diretor do Departamento de Neurologia da Universidade de Iowa, e um dos mais conceituados cientistas dessa área no mundo. De acordo com o cientista, a colocação citada acima “antecipa os conhecimentos da neurologia moderna”.

“Com efeito”, prossegue Damásio, “a consciência de si mesmo é construída a partir de uma imagem do corpo, decorrente, por sua vez, das sensações que experimentamos (frio, calor palpitações do coração, movimentos etc). Elaboramos uma imagem do nosso corpo e de suas reações em função dos constrangimentos externos. Representação do corpo e consciência estão intimamente ligados”.

De acordo com ele, isso ocorre porque o corpo precisa verificar de forma incessante se seu equilíbrio (homeostase) está sendo respeitado. “O cérebro precisa receber informações sempre atualizadas sobre o estado do corpo, a fim de regular os mecanismos vitais”.

Diante de um perigo, por exemplo, o corpo reage por meio de um conjunto de reações fisiológicas que o cérebro converte em atividade neuronal. É tendo consciência dessa atividade que toma a decisão de agir de determinada forma. Na opinião do neurologista, “essa é a única maneira de o organismo sobreviver em um meio em perpétua mudança”, porque para isso “não bastam emoções sem sentimentos conscientes”.

### E os Bichos?

Dessa forma, Damásio – com outros neurologistas de ponta – bate firme na postura de Descartes quando defendeu que a principal qualidade humana é a capacidade de raciocinar livre de qualquer interferência do corpo. Na verdade, Descartes – um católico praticante – chegou ao ponto de propagar este absurdo: “eu não preciso do meu corpo para existir”. É bom lembrar que pavões unguilados da área acadêmica e jornalistas absolutamente (por eles) desinformados insistem, apesar disso, em falar do, a esta altura com clima de Kafka, “racionalismo cartesiano”.

Damásio e a esposa Hanna (também neurologista há 30 anos) reuniram um dos maiores bancos de dados sobre lesões cerebrais do mundo, reunindo dossiês neurológicos de milhares de pacientes. Foi estudando as conseqüências pensamentais e comportamentais dessas lesões que lograram obter as chaves para a compreensão do funcionamento do cérebro normal.

A partir daí, descobriram que doenças e acidentes que perturbam o funcionamento do corpo repercutem no estado mental, não só nos juízos como nas emoções. Na outra mão, as emoções determinam em parte o modo pelo qual tomamos decisões e elaboramos uma auto-imagem. Essa é a mensagem subjacente nos livros **O Erro de Descartes** e **Em Busca de Espinosa**. Para que não reste qualquer dúvida de que os sentimentos marcam toda nossa existência, ele carimba: “emoções e sentimentos são uma experiência condensada de vida”.

Eis o próprio Damásio falando: “o que me fascina no estudo das lesões cerebrais são os efeitos que produzem na mente. Quando determinada região é anômala ou está destruída, o comportamento do paciente pode mudar completamente, mas às vezes de forma bem sutil. Como entender, por exemplo, que uma pessoa disponha de notável quociente intelectual, mas seja incapaz de tomar decisões sensatas, de organizar sua trajetória de vida a longo prazo, isto é, sua carreira e sua vida familiar?”

Um detalhe dos mais importantes nesse cenário mental, ainda de acordo com Damásio, é o paciente não se dar conta de situações de perigo, é não poder acessar o mecanismo de reações normais, como, por exemplo, as que temos diante de uma situação perigosa e que nos leva a adotar uma atitude de prudência e de retraimento. Enfim: neles, “esse mecanismo foi bloqueado pelas lesões”.

Qualquer estudioso do assunto sabe que, quando temos medo, o ritmo cardíaco é acelerado, a boca seca, a pele empalidece e os músculos se contraem. Essa reações são automáticas e inconscientes. É aí que Damásio estabelece a distinção entre emoções e sentimentos: “os sentimentos surgem quando temos consciência dessas emoções corporais, no momento em que elas são transferidas para certas regiões do cérebro, onde são codificadas na forma de atividade neuronal.”

Os bichos preenchem essas condições, principalmente quando buscam se livrar – no caso dos mais fracos – dos seus predadores. Nesse caso, teriam eles também consciência. O neurologista acha que, sim, os bichos formam conceitos simples de si mesmos, mas em uma forma que denomina de “núcleo de si”. E conclui: “para um eu mais amplo, como o encontrado na espécie humana, faz-se necessária uma memória autobiográfica, que, se neles existe, ainda não detectamos”.

**Antonio de Souza Andrade Filho**

**William Dunningham**

*Editores - Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*

## Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Cefaléia Pós-Traumática Crônica

### Clinical and Epidemiological aspects of Chronic Post-Traumatic Headache

Frederico L.S. Figueirôa<sup>2</sup>, Lucas B. Miranda<sup>3</sup>, Edilberto A. Cerqueira Filho<sup>3</sup>, Antônio A. de Souza Filho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Professor Titular de Neurologia da EBMSP/FBDC e Professor Adjunto IV Doutor do Departamento de Neuropsiquiatria da FM/UFBA;

<sup>2</sup>Professor Assistente de Neurologia da EBMSP/FBDC; <sup>3</sup>Acadêmicos do Curso de Medicina da EBMSP/FBDC; Salvador, BA, Brasil

**Existem muitas controvérsias acerca da patogênese da cefaléia pós-traumática: se vem de alterações orgânicas devido a um trauma crânioencefálico ou se os acometidos desta condição buscam um ganho secundário. O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos da cefaléia pós-traumática crônica (CPTC) em dois ambulatórios de referência da cidade de Salvador-BA. Foram estudados 33 pacientes que preencheram os critérios estabelecidos para CPTC. Seis por cento apresentaram freqüência de cefaléia de menos de 1 dia por mês, 49% apresentaram freqüência de 1 a 7 dias por mês, 30% de 8 a 14 dias por mês, 6% por mais de 14 dias por mês e 9% apresentaram cefaléia diariamente. Quanto à intensidade, 3% dos pacientes classificaram a cefaléia como leve, 30% como moderada e 67% como grave. Vinte e sete por cento caracterizaram a sua cefaléia como “em pressão”, 61% como pulsátil e 12% como “em pontada”, tendo sido diagnosticada migrânea em 79% dos pacientes e cefaléia tensional em 21% dos pacientes. A maior prevalência de migrânea se deve ao fato de um centro especializado recrutar os pacientes mais graves, e reforça a hipótese orgânica para origem da CPTC.**

**Palavra-Chave:** cefaléia pós-traumática crônica.

*Current data describes 75% to 85% of chronic post-traumatic headaches (CPTH) have a clinical presentation of tension-type headache. Pathogenesis of post-traumatic headache has been controversial, is it an organic secondary lesion to the head trauma or it is simulated on aim of a secondary gain. This study aimed to describe the clinical and epidemiological aspects of CPTH in 2 headache centers in Salvador's city. We studied 33 patients that fulfilled the established criteria for CPTH. The frequency of headache was less than 1 day/month in 6% of the patients, 1 to 7 days/month in 49% of the patients, 8 to 14 days/month in 30% of the patients, more than 14 days/month in 6% and 9% had daily headache. Intensity was analyzed and 3% of the patients referred mild headache, 30% moderate and 67% referred severe headache. Twenty-seven per cent characterized the headache of “pressing”, 61% of “pulsating” and 12% referred the pain manifesting like “sharp”. Migraine type was diagnosed in 79% of the patients and tension-type headache in 21%. A highest prevalence of migraine may be explained by the recruitment of more severe patients in specialized centers and it supports the hypothesis of an organic pathogenesis for the CPTH.*

*Key-Words:* chronic post-traumatic headache.

A cefaléia é o sintoma mais proeminente após uma lesão na cabeça, pescoço ou cérebro. A cefaléia pós-traumática (CPT) se inicia em até sete dias após o traumatismo craniano, ou após a recuperação da consciência que se segue ao traumatismo, e, se persistir por mais de três meses após a lesão, é denominada cefaléia pós-traumática crônica (CPTC).

A CPTC pode estar associada a outros sintomas como irritabilidade, tontura, insônia, ansiedade, redução da memória, fadiga, redução da concentração, intolerância a ruídos e alterações da personalidade, formando a síndrome pós-traumática (SPT) [1-3]. Todos esses sintomas da SPT contribuem para uma baixa qualidade de vida e incapacidade dos pacientes. Existem poucas evidências que relacionam a incidência de cefaléia e a gravidade do trauma; alguns estudos mostram ser mais freqüente em traumatismos cranioencefálicos (TCE) moderados a leves [3-6].

Endereço para correspondência: Dr. Antônio S. Andrade Filho. E-mail: andradeneuro@uol.com.br. Rua Deocléciano Barreto, 10 – Graça/Centenário – Salvador – Bahia. CEP: 40150-400. Fone: (71) 4009-8888.

Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria 2008;12(2):68-70.  
© 2008 Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria e Contexto Publishing. Todos os direitos reservados.

Em um estudo retrospectivo realizado na cidade de São Paulo, Maset et al. [6] encontraram incidência de TCE de 456 internações por 100.000 habitantes, com maior acometimento na faixa etária entre 20 e 29 anos. Melo et al. [7] revisaram 555 prontuários de pacientes admitidos vítimas de TCE em uma emergência na cidade de Salvador em 2001, sendo que 7,7% dos TCEs eram moderados e 63,8% eram leves, o que traduz grande número de pacientes com potencial risco para desenvolverem a CPTC.

O risco de se desenvolver cefaléia após um TCE varia de 30 a 90% de acordo com fatores culturais e com o país estudado [8]. A CPT se torna crônica em aproximadamente 60% dos pacientes, mas geralmente desaparece dentro de 6 a 12 meses após o trauma, persistindo por mais de 1 ano em 33% dos pacientes e por mais de 3 anos em 15 a 20% deles [9]. Entre as mulheres, a incidência de CPT é duas vezes maior, sendo o seu curso de recuperação mais lento e incompleto [10-11].

Após um TCE, pode desenvolver-se uma grande variedade de padrões de dor que podem assemelhar-se a cefaléias primárias. A cefaléia do tipo tensional é a mais freqüente, ocorrendo em 75 a 85% dos pacientes, seguida da migrânea e da cefaléia cervicogênica [1].

Bigal et al. estudaram gastos com episódios de cefaléias agudas em unidade de emergência em uma cidade do interior do estado de São Paulo em 1996, chegando ao valor de R\$ 115,14 por paciente. Em 2001, ele estudou os gastos do sistema público da mesma cidade com cefaléias e observou um gasto de R\$7,59 por habitante/ano [7,8].

A realização deste trabalho científico é justificada pela falta de estudos sobre a CPTC em nosso meio e pelo benefício de se proporcionar intervenções mais direcionadas favorecendo os pacientes e, no âmbito econômico, o sistema público de saúde.

O objetivo foi descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos da CPTC.

### Material e Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, em que foi feita uma análise qualitativa e quantitativa, realizada através da aplicação de um questionário aos pacientes portadores de CPTC atendidos em dois ambulatórios de cefaléia na cidade de Salvador. O diagnóstico da CPTC baseou-se nos critérios da segunda edição da classificação das cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia (SIC) de 2005 [1]. Para a aplicação do questionário, foram selecionados:

- No Ambulatório Docente Assistencial de Brotas (ADAB), da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (FBDC), em Salvador – BA, aqueles pacientes portadores de CPTC dentre todos os pacientes atendidos no Ambulatório de Neurologia no período de agosto de 2003 a setembro de 2004.
- Na Fundação de Neurologia e Neurocirurgia (FNN) em Salvador – BA, aqueles pacientes portadores de CPTC dentre todos os pacientes atendidos no Ambulatório de Cefaléias no período de janeiro a março de 2006.

O questionário foi aplicado a estes pacientes no ato da consulta médica após a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente.

Através da aplicação do questionário, foram obtidas informações acerca dos seguintes itens:

- 1) Dados de identificação pessoal;
- 2) Características do trauma (data, tipo, local, tempo decorrido para início da cefaléia, presença de perda de consciência e quanto tempo, exames confirmatórios, presença de contra-golpe);
- 3) Características da cefaléia (data do início, topografia das dores, caráter da dor, intensidade das crises, duração das crises, frequência mensal, presença de pródromo, presença de aura, fatores de agravamento/desencadeantes, faltas no trabalho no mês, necessidade de ir à emergência, número de comprimidos de resgate usados por mês, mudança nas características da cefaléia, presença de comorbidades, história familiar).

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição e foi aprovado para a sua realização.

### Resultados

Dos 118 pacientes portadores de cefaléia atendidos no período de coleta, 33 pacientes (28%) completaram os critérios para CPTC. Destes, a média de idade foi de 42 anos, variando de 13 a 70 anos. Sendo 61% do sexo feminino. O tempo de história da CPTC variou de 6 meses a 5 anos.

Apenas 8 pacientes (24%) apresentaram radiografia de crânio e 4 (12%) realizaram tomografia computadorizada (TC) de crânio. Todos os exames de imagem estavam normais.

Dois pacientes (6%) apresentaram frequência da cefaléia de menos de 1 dia por mês, 16 pacientes (49%) apresentaram frequência de 1 a 7 dias por mês, 10 pacientes (30%) de 8 a 14 dias por mês, dois pacientes (6%) por mais de 14 dias por mês e 3 pacientes (9%) apresentaram cefaléia diária (Tabela 1).

Em relação à intensidade da cefaléia, 1 paciente (3%) classificou como leve, 10 pacientes (30%) como moderada e 22 pacientes (67%) como grave.

Nove pacientes (27%) caracterizaram a sua cefaléia como “em pressão”, 20 pacientes (61%) a caracterizaram como pulsátil e 4 pacientes (12%) como “em pontada”.

Os principais sintomas associados à cefaléia foram ansiedade, cintilações, depressão, dor cervical, escotomas, fonofobia, fotofobia, irritabilidade, mal-estar, náusea, palpitação, parestesias, sudorese, tontura e vômito. Estudando-se as características das cefaléias de acordo com a classificação da SIC de 2005, foram encontrados os seguintes diagnósticos nos pacientes estudados: migrânea com aura em 12% dos pacientes, migrânea sem aura em 67% dos pacientes e cefaléia tensional em 21% dos pacientes.

### Discussão

A etiologia da CPTC não é conhecida. Há controvérsia quanto a sua origem orgânica ou psicológica. Estudos anatomopatológicos *post mortem* do tecido cerebral encontraram lesões microscópicas incluindo a lesão axonal difusa [14,15]. Estudos laboratoriais mostram alterações após TCE, sugerindo a presença de marcadores de lesão cerebral [16]. Estudos de imagens de ressonância magnética encontraram lesões parenquimatosas [17] e outros utilizando a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons revelaram fluxo sanguíneo cerebral diminuído após o trauma. Outros trabalhos mostraram fluxo sanguíneo cerebral regional anormal e assimétrico e zonas focais de perfusão diminuída 3 anos após a lesão pacientes com CPTC [18,19]. Alterações metabólicas foram descritas [20,21], entretanto, juntamente com trabalhos de eletroencefalograma, de potenciais evocados e estudo líquido cefalorraquidiano se mostraram inconclusivas.

Por outro lado, a depressão e o estresse parecem influenciar a CPTC [22]. Estudos recentes revelam que a maioria das pessoas vítimas de um TCE moderado que interromperam a busca por compensação financeira devido à dor e sofrimento apresentaram queda da incidência de CPTC e melhor prognóstico [23]. Em países onde não existem leis que regulam a compensação financeira por trauma, a incidência de CPTC é menor [24].

**Tabela 1.** Frequência mensal de crises da cefaléia.

Frequência mensal da cefaléia	CPTC	
	N	%
Menos que 1 dia por mês	2	6,0
1-7 dias por mês	16	49,0
8-14 dias por mês	10	30,0
Mais de 14 dias por mês	2	6,0
Contínua	3	9,0
Total	33	100

Este estudo foi realizado em dois centros especializados em acompanhamento de cefaléias em dois momentos diferentes, o que possibilitou estudo da CPTC em uma população mais variada, entretanto, houve um recrutamento não intencional dos casos mais graves, sendo aqueles que recorrem a estas instituições.

A taxa da CPTC neste estudo foi de 28% do total de pacientes com cefaléia dos ambulatorios, o que coloca o TCE como uma importante e freqüente causa de cefaléia crônica.

A CPTC parece predominar no sexo feminino, geralmente na média de 2:1 [1,10]. Em nosso estudo 60% dos pacientes com CPTC eram mulheres.

A ausência de alterações nos exames de imagem foi um achado desse estudo, sugerindo um TCE leve. Alguns estudos relatam uma relação inversa entre a incidência da CPT e a gravidade do TCE [3-6].

A migrânea foi o padrão primário mais freqüente de CPTC, correspondendo a 76% das CPTC contra 24% de cefaléia tensional. Esse dado está em desacordo com os dados mundiais que remetem 75% a 80% dos CPTC ao padrão tensional [3,12]. Uma freqüência maior de migrânea não sugere uma etiologia psicogênica para a CPTC, pois antes do trauma os pacientes nunca haviam relatado uma cefaléia tão rica em detalhes quanto a migrânea. Segundo Weiss et al. [25], o trauma não parece atuar como “gatilho” bioquímico para o aparecimento da CPT, pois em sua série de casos os TCEs eram leves, mas a hipótese é de que seja um fator de risco juntamente com a predisposição genética, idade, gênero, stress. Em 2007, Couch et al. [26] mostraram que história de TCE aumenta em aproximadamente 15% os casos de cefaléia crônica diária (CCD) em um estudo de base populacional. O risco durante a vida de CCD aumenta com o aumento do número de TCE.

A média de idade da população estudada foi mais alta do que a população com migrânea idiopática, dado semelhante foi encontrado por Weiss et al. [25], reforçando a hipótese orgânica da CPTC.

Um total de 67% dos pacientes classificaram sua cefaléia como grave o que compatível com o padrão de dor da migrânea.

A uniformidade do padrão de cefaléia manifestado e a média de idade do aparecimento da cefaléia falam a favor de uma causa orgânica para a CPTC, entretanto faz-se necessária a realização de estudos experimentais que possam comprovar essa teoria.

## Referências

1. Subcomitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia. Classificação internacional das cefaléias – segunda edição. Trad. Sociedade Brasileira de Cefaléia. São Paulo: Alauê Editorial Ltda. 2006:106-117.
2. Solomon S. Chronic post-traumatic neck and head pain. *Headache* 2005;45:53-7.
3. Souza J.A., Moreira Filho P.F., Jevoux C.C. Cefaléia pós-traumática crônica em traumatismos crânio-encefálicos leves. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:243-8.
4. Yamaguchi M. Incidence of headache and severity of head injury. *Headache* 1992;32:427-31.
5. Kay D.W., Kerr T.A., Lassman L.P. Brain trauma and the postconcussional syndrome. *Lancet* 1971;2:1052-5.
6. Maset A., Andrade A., Martucci S.C., et al. Epidemiologic features of head injury in Brazil. *Arq Bras Neurocir* 1993;12:293-302.
7. Melo J.R.T., Silva R.A., Moreira J.R., Duarte E. Característica dos pacientes com trauma crânioencefálico na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:711-5.
8. Solomon S. Posttraumatic headache. *Med Clin North Am* 2001;85:987-96.
9. Marcus D.A. Disability and chronic posttraumatic headache. *Headache* 2003;43:117-21.
10. Pascual-Lozano A.M., Salvador-Aliaga A., Láinez-Andrés J.M. La cefalea postraumática: Fisiopatología, aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. *Neurología* 2005;20:133-42.
11. Sheftell F.D. Post-traumatic headache: emphasis on chronic types following mild closed head injury. *Neurol Sci* 2007;28:203-7.
12. Bigal M.E., Fernandes L.C., Bordini C.A., et al. Custos hospitalares das cefaléias agudas em uma unidade de emergência pública brasileira. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:664-70.
13. Bigal M.E., Bigal J.O.M., Bordini C.A., et al. Prevalence and costs of headaches for the public health system in a town in the interior of the state of São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:504-11.
14. Oppenheimer D.R. Microscopic lesions in the brain following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;31:299-306.
15. Gennarelli T.A., Thibault L.E., Adams J.H., et al. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982;12:564-74.
16. Kruijk J.R. Prediction of post-traumatic complaints after mild traumatic brain injury: early symptoms and biochemical markers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:727-32.
17. Levin H.S., Amparo E., Eisenberg H.M., et al. Magnetic resonance imaging and computerized tomography in relation to the neurobehavioral sequelae of mild and moderate head injuries. *J Neurosurg* 1987;66:706-13.
18. Gilkey S.J., Ramadan N.M., Aurora T.K., et al. Cerebral blood flow is abnormal in chronic posttraumatic headache. *Headache* 1997;37:583-7.
19. Ramadan N.M., Norris L.L., Schultz R.L. Abnormal cerebral blood flow correlates with disability to chronic posttraumatic headache. *J Neuroimaging* 1995;5:68.
20. Garnett M.R., et al. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with injury severity in patients following traumatic brain injury: a magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 2000;123:1043-9.
21. Son B.C., et al. Metabolic changes in periconcussional edematous areas in mild head injury evaluated by 1H-MRS. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:13-6.
22. Ham L.P., Andrasik F., Packard R.C., et al. Psychopathology in individuals with posttraumatic headache and other pain types. *Cephalalgia* 1994;14:118-26.
23. Cassidy J.D., Carroll L.J., Cote P., et al. Effect of eliminating of compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. *N Engl J Med* 2000;342:1179-86.
24. Obelieniene D., Schrader H., Bovim G., et al. Pain after whiplash: A prospective controlled inception cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:279-83.
25. Weiss H.D., Stern, B.J., Goldberg J. Post-traumatic migraine: chronic migraine precipitated by minor head or neck trauma. *Headache* 1991;31:451-6.
26. Couch J.R., Lipton R.B., Stewart W.F., Scher A.I. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: A population-based study. *Neurology* 2007;69:1169-77.

## Prejuízo Cognitivo, Traumas na Infância e Transtornos Psiquiátricos em Pacientes com Crises Psicogênicas Não-Epilépticas

Cognitive Injury, Trauma in Childhood and Psychiatric Disorders in Patients With Non-Epileptic Psychogenic Crisis

Karin Vieira, Victor Mascarenhas de Andrade Souza, Mirna Portuguez

Programa de Cirurgia de Epilepsia do Hospital São Lucas; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Porto Alegre, RS, Brasil

Crises psicogênicas não-epilépticas (CPNE) são crises que se assemelham às crises epilépticas em sua semiologia, entretanto sem registrarmos alterações no traçado eletroencefalográfico ictal. Existe uma correlação importante entre CPNE e alguma experiência traumática na infância, quer seja abuso/negligência emocional, físico e/ou sexual. Esses traumas podem desencadear uma cascata de eventos psicológicos e neurobiológicos, alterando padrões de neurotransmissão, afetando a cognição, o afeto e o comportamento. Este trabalho tem como objetivo estudar o prejuízo cognitivo em pacientes com CPNE e suas relações com traumas na infância e transtornos psiquiátricos, abordando o tema de forma abrangente e atual. Para este estudo foram avaliados 18 pacientes que apresentavam CPNE. O diagnóstico foi realizado pela monitorização com Vídeo-EEG durante a internação dos pacientes para tratamento de epilepsia refratária, no Programa de Cirurgia de Epilepsia (PCE) do Hospital São Lucas da PUCRS. Os pacientes se submeteram à avaliação neuropsicológica e neuropsiquiátrica, incluindo o MINI Plus (entrevista semi-estruturada baseada no DSM-IV) para identificar transtornos psiquiátricos e, também, o Questionário sobre Traumas na Infância (QUESI). Observou-se significativa presença de história de traumas infantis nos pacientes, incluindo abuso emocional (88,89%), negligência emocional (72,22%), abuso físico (72,22%), negligência física (72,22%) e abuso sexual (27,78%), bem como transtornos neuropsiquiátricos, destacando-se transtornos de humor (66,67%) e transtornos de ansiedade (61,11%). Experiência traumática na infância foi relatada em 88,89% dos indivíduos e 75% apresentam um transtorno psiquiátrico. Assim, torna-se importante realizar uma avaliação global, abordando aspectos cognitivos, sintomas neuropsiquiátricos e história prévia de experiências traumáticas que podem contribuir para o desenvolvimento de CPNE.

**Palavras-Chave:** pseudocrises, traumas na infância, transtornos neuropsiquiátricos, epilepsia, neuropsicologia.

*Psychogenic Non-epileptic Seizures (PNES) are seizures that resemble epileptic seizures semiology, although without ictal EEG changes. There is an important correlation between PNES and traumatic childhood experience, whether emotional, physical and/or sexual abuse. These traumas can lead to a myriad of psychological or neurobiological events, changing neurotransmission pattern, affecting cognition, affection and behavior. This paper aims at studying the cognitive impairment in PNES patients and their relation to childhood traumas and psychiatric disorders, with an actual and comprehensive approach. Eighteen PNES patients were evaluated. Diagnosis was based in Video-EEG monitoring during hospital admission in the epilepsy investigation unit of Hospital São Lucas da PUCRS. Patients were submitted to neuropsychological and neuropsychiatric evaluation, including MINI Plus (DSM-IV based interview) to identify psychiatric disorders and QUESI (Childhood Trauma Questionnaire). Results had shown a significant presence of childhood trauma, including emotional abuse (88,89%), emotional negligence (72,22%), physical abuse (72,22%), physical negligence (72,22%) and sexual abuse (27,78%), as well as neuropsychiatric disorders, with emphasis to humor disorders (66,67%) and anxiety disorders (61,11%). History of traumatic childhood experience was found in 88,89% of the patients, and 75% had psychiatric disorders. Therefore we emphasize the need of a global evaluation, including cognitive aspects, neuropsychiatric symptoms and previous history of traumatic experiences that can contribute to PNES development.*

*Key-Words: Pseudoseizures, childhood trauma, neuropsychiatric disorders, epilepsy, neuropsychology.*

Crises não-epilépticas, também conhecidas como pseudocrises, são crises recorrentes que se assemelham às crises epilépticas em sua semiologia, entretanto sem registro de alterações no traçado eletroencefalográfico ictal [1]. Estas crises não-epilépticas podem ser de origem fisiológica ou psicogênica.

Endereço para correspondência: Dra. Mirna Wetters Portuguez (mirna@puccrs.br) Programa de Cirurgia de Epilepsia – Hospital São Lucas da PUCRS Avenida Ipiranga, 6690 – Sala 737, CEP 91650-001 Porto Alegre, RS - Brasil

Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria 2008;12(2): 71-74.  
© 2008 Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria e Contexto Publishing. Todos os direitos reservados.

Crises psicogênicas não epilépticas (CPNE) constituem um dos diagnósticos diferenciais mais importantes da epilepsia. Entretanto, apesar das CPNEs terem sido reconhecidas como fenômenos clínicos distintos das epilepsias por séculos, e do diagnóstico baseado no vídeo/EEG, permitir uma análise com alta sensibilidade e especificidade, há décadas nosso entendimento sobre a etiologia, processos mentais envolvidos e tratamento permanecem deficitários [2]. Pacientes com CPNE permanecem, dessa forma, um dos grupos mais difíceis de diagnosticar e tratar na prática médica, com prognóstico desfavorável no controle das crises e nenhum protocolo de tratamento amplamente aceito [3].

Pacientes com CPNE são freqüentemente encontrados na prática clínica, nas emergências e centros terciários [4]. Cerca de 5 a 20% dos pacientes diagnosticados com epilepsia apresentam CPNE e, nos centros de referência de epilepsia a percentagem varia entre 10 a 40%. A incidência é ainda maior nos indivíduos com diagnóstico de epilepsia refratária, com uma variação de 20 a 45% [5-8]. Dentre esses pacientes, cerca de 75% são mulheres na faixa etária dos 20 a 30 anos [9-11].

A alta prevalência de depressão por si só não diferencia o grupo de pacientes com crises epiléticas dos com CPNE. Sintomas depressivos são muito freqüentes em ambos os grupos, sendo a principal comorbidade psiquiátrica nos pacientes com epilepsia [12]. Nos Estados Unidos, esta porcentagem pode chegar a 29% dos pacientes, mas a apenas 9% na população geral [13]. Uma vez que as mulheres apresentam o dobro de prevalência de depressão quando comparadas aos homens, essa pode ser uma das explicações do alto índice de mulheres com CPNE [14,15]. Do ponto de vista psiquiátrico, a literatura tem enfatizado, também, o papel dos traumas e quadros dissociativos nas CPNEs [16].

Por outro lado, estudos sugerem um risco elevado de CPNE em pacientes que sofreram alguma experiência traumática na infância (como abuso emocional, físico, sexual ou negligência), visto que tais episódios podem desencadear uma cascata de eventos psicológicos e neurobiológicos, alterando padrões de neurotransmissão, afetando a cognição, o afeto e o comportamento [17]. Essas experiências podem desencadear transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), definido de acordo com DSM-IV como uma resposta sintomática envolvendo revivência, evitação, entorpecimento e excitabilidade aumentada a um estressor. Fiszman et al. [18] avaliaram a prevalência de TEPT em indivíduos com diagnóstico de CPNE, verificando que cerca de 40 a 100% desses pacientes sofreram algum tipo de trauma e 23 a 77% algum tipo de abuso. O TEPT, assim, constitui-se um significativo fator de risco para o desenvolvimento de CPNE, sendo as mulheres mais propensas a desenvolverem o TEPT por serem mais suscetíveis a traumas e abusos.

Na avaliação das funções cognitivas através de testes neuropsicológicos, foi verificado importante prejuízo em indivíduos com TEPT, interferindo na memória verbal e visual, atenção e funções executivas [19]. Portanto, essas alterações devem ser investigadas, como um recurso adicional na avaliação clínica de pacientes com CPNE.

Este trabalho teve como objetivo estudar o funcionamento cognitivo, comportamental e vivências infantis em pacientes com CPNE, abordando o tema de forma abrangente e atual.

## Material e Métodos

Foram selecionados prospectivamente 18 pacientes com diagnóstico de CPNE baseado na avaliação vídeo-eletoencefalográfica, admitidos no Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), entre fevereiro

de 2007 e março de 2008. Não foram excluídos da amostra aqueles pacientes com crises epiléticas associadas a CPNE.

A bateria da avaliação neuropsicológica foi composta dos seguintes testes:

- Figura complexa de Rey;
- Teste de nomeação de Boston (BNT);
- Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT);
- Escala de Memória Wechsler (WMS-R);
- Subtestes Cubos e Vocabulário da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (QI estimado-WAIS-III).

Foram considerados com prejuízo cognitivo aqueles indivíduos que obtiveram resultados menores do que -1 desvio-padrão nos testes neuropsicológicos.

Estes pacientes foram, também, submetidos à aplicação do instrumento MINI Plus (entrevista semi-estruturada baseada no DSM-IV) para identificar transtornos psiquiátricos e ao Questionário de traumas na infância (QUESI) [20].

## Resultados

A amostra foi composta por 16 mulheres e 02 homens, com média de idade do diagnóstico de CPNE de  $36,78 \pm 10,04$  anos (Tabela 1). Em 10 pacientes, foi constatada a presença apenas de pseudocrises e em 08 a coexistência de crises epiléticas e CPNE.

**Tabela 1-** Dados demográficos e clínicos.

Gênero (M/F)	2/16
Idade do diagnóstico de CPNE	$36,78 \pm 10,04$ anos
CPNE/CPNE+Epilepsia	10/8

A avaliação neuropsicológica evidenciou que a maioria dos indivíduos não apresentava prejuízos na memória visual, verbal, aprendizado de memória e capacidade de nomeação (Tabela 2). Em 42,11% dos pacientes foi constatado um QI estimado no nível médio inferior. A Tabela 3 sumariza os resultados da avaliação neuropsicológica.

Foi observado significativa presença de história de traumas infantis (Gráfico 1) no QUESI, e dentre os transtornos neuropsiquiátricos (Gráfico 2), destacaram-se o transtornos de humor (66,67%) e transtornos de ansiedade (61,11%) no MINI Plus. Dentre os transtornos de ansiedade, houve evidência de TEPT em apenas 16,67% dos pacientes.

## Discussão

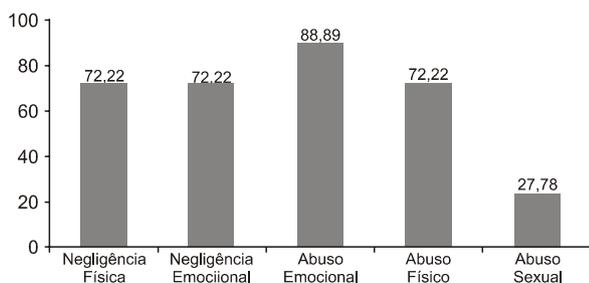
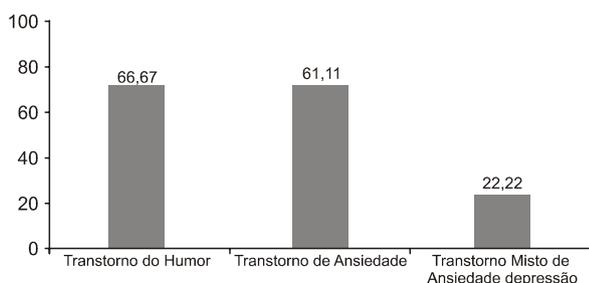
Um diagnóstico incorreto em pacientes com CPNE pode resultar em importantes conseqüências tanto para o paciente e seus familiares quanto à sociedade [21], submetendo-os à estigmatização, baixa escolaridade, desemprego, dificuldades de relacionamento interpessoal e de adaptação social, bem

**Tabela 2.** Testes neuropsicológicos.

Testes	Resultados sem Prejuízos (Porcentagem)
Figura complexa de Rey (Cópia)	13/17 (76,47%)
Figura complexa de Rey (Recordação)	15/17 (88,24%)
Teste de nomeação de Boston (BNT)	11/17 (64,71%)
Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT)	10/17 (58,82%)
Escala de Memória Wechsler (WMS-R)- Memória Lógica I	12/17 (70,59%)
Escala de Memória Wechsler (WMS-R)- Memória Lógica II	12/17 (70,59%)
Escala de Memória Wechsler (WMS-R)- Memória Figuras	12/17 (70,59%)
Escala de Memória Wechsler (WMS-R)- Memória Figuras II	10/17 (58,82%)

**Tabela 3.** Resultados da avaliação neuropsicológica.

Testes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>FCR (Cópia)</b>	+1,5	+1,0	+0,3	-1,1	+1,0	+0,8	+1,4	-0,4	+0,8	-0,6	+0,6	-4,9	-9,2	+0,7	+1,4	-1,2		+1,3
<b>FCR (Recordação)</b>	-2,8	-0,7	-0,3	-1,0	+0,1	+0,2	+2,0	-0,6	-0,8	+0,1	+1,0	-0,7	-1,7	+0,8	+0,9	-0,6		+0,2
<b>BNT</b>	+0,4	-0,4	-2,6	-2,8	+1,1	0	+1,4	-0,4	-3,1	-1,4	+1,0	+1,1	-2,5	0	+1,1	-4,2		+0,4
<b>RAVLT</b>	-2,3	-1,5	-2,9	-0,9	+1,4	-0,1	-0,5	-2,7	-1,7	+0,5	-0,5	-0,1	-0,7	-0,6	+0,6	-3,6	-2,7	-0,8
<b>WMS-R MLI</b>		0	-2,2	-0,8	+0,4	-0,3	+0,5	-1,1	-1,8	-0,3	+0,7	-0,8	-0,6	+0,8	+0,6	-2,3	-2,6	+0,4
<b>WMS-R MLII</b>		-0,2	-1,4	-0,7	+0,3	+0,4	0,3	-1,8	-1,9	-0,3	+0,5	-0,5	-0,4	+0,9	+0,8	-1,6	-2,5	+0,2
<b>WMS-R MVI</b>		-0,4	-0,5	-1,0	+0,6	+0,9	+0,5	-0,5	-1,8	-0,7	+1,9	-1,5	-1,9	+0,9	+0,6	-2,7	-1,2	+0,7
<b>WMS-R MVII</b>		-1,7	-1,8	-2,1	-0,5	+1,2	+0,3	-1,0	-1,8	-0,1	+1,9	-1,1	-1,7	+0,9	+0,1	-2,7	-2,1	+0,6

**Gráfico 1.** História de maus tratos na infância.**Gráfico 2.** Transtornos neuropsiquiátricos.

de adaptação social, bem como expõem-os a procedimentos iatrogênicos desnecessários, como o uso de altas doses de medicamentos antiepiléticos e múltiplos testes laboratoriais, trazendo gastos desnecessários ao sistema de saúde [16].

A suspeita clínica de CPNE deve ser feita naqueles pacientes que apresentem ausência ou baixa resposta ao tratamento medicamentoso, bem como piora paradoxal das crises. O Vídeo/EEG permanece como o padrão ouro no diagnóstico. Deve-se ter atenção em alguns pacientes com crises de lobo frontal, pois esta pode mimetizar semiologicamente uma CPNE. Enquanto o EEG ictal é normal; por definição, nos pacientes com CPNE [22], encontraram anormalidades interictais em 46,4% destes pacientes e alterações nos estudos de neuroimagem em 30,4%.

Ampla discussão tem sido feita na literatura no sentido de comparar performances cognitivas de pacientes com CPNE e crises epiléticas, questionando qual a interferência de fatores motivacionais nas variações dos resultados de diferentes estudos. Conforme Drane et al. [23], apesar dos pacientes do grupo com CPNE e do grupo com epilepsia não diferirem substancialmente do ponto de vista da história neurológica, os pacientes com CPNE exibem menos evidências objetivas de prejuízo quando avaliados por testes neuropsicológicos validados. Segundo este mesmo autor, o déficit cognitivo

relatado no grupo com CPNE parece estar mais relacionado com baixa motivação, apesar de não necessariamente intencional. Tais resultados foram recentemente questionados por Dodrill [24], que afirmou serem os resultados de performances cognitivas de pacientes com CPNE tão confiáveis quanto os de pacientes com epilepsia.

Nossos resultados mostram que a maioria dos pacientes com diagnóstico de CPNE não apresentou prejuízos evidentes de memória visual, verbal, aprendizado de memória e capacidade de nomeação. Outro achado importante do nosso estudo foi a baixa prevalência de TEPT.

Quanto ao predomínio do sexo feminino entre os pacientes com CPNE, nossos resultados corroboram o de outros grupos estudados [8,16]. O mesmo acontece quanto à coexistência de crises epiléticas e CPNE, estimada entre 10 e 73% [16,25], semelhante às nossas taxas (44%).

Os altos índices de traumas na infância, incluindo abuso e negligência física, emocional e ou sexual e, ainda, transtornos psiquiátricos, dentre eles transtornos do humor e de ansiedade também reafirmam os existentes na literatura [26,27]. Segundo Selkirk et al. [17], pacientes com CPNE que relatam abuso sexual apresentam início mais precoce das crises, crises com manifestações motoras (“convulsivas”) mais freqüentes e quadros mais severos – inclusive com incontinência urinária e lesões durante as crises. Um número significativo de pacientes com CPNE (66%) admitiam ter presenciado crises epiléticas antes do início de suas crises quando comparado com pacientes com epilepsia (11%), o que parece ter papel fundamental no mimetismo dos sintomas.

Apesar do prognóstico quanto ao controle da CPNE ser ainda muito pobre, o primeiro passo para o tratamento adequado é um diagnóstico preciso. Um tratamento abrangente e multidisciplinar incluindo terapia cognitiva comportamental é fundamental para se tentar a completa resolução do quadro [3].

## Referências

- Liske E, Forster FM. Pseudoseizures: problem in diagnosis management of epileptic patients. *Neurology* 1964;14:41.
- Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures: answers and questions. *Epilepsy Behav.* 2008;12(4):622-35.
- Kuyk J, Siffels MC, Bakvis P, Swinkels WA. Psychological treatment of patients with psychogenic non-epileptic seizures: An outcome study. doi:10.1016/j.seizure.2008.02.006.
- Lacey, C.; Cook, M.; Salberg, M; The neurologist, psychogenic nonepileptic seizures, and borderline personality disorder. *Epilepsy Behav.* 2007 11(4):492-8.
- Gates JR. Nonepileptic seizures: classification, coexistence with epilepsy, diagnosis, therapeutic approaches, and consensus. *Epilepsy Behav* 2002;3:28–33.
- Farias ST, Thieman C, Alsaadi TM. Psychogenic nonepileptic seizures: acute change in event frequency after presentation of the diagnosis. *Epilepsy Behav* 2003;4:424–9.
- Devinsky O, SanchezVillasenor F, Vazquez B, Kothari M, Alper K, Luciano D. Clinical profile of patients with epileptic and nonepileptic seizures. *Neurology* 1996;46:1530–3.
- Devinsky O. Nonepileptic psychogenic seizures: quagmires of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Epilepsia* 1998;39:458–62.
- Lesser RP. Psychogenic Seizures. *Neurology* 1996;46:1499-507.
- Reuber M, Elger CE. Psychogenic Nonepileptic Seizures: Review and Update. *Epilepsy and Behavior* 2003;4:205-216.
- De Paola L, Silvado CE, Mader MJ, Minhoto GR, Werneck LC. Clinical Features of Psychogenic Nonepileptic Seizures (PNES): Analysis of a Brazilian Series. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006;12:37-40.
- Mendez MF, Cummings JL, Benson DF, et al. Depression in epilepsy. Significance and Phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43:766-70.
- Blum D, Reed M, Metz A. Prevalence of Major Affective Disorders and Manic Symptoms in Persons with Epilepsy: a Community Survey. *Neurology* 2002;58 (suppl.4):175, 2002.
- Sagud M, Hotujac Lj, Mihaljevic-Peles A, Jakovljevic M. Gender Differences in Depression. *Coll Antropol* 2002;26:149-57.
- Gorman JM. Gender Differences in Depression and Response to Psychotropic Medication. *Gen Med* 2006;3:93-109.
- Marchetti RL, Kurcgant D, Neto JG, von Bismark MA, Marchetti LB, Fiore LA. Psychiatric diagnoses of patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 2008;17(3):247-53.
- Selkirk M, Duncan R, Oto M, Pelosi A. Clinical differences between patients with nonepileptic seizures Who report antecedent sexual abuse and those Who do not. *Epilepsia* 2008;Apr 10.
- Fizman A, Alves-Leon SV, Nunes RG, D’Andrea I, Figueira I. Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in Patients with Psychogenic Nonepileptic Seizures: A Critical Review. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:818-825.
- Horner MD, Hamner MB. Neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology Review* 2002;12:15-30.
- Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Rev Saúde Pública* 2006;40(2):249-55.
- LaFrance WC Jr. Psychogenic nonepileptic seizures. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(2):195-201.
- Hovorka J, Nezádal T, Herman E, Nemcová I, Bajacek M. Psychogenic non-epileptic seizures, prospective clinical experience: diagnosis, clinical features, risk factors, psychiatric comorbidity, treatment outcome. *Epileptic Disor.* 2007;9Suppl 1:S52-8.
- Drane DL, Williamson DJ, Stroup ES, Holmes MD, Jung M, Koerner E, Chaytor N, Wilensky AJ, Miller JW. Cognitive impairment is not equal in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2006; 47(11):1879-86.
- Dodrill CB. Do patients with psychogenic nonepileptic seizures produce trustworthy findings on neuropsychological test? *Epilepsia* 2008;49(4):691-5.
- Kurcgant D, Marchetti RL, Marques AH, Marchetti LB. Crises pseudoepiléticas – diagnóstico diferencial. *Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2000;6(1)13-8.
- Ettinger AB, Devinsky O, Weisbrot DM, Ramakrishna RK, Goyal A. A comprehensive profile of clinical, psychiatric, and psychosocial characteristics of patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy* 1999;40:1292-8.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW – The Psychiatric Comorbidity of Epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207-220.

## Imunoglobulina em Síndrome de Guillain-Barré: Proposta de Uma Nova Dosagem Terapêutica

### Immunoglobulin for Guillain-Barré Syndrome: Proposal for a New Therapeutic Dosage

Antônio de Souza Andrade Filho<sup>1</sup>, Vinícius Scherner Rossi<sup>2</sup>, Mauricéia Novaes Costa Pereira<sup>3</sup>, Frederico Luis da Silva Figueirôa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Professor Titular da Disciplina de Neurologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP-FDC) Fundação para Desenvolvimento das Ciências; Professor Adjunto (IV) Doutor, do Departamento de Neuropsiquiatria (FAMED/UFBA) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, FAMED/UFBA. Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia – Instituto do Cérebro (FNN – IC). <sup>2</sup>Médico Estagiário em neurologia pelo Hospital Universitário Professor Edgar Santos, FAMED/UFBA; médico da FNN – IC. <sup>3</sup>Médica Residente em neurologia pelo Hospital Universitário Professor Edgar Santos, FAMED/UFBA. <sup>4</sup>Professor assistente da Disciplina de Neurologia da Escola Bahiana de Medicina; médico da FNN – IC; Salvador, BA, Brasil

**A imunoglobulina humana endovenosa IgEV tem sido amplamente utilizada no tratamento da síndrome de Guillain-Barré. Apesar disso, não existe consenso em relação à dosagem a ser utilizada. Apresentamos neste trabalho nosso esquema utilizado no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia. O tratamento utiliza doses fixas de 10 gramas/dia durante 5 dias. Relatamos 5 casos com o esquema proposto. Todos os pacientes apresentaram excelente recuperação clínica e não houve recidivas em dois anos de acompanhamento. A vantagem observada com a utilização de doses menores de IgEV é a diminuição do custo do tratamento com diminuição no tempo de internamento.**

**Palavras-Chave:** imunoglobulina, síndrome de Guillain-Barré.

*The intravenous immunoglobulin (IgIV) has been largely utilized in the Guillain-Barré syndrome. In spite of this concern, there is no consensus about the dosage to be utilized. We present in this report our approach utilized in the Professor Edgard Santos High School Hospital. The treatment uses fixed doses of ten grams daily during five days. We report five cases using our approach. All patients present excellent clinical recuperation and there was no relapses on the two year follow up. The advantages observed were the utilization of low doses of IgIV, the reduction of treatment cost with abbreviation of internment time.*

*Key-Words:* Immunoglobuli, Guillain-Barré syndrome.

#### A Síndrome de Guillain-Barré

Descrições de parestesias e fraqueza em curto período e seguidas por recuperações espontâneas existem em relatos médicos desde o início de século 19, porém o sistema nervoso periférico era pouco estudado e, portanto, explicações satisfatórias a estes fenômenos não eram factíveis.

Uma das melhores descrições da “paralisia ascendente” foi descrita por Jean Baptiste Octave Landry de Thézillat em 1859. Sua descrição era baseada em cinco de seus pacientes e em outros cinco citados na literatura médica. Em uma destas descrições, um de seus pacientes evoluiu com asfixia e óbito. O então professor de Landry, Dr. Glauber, especulou que haveria uma relação entre o caso relatado por Landry e a paralisia que se seguia à difteria.

Em 1892, Ostler descreveu uma polineuropatia associada à febre designando-a polineurite aguda febril. Este também sustentou que alguns dos pacientes descritos por Landry portavam, de fato, uma forma de mielite.

Bradford, por sua vez, descreveu em 1918 uma forma aguda e febril de polineurite na qual alguma febre antecipava o quadro neurológico ou viria subsequente a uma infecção.

Durante a primeira guerra mundial, Guillain e Barré observaram dois casos de paralisia com recuperação subsequente em soldados franceses, e juntamente com Strohl publicaram o clássico artigo em 1916. Esta descrição definiu os principais aspectos clínicos da síndrome: fraqueza motora associada à arreflexia. Foi descrito um aumento no nível de proteína líquórica desacompanhado de aumento da celularidade.

Após a Primeira Guerra Mundial, foram definidas três entidades similares: a paralisia ascendente de Landry, a neuropatia aguda febril e a radiculoneurite descrita por Guillain.

Em 1956, Charles Miller Fisher, um neurologista canadense, descreveu a tríade clínica composta por ataxia, arreflexia e oftalmoplegia, associada à dissociação albumino-citológica e excelente recuperação. A fisiopatologia desta entidade foi posteriormente determinada através da presença de anticorpos anti-GQ1b.

A síndrome de Guillain e Barré (SGB) foi pela primeira vez conceituada em 1969, mas em caráter restritivo, como polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, após amplos estudos eletrofisiológicos e histológicos. Esta restrição foi ampliada por Feasby em 1986 com a variante axonal da síndrome; entretanto isto manteve-se sob controvérsias até um grande estudo no nordeste chinês, local de ocorrência epidêmica envolvendo adultos jovens e crianças, caracterizado eletrofisiologicamente por

Endereço para correspondência: Dr. Frederico Luiz da Silva Figueirôa. Rua Deocleciano Barreto, 10/Barra. CEP: 40140-110, Salvador-Bahia-Brasil. E-mail: figueiroafls@uol.com.br.

Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria 2008;12(2):75-82.  
© 2008 Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria e Contexto Publishing. Todos os direitos reservados.

acometimento motor axonal puro. Estudos adicionais mostraram que outra variante da SGB pode resultar em lesão aos axônios motores e sensitivos. Foi descoberto também o papel da bactéria *Campylobacter jejuni* em sua fisiopatologia [1].

Em 1958, um artigo publicado por Austin, baseado em uma revisão de 30 casos, descrevia uma forma crônica da SGB (polirradiculoneuropatia recorrente). Esta veio a ser chamada por Dick em 1975 de polirradiculoneuropatia inflamatória crônica. Hoje conhecida por CIDP.

A SGB afeta entre 1 e 4 por 100.000 habitantes anualmente pelo mundo [2], causando insuficiência respiratória e necessidade de suporte ventilatório em aproximadamente 25%, e óbito em 4 a 15% [3-7], incapacidade persistente em aproximadamente 20% [8] e fadiga persistente em 67% [9]. Os custos nos Estados Unidos têm sido estimados em 110.000 dólares diretamente aos serviços de saúde e em 360.000 dólares em perda de produtividade por paciente [10].

Embora a clássica síndrome clínica observada como uma polineuropatia aguda rapidamente progressiva, diversos subtipos patológicos e etiológicos existem. A maioria dos pacientes com SGB, nos estágios avançados, apresenta-se com sua redução da velocidade de condução nervosa e dispersão temporal do potencial de ação muscular composto. Estes distúrbios de neurocondução resultam da desmielinização. Nervos periféricos e raízes espinhais são os sítios preferenciais de desmielinização, entretanto nervos autonômicos e cranianos podem estar envolvidos.

Do ponto de vista patológico, observam-se áreas de inflamação e desmielinização com infiltrados de macrófagos e linfócitos, mais intensas e evidentes na união das raízes anteriores e posteriores em topografia de suas inserções durais. Os macrófagos penetram na membrana basal das células de Schwann e destroem suas lâminas de mielina. O processo inflamatório altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica, causando exsudação protéica e a característica dissociação albumino-citológica. As fibras motoras estão mais envolvidas, sendo o predomínio nos plexos lombar e braquial.

Acredita-se que a SGB resulta de uma mediação auto-imune, por respostas humoral e celular, a uma infecção ou a uma série de entidades médicas. A relação com antecedentes infecciosos e a identificação de diversos anticorpos anti-gangliosídeos sugerem que um mimetismo molecular pode explicar mecanismo imunológico para a síndrome. Os anticorpos formados contra os epítopos semelhantes aos gangliosídeos encontrados nas camadas de lipopolissacarídeos de alguns agentes infecciosos são capazes de promover reações cruzadas com os gangliosídeos da superfície de moléculas dos nervos periféricos.

A polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda é evidentemente a forma mais comum identificada nos Estados Unidos. É geralmente precedida por um antecedente de infecção viral ou bacteriana. Aproximadamente 40% dos pacientes são soropositivos para *Campylobacter jejuni*. A

semelhança da polineuropatia inflamatória aguda com a neurite auto-imune experimental sugere o envolvimento de um mecanismo de desmielinização induzido por macrófagos e células T [11].

A neuropatia motora axonal aguda é um subtipo puramente motor, mais prevalente em grupos pediátricos. Aproximadamente 70-75% dos pacientes são soropositivos para *Campylobacter jejuni*.

Um terço destes casos podem ser hiperreflexos. A neuropatia motora axonal aguda é geralmente caracterizada por uma rápida progressão da fraqueza, podendo resultar em falência respiratória.

A neuropatia sensitiva e motora axonal aguda é similar a neuropatia motora axonal aguda exceto por afetar inclusive nervos e raízes sensitivas. Os pacientes são tipicamente adultos com disfunção motora e sensitiva, atrofia muscular, e recuperação pobre. O mecanismo da hiperreflexia é desconhecido, mas a disfunção do sistema inibitório via interneurônios espinhais pode aumentar a excitabilidade neuronal.

Evidências experimentais sugerem que os anticorpos contra gangliosídeos são causadores das variantes axonais da SGB e da síndrome de Fisher [12]. Estes auto-anticorpos anti-gangliosídeos podem ser gerados por uma resposta imune a um agente infeccioso, como o *Campylobacter jejuni* por meio de uma reação cruzada com seus epítopos lesionando os axônios.

A síndrome de Miller Fisher é uma variante rara que tipicamente se apresenta com a tríade ataxia, arreflexia e oftalmoplegia. A ataxia tende a ser fora de proporção com o déficit sensitivo. Pode ocorrer paresia apendicular leve, ptose palpebral, ou paralisia bulbar. Anticorpo anti-GQ1b ocorre com frequência nesta variante [13]. Os pacientes apresentam uma redução ou ausência de potenciais sensitivos com ausência do reflexo H tibial. A recuperação ocorre entre 1 a 3 meses.

Neuropatia panautonômica aguda é a variante mais rara que envolve o sistema nervoso autonômico. O envolvimento cardiovascular é freqüente, as arritmias são causas possíveis de mortalidade. Pode haver um componente sensitivo. A recuperação é gradual e muitas vezes incompleta.

### **Crítérios Diagnósticos**

Com objetivo de sistematizar o diagnóstico clínico da SGB, Asbury et al. elaboraram os critérios diagnósticos para a síndrome de Guillain-Barré, primeiramente em 1978 [15], e atualizado posteriormente em 1990 [16].

Existem alguns critérios propostos para a definição do diagnóstico de SGB (Tabela 1), sendo exigidas as seguintes condições abaixo:

- a) Presença dos dois critérios ditos essenciais;
- b) Presença de pelo menos três do sete critérios clínicos sugestivos de SGB;
- c) Não apresentar mais do que uma situação que reduza a possibilidade de SGB;

- d) Não apresentar nenhuma situação que exclua o diagnóstico de SGB;
- e) Caso apresentar um achado que reduza a possibilidade de SGB deve-se ter líquido cefaloraquidiano e estudo neurofisiológico compatíveis com a doença e investigação adicional criteriosa com intuito de afastar outras etiologias. Nestas situações, deve ser avaliado por consultor médico especialista em doenças neuromusculares.

#### *Critérios Essenciais*

- a) Fraqueza progressiva de mais de um membro ou de músculos cranianos de graus variáveis, desde parestesia leve até paralisia completa;
- b) Hiporreflexia e arreflexia distais com graus variáveis de hiporreflexia proximal.

#### *Critérios Sugestivos*

##### Clínicos

- a) Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas;
- b) Demonstração de relativa simetria na parestesia dos membros;
- c) Sinais sensitivos leves a moderados;
- d) Envolvimentos de nervos cranianos, especialmente fraqueza bilateral dos músculos faciais;
- e) Recuperação com início em 2-4 semanas após fase de platô da progressão dos sintomas;
- f) Disfunção autonômica;
- g) Ausência de febre no início do quadro.

##### Análise do Líquor

- a) Alta concentração de proteína;
- b) Presença de menos que 10 células/mm<sup>3</sup>.

##### Estudos Eletrofisiológicos Típicos [3,17,18]\*

São necessários 3 dos 4 critérios abaixo:

- a) Redução da Velocidade de condução motora em 2 ou mais nervos;
- b) Bloqueio de condução do potencial de neurocondução motora ou dispersão temporal anormal em 1 ou mais nervos;
- c) Prolongamento da latência motora distal em 2 ou mais nervos;
- d) Prolongamento de latência da Onda-F ou ausência da mesma.

\*Geralmente ausentes antes de 5-7 dias, podendo não revelar nenhuma anormalidade em até 15-20% dos casos após este período.

#### *Situações que Reduzem a Possibilidade de SGB*

- a) Fraqueza assimétrica;
- b) Disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro
- c) Ausência de resolução de sintomas intestinais/urinários;
- d) Presença de mais que 50 células/mm<sup>3</sup> na análise do líquido cefaloraquidiano;
- e) Presença de células polimorfonucleares no líquido cefaloraquidiano;
- f) Nível sensitivo bem demarcado.

#### *Situações que Excluem o Diagnóstico de SGB*

- a) História de exposição a hexacarbono, presente em solventes, tintas, pesticidas ou metais pesados;
- b) Achados sugestivos de metabolismo anormal da porfirina;
- c) História recente de difteria;
- d) Suspeita clínica de intoxicação por chumbo;
- e) Síndrome sensitiva pura (ausência de sinais motores);
- f) Diagnóstico de botulismo, miastenia *gravis*, poliomielite, neuropatia tóxica, paralisia conversiva.

#### **Escala de Gravidade Clínica**

Devido às diferenças no grau de acometimento clínico, e para melhor avaliação da eficácia das opções terapêuticas, faz-se necessário determinar da gravidade clínica. Esta escala abaixo, proposta por Hughes e colaboradores, é a mais utilizada para estudos em SGB.

#### *Escala de Gravidade Clínica na SGB*

A maior parte dos estudos classifica como severa do grau 4 ou mais.

A escala original é mostrada com letras regulares [17] e as modificações subsequentes em itálico [8].

#### **Tratamento**

A história do tratamento moderno para a SGB inicia na metade do século XX. Corticoesteróides foram introduzidos pela primeira para o tratamento da SGB no início da década de 1950 [18]. O primeiro estudo randomizado com ACTH, publicado em 1976 não mostrou benefício significativo em relação ao controle [19]. Garcia et al., em 1985, utilizaram megadoses de metilprednisolona, porém os resultados não foram animadores [20]. Diversos trabalhos foram realizados com uso isolado de corticóides, porém nenhum deles mostrou benefício em relação aos controles. Atualmente o uso dos corticóides não é indicado para tratamento da SGB, porém em contraposição a isto, um estudo recente sugeriu um pequeno benefício em curto prazo quando doses elevadas de metilprednisolona endovenosa foram administradas em associação com imunoglobulina humana endovenosa [21]. A significância deste benefício é ainda questão de debates.

O primeiro tratamento efetivo surgiu em 1978 [22] com o uso da plasmaférese (PE). Somente em 1985 foi publicado o primeiro estudo randomizado mostrando benefício significativo com o seu uso [23]. Com isso, logo no ano seguinte tornou-se tratamento “padrão ouro” para tratamento da SGB (Consensus Conference, 1986) [24].

Em 1988 a imunoglobulina humana (IgEV) endovenosa foi introduzida para SGB [25]. Em 1992, o primeiro estudo randomizado comparou o uso da IgEV com a PE, os efeitos das duas foram similares na recuperação dos pacientes.

Com a expectativa de melhores resultados, em 1997, comparou-se o uso da PE seguido da IgEV com o uso exclusivo da PE, após quatro semanas não houve diferença significativamente estatística entre os dois grupos [26].

**Tabela 1.** Escala de graduação do comprometimento neurológico (Hughes et al. [17], modificado pelo Guillain-Barré Study Group [25]).

---

0 – Normal

1 – Sintomas leves ou sinais de neuropatia, mas capaz de realizar trabalhos manuais/*capaz de correr*

2 – Capaz de andar sem auxílio de muleta (*5 metros em espaço aberto*), mas incapaz de realizar trabalhos manuais/*ou correr*

3 – Capaz de caminhar com auxílio de muleta, aparelhos ou ajuda (*5 metros em espaço aberto*)

4 – Confinado ao leito ou cadeira de rodas

5 – Necessita de ventilação assistida

6 – Óbito

---

A imunoabsorção é uma técnica alternativa à PE para remoção de constituintes do plasma, Haupt et al. em 1996 estudou o uso exclusivo da imunoabsorção comparando-a com seu uso seguido por IgEV, não foi evidenciada diferença significativamente estatística entre os dois métodos [27]. Diener et al., em 2001 não encontraram diferenças na evolução clínica dos pacientes tratados com PE, IgEV e imunoabsorção [28].

A Academia Americana de Neurologia, em 2003, publica um artigo [29] com objetivo de estabelecer diretrizes, baseado em evidências, a guiar o tratamento médico da SGB com a imunoterapia. A plasmáfereze (PE) ou a imunoglobulina humana endovenosa (IgIV) aceleram a recuperação dos pacientes com SGB, estes dois métodos associados não oferecem benefícios adicionais. Corticóide isoladamente não é benéfico. As recomendações são as seguintes:

1 – A plasmáfereze é recomendada para pacientes adultos com SGB incapazes de caminhar que procuram tratamento com até 4 semanas do início dos sintomas neuropáticos, PE pode ser considerada para pacientes capazes de andar com até 2 semanas do início dos sintomas neuropáticos;

2 – IgIV é recomendada para pacientes adultos incapazes de andar com 2 ou possivelmente até 4 semanas do início dos sintomas neuropáticos. Os efeitos da PE e da IgIV são equivalentes.

3 – Corticóides não são recomendados para o tratamento da SGB;

4 – Tratamento seqüenciado com PE seguido por IgIV, ou imunoabsorção seguida por IgIV não é recomendada para pacientes com SGB;

5 – PE e IgIV são opções de tratamento para crianças com SGB severa.

Em síntese, os resultados dos estudos randomizados confirmam que a PE acelera a recuperação e diminui a morbidade em 1 ano de seguimento em pacientes adultos, sem aumentar os riscos de eventos adversos, porém não diminui a mortalidade [30]. A IgEV possui efeitos similares.

Apesar da introdução destes tratamentos, a mortalidade não foi reduzida, mantendo-se entre 5 a 15% [13]. As comparações entre IgEV e PE não mostraram diferenças em acompanhamento de longa duração. Menor grau de incapacidade e fadiga são freqüentes nos sobreviventes [11].

Apesar de haver consenso nos tópicos acima, mais estudos sobre imunoterapia em SGB devem ser desenvolvidos, principalmente no que se refere ao uso de tratamentos combinados e da continuidade do tratamento após o curso inicial, especialmente naqueles pacientes com respostas insatisfatórias. Há inclusive uma necessidade de identificar e quantificar a resposta terapêutica dos pacientes com risco de pior recuperação, analisar e identificar qual subgrupo da SGB, incluindo crianças, pacientes com as formas axonais e síndrome de Fisher. Estudos devem investigar qual os melhores métodos de suporte clínico para monitorização autônoma, da função pulmonar, tratamento da dor, manejo da fadiga, e reabilitação [29].

Não há diferença significativa na freqüência de recidivas em pacientes tratados com IgEV, com PE, ou com corticóides quando comparados com grupos controle.

Como a PE é pouco disponível, menos conveniente e desconfortável ao paciente, a IgEV é geralmente o tratamento de escolha na maioria dos centros de referência [11].

#### **Imunoglobulina Humana Endovenosa [31-41]**

Imunoglobulinas são proteínas endógenas produzidas por linfócitos B. É um componente essencial da resposta humoral imunomediada na defesa do organismo [1]. A imunoglobulina endovenosa é preparada com um total de produtos fracionados do sangue humano de 3.000 a 10.000 doadores de sangue, 90-100% composta por moléculas de imunoglobulina G (IgG) para administração endovenosa. O grande número de doadores torna possível a contaminação por vírus, mas isto é raro. A imunoglobulina endovenosa é utilizada no tratamento de uma variedade de desordens hiper-reativas ou hipo-reativas.

A IgEV é um agente imunomodulador que possui múltiplas atividades. Estas incluem modulação da ativação de complemento; supressão de anticorpos idiotípicos; saturação dos receptores Fc dos macrófagos; supressão de vários mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas, e metaloproteinases [38]. A região Fc das IgG facilitam a interação e sinalização com os receptores Fc dos fagócitos, células B, e outras células e com proteínas Fc-ligantes do plasma [39].

O principal mecanismo que a IgEV exerce nas neuropatias inflamatórias parece ser relacionado ao efeito na inativação do complemento, neutralização de anticorpos idiotípicos, inibição de citocinas, e saturação dos receptores Fc do macrófagos endoneurais [38].

A farmacocinética da IgEV apresenta considerável variabilidade intra e interpopulacional. Em geral, a maioria dos estudos mostram um rápido declínio inicial dos níveis séricos de IgEV após a infusão, seguido por um período mais gradual de declínio até a linha de base. A meia vida da IgEV

fica em torno de 20 a 30 dias em indivíduos com níveis normais de imunoglobulinas, com neoplasias malignas, crianças, e neonatos de alto risco. Variações na meia-vida são maiores nas populações com níveis de IgG em linhas de base anormais. A dose de IgEV usada na maioria dos trabalhos (incluem-se as demais indicações de tratamento além da SGB) é de 0,4g/kg a cada 3-4 semanas, o estado estável é tipicamente alcançado em 4 a 6 meses [35].

A IgEV penetra facilmente no líquido cefalorraquidiano [40]. Durante as primeiras 48 horas após a infusão, quando o nível sérico de IgG é alto, a concentração de IgG no líquido cefalorraquidiano duplica, mas retorna ao normal em uma semana [40].

Efeitos adversos secundários ao uso da IgEV são comuns, porém efeitos adversos sérios como AVC ou insuficiência renal são raros. Os efeitos adversos mais frequentes são: cefaléia, dor nas costas, tosse, febre, calafrios, desconforto torácico [36]. As maiores desvantagens são: o custo elevado, e os riscos teóricos de transmissão de infecções virais, priônicas e de outros agentes [31]. Os efeitos adversos graves também são incomuns [33].

As informações quanto a melhor dosagem de IgEV para tratamento da SGB são limitadas, de forma que o protocolo da Academia Americana de Neurologia de 2003 não estabeleceu qual dose deve ser utilizada. O regime mais utilizado é de 0,4g/kg diariamente durante 5 dias. Um estudo francês mostrou que a utilização 3 dias de IgEV a 0,4g/kg foi discretamente menos efetiva, porém não significativamente menos efetiva do que esta dosagem de IgEV administrada em 6 dias [34].

## Materiais e Método

Realizou-se um estudo com 6 portadores de SGB, destes 5 tratados com IgEV e um com tratamento limitado apenas ao suporte clínico. Os casos ocorreram durante um período de 22 meses, entre janeiro de 1993 a setembro de 1994, foram acompanhados 6 pacientes, no serviço de neurologia clínica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Universidade Federal da Bahia), que cumpriam os critérios clínicos de Asbury [16] para SGB. O tratamento indicado foi IgEV após 2 semanas do início dos sintomas em 5 pacientes. O paciente controle deu entrada no hospital 6 semanas após o início dos sintomas, portanto fora da janela terapêutica, não sendo medicado com IgEV. A forma de administração usada em nosso serviço é a aplicação de 5 gramas via endovenosa, 2 vezes ao dia durante 5 dias. Os casos foram analisados retrospectivamente, através de revisão de prontuário, avaliando-se os seguintes parâmetros: idade, sexo, cor da pele, procedência geográfica, escala Hughes de incapacidade, estudo do líquido cefalorraquidiano, terapêutica e evolução clínica. Os pacientes foram seguidos ambulatorialmente durante 2 anos.

## Resultados

As idades dos pacientes era entre 6 e 35 anos de idade, com média de 25,3 anos, 4 eram do sexo feminino e 2 do sexo

masculino, 4 com a cor da pele branca e 2 negra, 2 procedentes de Salvador (Capital da Bahia), 3 da região sul da Bahia (Buerarema, Itabuna e Camacã, e 1 da região do Recôncavo Bahiano (Santo Antônio de Jesus) (Tabela 2).

A manifestação motora representada pela paralisia ascendente de Landry foi a forma de abertura clínica predominante em todo o grupo, apenas um paciente relatou prurido na abertura do quadro e seguindo-se à manifestação sensitiva apresentou paralisia ascendente. Todos os pacientes apresentaram-se com arreflexia tendinosa profunda com tetraparesia; apenas dois evoluíram com paresia facial bilateral; três cursaram com insuficiência respiratória, porém apenas dois necessitaram de traqueostomia. Dos seis pacientes, sinais e sintomas prodrômicos foram observados em três pacientes, dois com diarreia e um com quadro do tipo "gripal" (Tabela 3).

Não foram observadas sequelas significativas, a totalidade dos pacientes recuperou a marcha e a força muscular. Não foram observadas recidivas em dois anos de seguimento.

Para todos os pacientes foram realizados estudos do líquido cefalorraquidiano, não foi realizada eletroneuromiografia.

O perfil liquorico inicial mostrou elevação da celularidade acima de 4,0 células/ $\mu$ mL em apenas duas amostras, na primeira observou-se no paciente 3 uma celularidade de 4,3 células/ $\mu$ mL, um percentual de linfócitos de 66%, reticulomonócitos de 25% e neutrófilos 6%; na amostra o paciente 4 observou-se uma celularidade de 4,4 células/ $\mu$ mL, um percentual de linfócitos de 79%, neutrófilos 6% e 12% de neutófilos.

A clássica dissociação entre proteínas e citologia na primeira coleta do líquido não foi encontrada apenas no paciente 5. Nos pacientes com aumento de proteínas a variação ficou entre 126 e 468 mg/100mL. A glicemia na primeira amostra do líquido permaneceu inalterada em todos os pacientes.

A média total de proteínas na primeira coleta de foi 213 mg/mL. Nas primeiras amostras dos pacientes 1 e 4 não foram realizados os estudos de eletroforese de proteínas. Nos demais pacientes com alteração liquorica (2, 3 e 6) todos apresentaram uma redução da soma percentual das proteínas  $\beta$  e  $\tau$ , os valores foram de 12,8%; 10,4% e 12,5% (valor normal entre 13-25%). Na segunda coleta dos paciente 1 e 4 a eletroforese de proteínas foi realizada, no paciente 1, após 25 dias a celularidade manteve-se normal, as proteínas totais elevaram-se até 185 mg/100 mL, a fração de albumina elevou-se a 67% e a soma das frações  $\beta$  e  $\tau$  mostrou-se também reduzida a 10,5%; no paciente 4 após 8 dias da primeira punção realizou-se a segunda, nesta ocasião a celularidade aumentou para 9 células/ $\mu$ mL, e a proteína normalizou-se, na eletroforese de proteínas houve uma discreta elevação da fração albumina a 65% com os demais parâmetros inalterados inclusive a soma  $\beta$  e  $\tau$ .

Na primeira punção, o percentual de albumina apresentou-se ligeiramente elevado nos pacientes 2 e 6, estando respectivamente em 67% e 68%. A fração  $\alpha$ -2 apresentou-se discretamente reduzida apenas no paciente 6, ficando em 4,9% (normal entre 5-11%).

**Tabela 2.** Dados epidemiológicos.

Paciente	Nome	Idade em anos	Sexo	Cor	Cidade de origem
1	MSA	35	♀	Branca	Santo Antônio de Jesus-BA
2	JNC	30	♂	Branca	Salvador-BA
3	CAC	32	♀	Branca	Buerarema-BA
4	PMOC	6	♀	Negra	Itabuna-BA
5	MCAA	33	♀	Negra	Salvador-BA
6	EASP	16	♂	Branca	Camacã-BA

♂: masculino; ♀: feminino; BA: Estado da Bahia – Brasil

**Tabela 3.** Tratamento e quadro clínico.

Paciente	Sintomas infecciosos prévios	Quadro clínico	Escore de Asbury inicial	Insuficiência respiratória	Traqueostomia	Escore final
1	Não	Paralisia ascendente, tetraparesia flácida e arreflexa.	4	Não	Não	0
2	Quadro tipo "gripal"	Quadro gripal. Seguiu-se por paralisia ascendente, tetraparesia flácida e arreflexa.	4	Não	Não	0
3	Não	Prurido generalizado. Seguiu-se por paralisia ascendente, tetraparesia flácida arreflexa.	4	Não	Não	0
4	Diarréia	Quadro diarreico. Seguiu-se por paralisia ascendente, tetraparesia flácida, arreflexa e insuficiência respiratória.	5	Não	Não	0
5	Não	Paralisia ascendente simétrica, tetraparesia arreflexa e insuficiência respiratória.	5	Sim	Sim	0
6	Diarréia	Quadro diarreico. Seguiu-se por paralisia ascendente, tetraparesia, flácida, arreflexa e insuficiência respiratória.	5	Sim	Sim	0

**Tabela 4.** Perfil liquórico.

CASO	DATA	Cit	Perfil citomorfológico (%)						GL	PT	Frações proteicas (%)						RS	RT	RC	RE	HIV	
			L	RM	PL	MF	N	EO			PA	A	α-1	α-2	β	τ						γ
1	06.01.94	0,7	75	21	—	4	—	—	56	126	—	—	—	—	—	—	—	NR	Neg	NR	Neg	Neg
	01.02.94	0,3	65	35	—	—	—	—	56	185	2,0	67	3,1	4,1	8,7	1,8	12,9	NR	Neg	NR	Neg	Neg
2	27.10.93	3,3	67	31	—	2	—	—	69	362	1,7	60	3,1	5,0	10,0	2,8	17,4	NR	Neg	NR	Neg	Neg
	20.07.93	4,3	66	25	—	3	6	—	68	149	3,5	64	3,6	5,0	8,4	2,0	13,5	NR	Neg	NR	Neg	Neg
3	29.07.93	1,7	60	37	—	3	—	—	71	900	1,8	68	2,0	3,7	8,0	1,0	15,5	NR	Neg	NR	Neg	Neg
	11.08.93	7,0	60	36	—	4	—	—	59	392	2,2	64	3,5	4,9	9,5	2,7	13,3	NR	Neg	NR	Neg	Neg
	16.08.93	4,4	79	—	—	—	9	12	44	136	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Neg
	24.08.93	9,0	73	20	2	2	—	2	69	37	4,9	65	3,7	5,2	11,8	2,3	7,1	NR	Neg	NR	Neg	Neg
5	15.01.93	1,0	66	34	—	—	—	—	59	37	2,6	64	3,3	5,1	14,0	3,0	8,0	NR	Neg	NR	Neg	Neg
	03.02.93	2,8	65	29	2	4	—	—	71	310	2,1	66	2,6	5,0	8,2	3,9	12,2	NR	Neg	NR	Neg	Neg
	23.04.03	3,7	57	41	—	2	—	—	50	147	2,0	48	6,0	8,6	13,5	5,0	16,9	NR	Neg	NR	Neg	Neg
6*	08.10.93	3,3	42	20	—	7	31	—	53	468	3,0	68	3,5	4,9	9,8	2,7	8,1	NR	Neg	NR	Neg	Neg

CIT: número de colunas /mm<sup>3</sup>; L: linfócitos; RM: reticulomonócitos; PL: plasmócitos; MF: monomorfonucleares; N: neutrófilos; EO: eosinófilos; PT: proteínas totais (mg/dL); GL: glicose; PA: pré-albumina; A: albumina; α-1: alfa-1; α-2: alfa-2; β: beta; γ: gama; τ: tau; RS: reações para sífilis; RT: reações para toxoplasmose; RC: reações para cisticercose; RE: reações para esquistossomose; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; NR: não reagente; Neg: negativo.

No paciente 3 foram realizadas outras duas punções, a segunda após 9 dias e a terceira após 22. Na segunda houve normalização da celularidade com grande elevação da **proteinorraquia em 900 mg/100 mL, e após reduziu-se a 392 mg/100mL**, com elevação discreta da fração albumina para 68% com posterior normalização, notou-se na segunda punção uma diminuição da fração pré-albumina a 1,8% que em seguida normalizou-se, a soma das frações **β e τ** ficou em 9,0 e 12,2%, estando com valores abaixo da referência.

No paciente 5 foram realizadas outras duas punções, a segunda após 19 dias e a terceira após 49. Na segunda e terceira mantiveram-se normais as celularidade com **proteinorraquia estável em 71 mg/100 mL e 50 mg/100mL**, com elevação discreta da fração albumina apenas na segunda coleta ficando com 68% com posterior normalização, a soma das frações **β e τ** ficou em 12,1 e 8,5%, estando com valores abaixo da referência (Tabela 4).

**Tabela 5.** Tratamento e seguimento clínico.

Paciente	Tratamento	Data	Escore	Tempo para recuperação de 1 ponto	Tempo para recuperação de 2 pontos	Tempo para recuperação até o escore 0
1	IgEV	06.01.1994	4	23 dias	Indeterminado	38 dias
		29.01.1994	3			
		13.02.1994	0			
		09.04.1994	0			
2	IgEV	28.10.1993	4	11 dias	Indeterminado	118 dias
		08.11.1993	3			
		23.02.1994	0			
		03.03.1994	0			
3	IgEV	23.07.1993	4	Indeterminado	Indeterminado	217 dias
		03.03.1994	0			
		03.09.1994	0			
4	IgEV	16.08.1993	5	Indeterminado	28 dias	60 dias
		13.09.1993	3			
		15.10.1993	0			
5	IgEV	15.01.1993	5	32 dias	Indeterminado	44 dias
		16.02.1993	4			
		28.02.1993	0			
		03.02.1994	0			
6	Suporte	16.09.1993	5	Indeterminado	44 dias	81 dias
		30.10.1993	3			
		06.12.1993	0			
		03.03.1994	0			

## Discussão

Apesar da dimensão relativamente pequena da amostra, estes resultados são semelhantes aos descritos pela literatura. Em virtude da pequena amostragem não foram realizados testes estatísticos.

Os diagnósticos para todos os pacientes foram estabelecidos de acordo com os critérios clínicos de Asbury, realizando-se como exame complementar apenas a liquorologia.

Um dado interessante no estudo do líquido é a observação 75% das amostras de líquido com dissociação proteínocitológica apresentaram uma redução da soma de percentual das proteínas  $\beta$  e  $\tau$ . Esta observação merece mais estudos para verificar a significância deste achado.

Foi seguido o protocolo estabelecido pela Academia Americana de Neurologia para tratamento da SGB, o método utilizado foi o uso da IgEV em pacientes restritos ao leito (grau 4 da escala de Hughes).

As informações quanto a melhor dosagem de IgEV são limitadas, de forma que o protocolo da Academia Americana de Neurologia de 2003 não estabeleceu qual dose deve ser utilizada. O regime mais utilizado é de 0,4g/kg diariamente durante 5 dias. Em nosso serviço, com esquema fixo de 5mg duas vezes ao dia durante 5 dias, obtivemos resultados satisfatórios. Todos os pacientes alcançaram o grau 0 da escala de Hughes em períodos que variaram de 38 a 217 dias com redução do período de internamento. Não houve efeitos adversos relacionados ao uso da imunoglobulina. Não houve recidivas em dois anos de seguimento ambulatorial. Tendo em vista o alto custo e a dificuldade de aquisição da IgEV no mercado brasileiro, este esquema com utilização de doses menores mostra-se mais vantajoso em relação ao outro esquema.

## Conclusões

A imunoglobulina venosa em doses com esquema proposto pode ser eficaz na recuperação dos pacientes com GBS. Nas amostras líquóricas, além da conhecida dissociação albumino-citológica, foi encontrado em 75% das amostras, uma redução da soma das frações  $\beta$  e  $\tau$  na eletroforese de proteínas destes pacientes.

## Referências

1. Azulay JP, Verschuere A, Attarian S, Pouget J. Guillain-Barre syndrome and its frontiers. *Rev Neurol (Paris)*. 2002; 158(12Pt 2):S21-6.
2. Hughes RAC, Rees JH. Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997;176(suppl 2):S92-S98.
3. Van Koningsveld R, van Doorn PA, Schmitz PI, et al. Mild forms of Guillain-Barre syndrome in an epidemiologic survey in The Netherlands. *Neurology* 2000;54:620-625.
4. Prevots DR, Sutter RW. Assessment of Guillain-Barre syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. *J Infect Dis* 1997;175(suppl 1):S151-S155.
5. Raphael JC, Masson C, Morice V, et al. Le syndrome de Guillain-Barré: étude retrospective de 233 observations. *Sem Hop Paris* 1984;60:2543-2546.
6. Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RAC. An epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:74-77.
7. The Italian Guillain-Barré Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1996;119:2053-2061.
8. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225-230.

9. Merkies IS, Scmitz PI, Samijn JP, et al. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology* 1999;53:1648-1654.
10. Buzby JC, Allos B, Roberts T. Annual costs of Guillain-Barré syndrome in the United States. *Ann Neurol* 1990;(27 suppl):S21-S24.
11. Hughes RAC, Swan AV, Raphael JC, Annana D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; 130:2245-2257.
12. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* (2002) 125:2591-625.
13. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* (2005) 366:1653-66.
14. Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* (2004) 101:11404-9.
15. Asbury AK, Anarson BGW, Karp HR, McFarlin DF. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;5:565-566.
16. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27 Suppl:S21-S24.
17. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkins GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-753.
18. Stillman JS, Ganong WF. The Guillain-Barré syndrome: report of a case treated with ACTH and cortisone. *New Engl J Med* (1952) 246:293-6.
19. Swick HM, McQuillen MP. The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis. *Neurology* (1976) 26:205-12.
20. García AC, Vidal BE, Rebolledo A, Texeira F, Ordaz FA, Futrán YJ. Treatment of the acute phase of Guillain-Barré-Strohl syndrome with megadose of methylprednisolone. *Rev Invest Clín (Méx)* (1985) 37:119-24.
21. van Koningsveld R, Schmitz PIM, van der Meché FGA, for the Dutch GBS Study Group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* (2004) 363:192-6.
22. Brettle RP, Gross M, Legg NJ, Lockwood M, Pallis C. Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. *Lancet* (1978) 2:1100.
23. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* (1985) 35:1096-104.
24. Consensus Conference. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. Statement. *JAMA* (1986) 256:1333-7.
25. Kleyweg RP, van der Meché FGA, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré Syndrome with high dose gammaglobulin. *Neurology* (1988) 38:1639-42.
26. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* (1997) 349:225-30.
27. Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* (1996) 137:145-9.
28. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppon S, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* (2001) 46:107-9.
29. Hughes RAC, Wijdsicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Miller RG, Sladky JT, Stevens JC. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. Report of the quality standards subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology* 2003.
30. Farkkila M, Kinnlinen E, Haapanen E, Inanainen M. Guillain-Barré syndrome: quantitative measurement of plasma exchange therapy. *Neurology* (1987) 37:837-40.
31. Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology* (2003) 60:1736-7.
32. Kiproff DD, Golden P, Rohe R, Smith S, Hofmann J, Hunnicutt J. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apheresis* (2001) 16:130-3.
33. Kiproff DD, Golden P, Rohe R, Smith S, Hofmann J, Hunnicutt J. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apheresis* (2001) 16:130-3.
34. Raphaël J-C, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre MC. French Guillain-Barré Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (2001) 71:235-8.
35. Simon HU, Späth PJ. IVIG: mechanisms of action. *Allergy* 2003;58:543-52.
36. Koleba T, Ensom MH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2006; 26(6):813-27.
37. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Safety*. 1999;21:171-185.
38. Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology*. Dec 24 2002;59(12 Suppl 6):S13-21.
39. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. Sep 6 2001;345(10):747-55.
40. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med*. 1994; 121:259-62.
41. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997; 349:225.

## Células Tronco Mesenquimais, Aspectos Gerais e Possibilidade de Utilização na Terapêutica de Doenças Neurodegenerativas: Relato de Caso e Revisão de Literatura

### Mesenchymalstem Cells, General Aspects and Possible Utilization in the Therapeutic for Neuradegenerative Disorders: Case Report and Literature Review

Ronald Pallotta <sup>6</sup>, Aline Torres<sup>1</sup>, Daniel Brito<sup>1</sup>, Denise Ferreira Lima<sup>3</sup>, Iana Monteiro Lima Gomes <sup>2</sup>, Thiago Espírito Santo<sup>1</sup>, Rebeca Sena<sup>1</sup>, Antonio Andrade de Sousa Filho<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; <sup>2</sup> Fisioterapeuta do Grupo de Estudo em Terapia Celular da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, <sup>4</sup> Bióloga do Grupo de Estudo em Terapia Celular da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública <sup>3</sup>Professor Titular de Neurologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Neurologista do Grupo de Estudo em Terapia Celular da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública <sup>6</sup> Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Coordenador do Grupo de Estudo em Terapia Celular da EBM; Salvador, BA, Brasil

**As células tronco mesenquimais (CTM) podem ser derivadas em adultos da medula óssea, gordura e de vários tecidos fetais. *In vitro*, elas podem originar tecidos mesenquimais como osso, cartilagem e gordura, além de possuírem efeito imunoregulatório. Esta revisão tem como objetivo caracterizar as CTM, expondo as recentes descobertas que comprovam a sua potencial capacidade de diferenciação em células neuronais, e conseqüentemente avaliar sua ação terapêutica em doenças neurodegenerativas relatando caso de uma paciente com esclerose lateral amiotrófica submetida a transplante autólogo de medula óssea.**

**Palavras-Chave:** células tronco mesenquimais, doenças neurodegenerativas.

*Mesenchymal stem cells (MSC) may be derived from adult bone marrow, fat and several fetal tissues. In vitro, they have the capacity to differentiate into several mesenchymal tissues, such as bone, cartilage and fat, and also have immunomodulatory effects. This review has the aim to characterize the MSC, showing the most recent findings that prove the potential capacity to differentiate into neuronal cells, and there for evaluate their therapeutic action in neurodegenerative disorders reporting the case of a amiothrophic lateral sclerosis patient that received an autologous bone marrow transplantation.*

*Key-Words:* Mesenchymal stem cell, neurodegenerative diseases.

As células-tronco são células indiferenciadas, de alta plasticidade com capacidade de auto-replicação e de diferenciação [1]. Podem ser classificadas como totipotentes (dão origem a todos os tecidos), pluripotentes (dão origem a alguns tecidos), oligopotentes (dão origem a poucos tecidos), bipotentes e unipotentes (células com pouca plasticidade, já direcionadas a linhagens específicas) [2,3]. As células-tronco mesenquimais (CTM) e hematopoéticas (CTH) encontradas no adulto são classificadas como pluripotentes e já tem revelado importância na terapia de diversas doenças nos últimos anos. O transplante de CTH, por exemplo, é uma possibilidade terapêutica indiscutível para pacientes portadores de doenças hematológicas, imunológicas e oncológicas. As CTM, embora sem ter sua plasticidade e seus mecanismos de ação ainda bem definidos, já são aplicadas em vários estudos e pesquisas clínicas. Por exemplo, as CTM isoladas da córnea são esperança para doenças oftalmológicas. Esse mesmo tipo celular encontrado na polpa dentária humana fornece maior segurança nos

implantes dentários. Pesquisas desenvolvidas pela Fiocruz revelam resultados satisfatórios no reparo das lesões na cardiopatia chagásica [4]. As doenças neurodegenerativas tais como: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Múltipla (EM), Mal de Parkinson e Alzheimer possuem prognóstico sombrio. Os tratamentos utilizados até então são paliativos, de alto custo e de baixa eficácia. As drogas administradas não são capazes de interferir no curso evolutivo natural dessas doenças [5]. Desta forma, a terapia celular surge como uma possibilidade de alterar satisfatoriamente o prognóstico destas doenças [6,7]. O presente estudo tem como objetivo avaliar a possibilidade da utilização de células-tronco no tratamento de doenças neurodegenerativas.

#### Células Tronco Mesenquimais e o Sistema Nervoso Central

As CTMs quando cultivadas em um meio específico podem originar células dos três folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma. No organismo adulto elas residem em diversos tecidos e possuem capacidade de regenerar tipos específicos celulares, como: adipócitos, miócitos, células do perioste, da membrana sinovial, da derme e medula óssea. Esta última é considerada o local mais rico e acessível em CTM. Calcula-se que 1 em cada 10000 células da medula óssea seja CTM [8]. A descoberta de células tronco no cérebro de indivíduos adultos por Reynolds [9] quebrou o dogma de que o SNC, composto basicamente de três tipos celulares

Endereço para correspondência: Endereço para correspondência: Dr Ronald Pallotta, Centro Integrado de Saúde Prof. Fernando Filgueiras, Rua Eduardo José dos Santos, 147 - sala 208 Federação, Salvador, Bahia. CEP 41940-455 e-mail – tmobahia@yahoo.com.br Tel(fax)– 71 3334-2392.

Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria 2008;12(2):83-87.  
© 2008 Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria e Contexto Publishing. Todos os direitos reservados.

(neurônios, astrócitos e oligodendrócitos), não poderia ser reparado. Bron [10], em estudo recente, mostra que as CTM expressam neuroproteínas imaturas como a Nestin e Tuj-1 em um estágio indiferenciado. Após indução neuronal específica, estas passam a expressar proteínas neurais e gliais maduras de astrócitos e neurônios como TH (tyrosine hydroxylase), MAP-2 (microtubule-associated protein 2), GFAP (glial fibrillary acidic protein). A expressão dessas

proteínas sugere a capacidade de diferenciação neuronal das CTM, aumentando a possibilidade destas serem usadas no tratamento das doenças neurodegenerativas [9].

### Métodos de Caracterização Celular

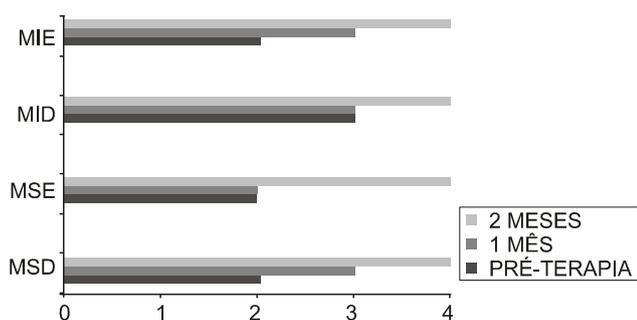
Um dos primeiros passos para entender todo o potencial das CTM é como, especificamente, elas podem ser identificadas, isoladas e estimuladas *in vitro*. Com base

**Tabela 1.** Marcadores de superfície das células tronco mesenquimais [9-17].

Marc.	+/-	Sinônimos	Características
CD9	+	MRP-1	Co-receptor de sinalização de células restritas ao MHC classe I
CD11a	-	$\alpha$ L-Integrina	Adesão célula-célula: liga à ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) e ICAM-3 (CD50).
CD11b	+	MAC-1 ou $\alpha_M$ -Integrina	Adesão ao endotélio (CD54) e às proteínas da ME.
CD13	+	Aminopeptidase N	Envolvido na oxidação de peptídeos ligados à moléculas da classe II e clivando a quimiocina MIP-1 para alterar a especificidade da célula alvo.
CD19	-	B4: p/ linfócitos B	Ativação de células B
CD29	+	$\alpha$ 1-Integrina	Adesão às proteínas da ME e do endotélio.
CD31	-	PECAM-1	Molécula de adesão envolvida na diapedese de leucócitos
CD34*	-		Adesão célula-célula (liga-se à CD62L ou L-selectina)
CD37	-		Forma complexos na membrana com CD53, CD81, CD82 e moléculas do MHC classe II.
CD44	+	Pgp-1	Liga hialurano.
CD45	-	Antígeno comum de leucócitos – LCA	Tirosina-fosfatase = importante para receptores de antígeno de células B e T.
CD49a	+	$\alpha$ 1-Integrina	Adesão à ME; liga-se ao colágeno e à laminina.
CD49b	+	$\alpha$ 2-Integrina	Adesão à ME; liga-se ao colágeno e à laminina.
CD49d	+	$\alpha$ 4-Integrina	Adesão à ME; liga-se ao colágeno e à laminina. CD49bCD29 liga-se à VCAM-1
CD49e	+	$\alpha$ 5-Integrina	Adesão à ME. Liga-se à fibronectina.
CD49f	+	$\alpha$ 6-Integrina	Adesão à ME. Liga-se à fibronectina.
CD50	-	ICAM-3	Adesão. Liga-se à CD11 e à CD18.
CD51	+	$\alpha$ v-Integrina	Adesão, receptor para vitronectina, fibrinogênio e fator de vWb.
CD56	+	NCAM	Adesão homotípica.
CD61	+	$\beta$ -Integrina	Receptor de vitronectina.
CD62P	+	P-selectina	Adesão aos leucócitos, plaquetas. Liga CD162 (PSGL-1).
CD63	+	LAMP-3	
CD71	+	Receptor de transferrina	Papel no metabolismo do ferro; crescimento da célula.
CD73	+	Ecto-5'-nucleotidase	Ecto-5'-nucleotidase
CD80	+	B7-1, BB1	Co-estimulador para a ativação de linfócitos T, ligante para CD28 e CD152 (CTLA-4).
CD86	-	B7-2	Receptor para o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase.
CD90	+	Thy-1	Marcador para célula T.
CD106	+	VCAM-1	Receptor para integrina CD49dCD29; papel no tráfego de linfócitos, ativação, papel na hematopoiese.
CD124	+	Cadeia $\alpha$ do receptor de IL-4	Também subunidade do receptor de IL-3
CD130	+		IL-6 $\beta$ , IL-11 $\beta$ , cadeia $\beta$ do receptor de oncostatina – OSMR $\beta$ , receptor $\beta$ do fator de inibidor de leucemia – LIRF $\beta$
CD152	-	CTLA-4	Inibição de sinalização. Ligação à CD80 (B7-1) e à CD86 (B7-2).
CD154	-	CD40L, TRAP	Ligante para CD40. Proteína de ativação relacionada ao TNF.
HLA-DR	+		
NGFR	+		
$\alpha$ SMR	+		
ALP	+		
Gly	-	Glicoproteína A	

**Tabela 2.** Trabalhos com TCTH em pacientes com EM [23-26].

Estudo	Idade Média	Média do grau de disfunção segundo EDSS (pré-tmo)	Fonte das células tronco	Regime de Condicionamento	Resultado pós-transplante	Progressão da doença	Complicações pós-transplantes	Óbito	Ressonância Magnética
Tyndall e cols 2002 (n=82)	39 anos	6.5 (4.5-8.5)	93% sangue periférico e 7% medula-óssea	—BEAM —BEAM+ GAT—Cy + GAT+ outras drogas—Cy + busulfan+GAT ou outros—Fludarabina	21% apresentaram melhora significativa. A sobrevida em 3 anos foi estimada em 90%.	6 casos	1 caso de toxicidade cardíaca, 1 de aspergilo se cerebral, 2 de septicemia, 1 de pneumonite por influenza.	7	—(n=61)—36% dos pts inativaram lesões prévias;—13% dos 38 pts sem lesões iniciais passaram a apresentá-las.
Burt RK. e cols, 2003 (n=21)	36.5 anos	6.5 (3.0-10.0)	90.5% sangue periférico e 9.5% medula-óssea + sangue periférico	TBI, 1200 cGy fracionado + metilprednisolona+GAT 120mg/kg	Os 9 pts com doença leve estabilizaram. 8 dos 12 pts com doença avançada apresentaram piora do quadro.	8 casos	1 caso de bacteremia por pseudomonas e, 2 casos de infecção por Zoster (dermatológica e infecção generalizada).	2	12 pacientes apresentaram melhora do quadro, 5 tiveram piora e em 1 as lesões estabilizaram.
Nash e cols, 2003 (n=26)	41 anos	7.0 (5.0-8.0)	100% sangue periférico	TBI 800cGy fraionado + GAT 90mg/Kg	6 falharam no tratamento dos 19 pacientes avaliados, 14 permaneceram estáveis. 3 pacientes pioraram e 2 tiveram melhora não significativa.	6 casos	13 casos de reação contra o enxerto, 8 de infecção urinária, 4 de bacteremia, 1 de IVAS por para 1 de infecção por rotavírus, 1 de infecção por herpes vírus, e 2 de infecção por varicella-zoster.	2	Apenas 1 paciente apresentou aumento das lesões.

**Gráfico 1.** Mapa de FM da paciente co ELA.

nos estudos realizados até o momento, as principais características antigênicas das células tronco mesenquimais referem-se a expressão dos marcadores de superfície como: Stro-1, CD13 (aminopeptidase N), CD29 (b1-integrinas), CD44 (capta hialuronato), CD49a e CD49b (a-integrinas), CD71 (receptor de transferrina), CD90 (Thy-1), CD106 (VCAM-1) e CD124 (cadeia a dos receptores de IL-4). Desses antígenos, o anticorpo murina IgM monoclonal STRO-1, produzido a partir da imunização de células CD34+, apresenta grande importância na identificação, isolamento e caracterização funcional de células precursoras estromais da medula óssea humana, as quais são prontamente distinguidas das CTH (Tabela 1) [9-17].

### Métodos de Caracterização das CTMs

Atualmente, estudam-se dois métodos para caracterização e potencialmente seleção das CTM: a imunocaracterização positiva (expressão antigênica) e a imunocaracterização negativa (não expressão antigênica). Sabe-se que CTM isoladas diretamente da medula óssea são positivas para CD34, que também é marcador de caracterização positiva para células-tronco hematopoiéticas. As CTM quando cultivadas *in vitro* deixam de expressá-lo. Estas células então podem ser distinguidas, a partir do antígeno de superfície CD50 (ICAM-3), que é comum apenas nas células tronco-hematopoiéticas. O isolamento e o enriquecimento de populações de CTM têm sido facilitadas pelo anticorpo IgM murina monoclonal Stro-1 [8]. A outra metodologia aplicada é a imunocaracterização negativa que utiliza como base a não expressão de alguns antígenos pelas CTM, como CD45 e o CD11a. A despeito do resultado encontrado apresentar aspecto homogêneo, o meio em questão apresenta muitas variantes das CTM. Desta forma, é necessária a utilização de antígenos específicos para subtipos de CTM, como aquelas que apresentam maior fenótipo para células precursoras neuronais, a partir da expressão do Nestin e o receptor de Neurotrofina p75 (NTR) [8].

### Aplicação Terapêuticas das CTMs – Relato de Caso

A partir da experiência obtida no transplante de CTH em doenças imunológicas como a anemia aplástica grave e em doenças auto-imunes associadas a doenças malignas, foram

criados protocolos para tratamento da EM. Nestes protocolos coleta-se e congela-se CTH obtidas do sangue periférico; a seguir, realiza-se esquema de imunossupressão para modular o sistema imunológico do paciente erradicando as células auto-reativas, mas infelizmente destruindo o sistema hematopoético. Sendo assim, posteriormente ao regime de imunossupressão se reinfundem as CTH congeladas para restabelecer a hematopoiese. Os resultados são promissores (Tabela 2), porém a cautela deve-se ao curto *follow-up* [18-26]. O principal questionamento dos resultados está no fato de não haver indícios de regeneração neuronal, mas sim estabilização da doença, que pode ser apenas devido ao controle dos surtos clínicos. Um tempo de seguimento maior deverá demonstrar se não há progressão subclínica. Um outro fato é que os protocolos utilizaram CTH obtidas do sangue periférico, fundamentados principalmente no regime imunossupressor e não no potencial regenerativo das CTM que podem ser obtidas na medula óssea. Baseados nestas considerações, foi tratada no Centro de Transplante de Medula Óssea da Bahia (CTMO-Ba) a paciente D.M, portadora de ELA forma esporádica há menos de um ano, que desenvolveu quadro imunológico. Foi realizado o transplante de medula óssea autólogo de maneira semelhante aos descritos para EM, porém utilizando como fonte de células-tronco a medula óssea. O racional foi galgado na intenção de obter CTM, com seu potencial regenerativo, associadas as CTH fundamentais para restabelecer o funcionamento do sistema imune após imunossupressão. O regime utilizado para imunossupressão foi a associação de ciclofosfamida, fludarabina e imunoglobulina anti-linfocitária bem tolerado pela paciente. A seguir foram infundidas  $1,89 \times 10^8$  células nucleadas totais por quilograma de peso da paciente coletadas da medula óssea contendo aproximadamente  $2 \times 10^4$  CTM/kg. A evolução clínica, até o momento, mostra-se satisfatória com melhora neurológica progressiva, como demonstrado no Gráfico 1.

### Conclusão

As CTMs são uma grande esperança da comunidade científica no tratamento das doenças neurodegenerativas. Até o presente, não se conhecem os reais mecanismos de ação destas células. Questiona-se a capacidade de transdiferenciação, de fusão ou mesmo imunomodulatória, através de atividade parácrina, que possibilitará a melhora destas doenças. Restam dúvidas quanto à necessidade de expandi-las e diferenciá-las antes de sua utilização. O que se sabe é que as doenças neurodegenerativas possuem história letal, com baixa qualidade e expectativa de vida com as terapias até então vigentes. Este fato incontestável nos obriga a pesquisar outras possibilidades numa era em que muitos paradigmas, como o da neurogênese, foram quebrados [9]. Desta forma, estudos na área de terapia celular devem ser desenvolvidos modulados pela ética e prudência para estas doenças.

### Referências

1. Verfaillie, C M. Soluble factor(s) produced by human bone marrow stroma increase cytokine-induced proliferation and maturation of primitive hematopoietic progenitors while preventing their terminal differentiation. *Blood* 82:1045-2053, 1993.
2. Bjornson, Cr; Rietze, Rl; Reynolds, Ba; Magli, Mc, Vescovi, Al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 288:537-539, 1999.
3. Bianco, P; Robey, P G. Marrow Stromal Stem Cells. *The Journal of Clinical Investigation*. Volume: 105; number 12. June 2000.
4. Santos, R. R. Estudos de Terapia Celular em cardiopatia chagásica; FioCruz-BA, 2004.
5. Gambier, J; Masson, M; Dehen, M; Manual de neurologia; 9ª edição; cap 15: 340-341. Medsi.
6. Sun, L; Lee, J; Fine, H A. Neuronally expressed stem cell factor induces neural stem migration to areas of brain injury. *The Journal of Clinical Investigation*; volume 113; number 9; may 2004.
7. Wistert-Gendebien, S; Bruyère, F; Hans, G; Leprince, P; Moonen, G; Rogister, B. Nestin-Positive mesenchymal stem cells favour the astroglial lineage in neural progenitors and stem cells by releasing active BMP4; *BMC Neuroscience*, 2004.
8. Tuan, R. S; Tuli, R; Genevieve, B. Adult mesenchymal stem cells and cell based tissue engineering; *Arthritis Research and Therapy*, 2003: 33-36.
9. Reynolds, B.; Tetzaff, W.; Weiss, S. A multipotent EGF-responsive striatal embryonic progenitor cell produces neurons and astrocytes. *Science* 1992; 255:1701-1710.
10. Bron, D. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells already express specific neural proteins before any differentiation; *International Society of Differentiation*, 2004: 319-326.
11. Chamberlain, J; Farias, A; Porada, Cd; Zanjani, Ed; Porada, MGA. Human brain mesenchymal stem cells produce blood and neural stem cell in vivo; *Animal Biotechnology, University of Nevada, Reno, NV, USA. Blood* 2003; 102 supl: 358a.
12. Fuente, Josu De La; O'donoghue, Keelin; Chan, J; Kumar, S; Fisk, Nicholas M. Upregulation a2b1 and a4b1 on first trimester hemopoietic and mesenchymal stem cells mediates adhesion to laminin and fibronectin: a mechanism or homing to fetal liver and bone marrow. *Department of Haematology, Imperial College, London, UK; Department of maternal and fetal medicine, Imperial College, London, UK. Blood* 2003; 102 supl: 359a.
13. Afonso, Fernando A; Bonnet, D. Definition of a new hierarchy in the murine mesenchymal stem cell (muMSC) compartment with the identification and isolation of a quiescent sub-population expressing SSEA1 antigen; *Haematopoietic Stem Cell Laboratory, cancer research UK, London Research Institute, London, UK. Blood* 2003; 102 supl: 359a.
14. Porada, Maria G A; Chamberlain; Frias, A; Porada, Christopher D; Zanjani, Esmail D. Tissue of origin influences in vivo differentiative potential of mesenchymal stem cells; *Animal Biotechnology, University of Nevada, Reno, NV, USA. Blood* 2003; 102 supl: 359a.
15. Jones, Elena A; Ponchel, Frederique; Kinsey, Sally E et al. Further phenotypic and molecular analysis of highly purified bone marrow stromal/mesenchymal stem cells; *Rheumatology and Rehabilitation research unit, University of Leeds, UK; Department of Pediatric Oncology, Leeds Teaching Hospital, UK. Blood* 2003; 102 supl: 360a.
16. Villaron, E M; Lopez, N; Almeida, J et al. Mesenchymal cells are from recipient origin in the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation setting; *Servicio de hematologia, Servicio de Citometria e Centro de Investigacion del Cancer, Universidad de Salamanca, Spain. Blood* 2003; 102 supl: 360a.
17. Gottschling, Sandra; Eckstein, Volker; Saffrich, Rainer et al. Affinity of hematopoietic stem cells towards mesenchymal stem cells; *Department of medicine V, University of Heidelberg, Germany. Blood* 2003; 102 supl: 361a.

18. Burns, Richard K; Cohen, Bruce A; Russell, Eric et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood* 102: 2373-2378; prepublished online as DOI 10.1182/blood-2003-03-0877.
19. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first result of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20: 631-638.
20. Openshaw H, Lund Bt, Kashyap A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in multiple sclerosis with busulfan and cyclophosphamide conditioning: report of toxicity and immunological monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;3: 563-575.
21. Carreras E, Saiz A, Marin P, Martinez C, Rovira M, Villamor N, Aymerich M, Lozano M, Fernandez-Aviles F, Urbano-Ispizua A, Montserrat E, Graus F. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. *Haematologica.* 2003 Mar;88(3):306-14.
22. Fassas A, Passweg Jr, Anagnostopoulos A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective multicenter study [erratum appears in *J Neurol.* 2002;249: 1619]. *J Neurol.* 2002;249: 1088-1097.
23. Saccardi R., Mancardi G, Solari A., et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood.*2005;105: 2601-2607.
24. Burt, R K; Cohen, B A; Russell, E et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood* 102: 2373-2378; prepublished online as DOI 10.1182/blood-2003-03-0877.
25. Kozak T, Havrdova E, Pitha J et al. High dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25: 525-531.
26. Fassas A, Anagnostopoulos A, KAZIS A, et al. Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis—an interim analysis of efficacy. *J Clin Immunol.* 2000;20: 24-30.
27. Kendall, F. *Músculos Provas e Funções.* Ed. Manole, 4ª. Edição, 1995.

## Síndrome de Wallenberg Secundária a Aneurisma Gigante de Artéria Vertebral

### Wallenberg Syndrome Due to Giant Aneurysm of the Vertebral Artery

Antônio de Souza Andrade Filho<sup>1</sup>, Marcos Pondé Fraga Lima<sup>2</sup>, Nizael Figueiredo Bernardo<sup>3</sup>, Ramon de Almeida Kruschewsky<sup>3</sup>,  
Mauricea Novaes Costa Pereira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chefe do Serviço de Residência Médica de Neurologia HUPES-UFBA; Professor Doutor da Faculdade de Medicina da UFBA e da Escola Bahiana de Medicina; <sup>2</sup> Chefe do Serviço de Neurocirurgia HUPES-UFBA; Professor Doutor da Faculdade de Medicina da UFBA e da Escola Bahiana de Medicina; <sup>3</sup>Médicos Residentes de Neurologia HUPES - UFBA; Salvador, BA, Brasil

Descrevemos um caso de Síndrome Bulbar Lateral, também conhecida pelo epônimo Síndrome de Wallenberg, em uma paciente do sexo feminino de 46 anos, com todos os sinais e sintomas clássicos, determinada por aneurisma gigante do segmento intracraniano da artéria vertebral. São definidos como gigantes, os aneurismas intracranianos com diâmetro superior a 25mm, sendo sua incidência estimada em 2 a 5% de todos os aneurismas. Apesar de poderem ser encontrados em qualquer lugar da árvore arterial cerebral, os aneurismas gigantes seguem uma prevalência topográfica um tanto diferente dos aneurismas não-gigantes, sendo 34 a 67% de artéria carótida interna, 11 a 40% de artérias cerebrais anterior e média e 13 a 56% de artéria basilar ou vertebral. Apesar de comum, a Síndrome de Wallenberg como apresentação de aneurisma gigante de artéria vertebral não é freqüente, e na patogênese da sintomatologia discutimos o efeito de massa dessas lesões.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Wallenberg, aneurismas gigantes, aneurismas não-gigantes.

*We present a Lateral Bulbar Syndrome, or Wallenberg Syndrome, at a 46 years old woman with all classic signs and symptoms, due to giant aneurysm of the vertebral artery at its intracranial segment. Intracranial aneurysms with a diameter of over 25 mm are defined as giant aneurysms, whose incidence has been estimated at 2%-5% of all intracranial aneurysms. Although giant intracranial aneurysms can be found at all locations throughout the intracranial vascular tree, their distribution is different from that of small aneurysms. In the present case, the giant aneurysm was found at the right vertebral artery. According to the previous survey, 34%-67% of giant intracranial aneurysms were associated with the internal carotid artery, 11-40% with the anterior cerebral artery and middle cerebral artery, and 13-56% with the vertebral and basilar arteries. Even though common, Wallenberg Syndrome due to giant aneurysm is not frequently, and in its pathogenesis we discuss the mass effect this lesions.*

*Key-Words: Wallenberg Syndrome, giant aneurysm, small aneurysm.*

A síndrome bulbar lateral, também chamada síndrome alterna bulbar retro-olivar, é mais conhecida como Síndrome de Wallenberg. Gaspard Vieusseux (1746-1814), médico suíço, em 1808 descreveu um conjunto de sinais e sintomas neurológicos característicos do infarto bulbar lateral, porém o epônimo foi batizado com o nome do médico alemão Adolf Wallenberg (1862-1949) (Figura 1), devido ao fato de ter sido ele quem descreveu a síndrome em um paciente em 1895 e comprovado por autópsia sua descrição preditiva em 1901 com o mesmo paciente.

Esta síndrome pode ser desencadeada por qualquer mecanismo que lesione a região bulbar lateral, sendo o mais comum as causas vasculares, mas devendo-se mencionar, dentre outras possibilidades, processos polimitóticos, infecciosos ou inflamatório. Das causas vasculares, as mais freqüentes são as isquemias secundárias à trombose, embolia ou dissecação vascular das artérias vertebral e/ou cerebelar

Endereço para correspondência: Endereço para correspondência: Dr Ronald Pallotta, Centro Integrado de Saúde Prof. Fernando Filgueiras, Rua Eduardo José dos Santos, 147 - sala 208 Federação, Salvador, Bahia. CEP 41940-455 e-mail – tmobahia@yahoo.com.br Tel(fax)– 71 3334-2392.

Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria 2008;12(2):88-90.  
© 2008 Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria e Contexto Publishing. Todos os direitos reservados.

**Figura 1.** Adolf Wallenberg (1862-1949).



posterior inferior. Os aneurismas gigantes não são causas freqüentes na literatura, mas na sua patogênese acrescenta-se o efeito de massa do saco aneurismático contra o tronco encefálico.

São definidos como gigantes, os aneurismas intracranianos com diâmetro superior a 25mm, sendo sua incidência estimada em 2 a 5% de todos os aneurismas. Apesar de poderem ser encontrados em qualquer lugar da árvore arterial cerebral, os aneurismas gigantes seguem uma prevalência topográfica um tanto diferente dos aneurismas não-gigantes, sendo 34 a 67% de artéria carótida interna, 11 a 40% de artérias cerebrais anterior e média e 13 a 56% de artéria basilar ou vertebral.

### Relato de Caso

Paciente de 46 anos, sexo feminino, negra, natural e procedente de Salvador-BA, do lar, procurou o ambulatório de neurologia, uma semana após receber alta de serviço de emergência público da cidade, de onde saiu com diagnóstico de acidente vascular cerebral, sem saber especificar maiores detalhes e sem relatório de alta, mas tendo consigo tomografia axial computadorizada não contrastada de crânio sem alterações patológicas, datada da sua admissão na emergência, dia 16 de março de 2008, onde deu entrada com quadro de vertigem, vômitos, disartria, parestesia em hemicorpo direito e tendência a queda para esquerda quando em postura ortostática, que foi avaliado pela própria paciente e por equipe assistente, segundo a mesma, como déficit de força em hemicorpo esquerdo. Permaneceu internada por 96h com melhora parcial dos sintomas, sendo encaminhada para ambulatório.

Como antecedentes mórbidos progressos resalta-se hipertensão arterial sistêmica (HAS), em uso há 4 anos de captopril 25mg de 12/12h com níveis tensionais prévios em torno de 140x90mmHg.

História familiar de HAS (mãe, duas tias maternas e um irmão) e acidente vascular encefálico (mãe) tendo esta falecido há 02 anos.

Paciente evangélica, nega tabagismo ou etilismo.

Apresentava-se na primeira avaliação ambulatorial, doze dias após o início dos sintomas, em regular estado geral, pele e mucosas hidratadas, e estas últimas sem alterações de coloração. Ausculta cardíaca revelando ritmo regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas, sem sopros, e frequência de 84 batimentos por minuto. Ausculta respiratória evidenciando murmúrio vesicular preservado bilateralmente, sem ruídos adventícios. Abdômen e extremidades sem anormalidades.

Ao exame neurológico:

- Vigil, com funções mentais superiores preservadas;
- Nuca livre;
- Miose, ptose palpebral incompleta, enolftalmia e anidrose à direita;
- Nistagmo horizontal com componente rápido para direita;
- Paresia do palato mole à direita; sinal da cortina à direita;
- Disfonia, rouquidão;
- Força muscular preservada bilateralmente;
- Hipoestesia superficial térmico-dolorosa à direita na face e contralateral no tronco e membros superior e inferior;
- Dismetria, disdiadococinesia, à direita; distasia e disbasia com lateropulsão à direita;
- Reflexos miotáticos ausentes proximais e presentes (+ / + + + +) distais em membros inferiores (aquiliano e patelar), simétricos;
- Sem sinais de libertação piramidal.

Os achados ao exame físico podem ser então resumidos em:

- Síndrome de Claude Bernard-Horner (miose, ptose palpebral incompleta, enolftalmia e anidrose) à direita;
- Síndrome vestibular (nistagmo, vertigem, lateropulsão);
- Hemiataxia tipo cerebelar (dismetria, disdiadococinesia, à direita; distasia e disbasia);
- Paresia do glossofaríngeo/vago à direita (paresia do palato mole à direita; sinal da cortina à direita, disfonia, rouquidão);
- Hipoestesia superficial térmico-dolorosa cruzada.

Tais achados sindrômicos compõem a plêiade da Síndrome de Wallenberg, indicando como topografia lesional a região dorso lateral do bulbo.

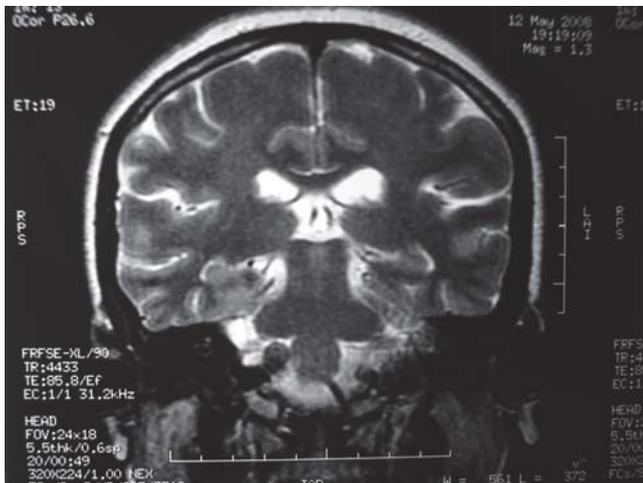
Solicitada ressonância nuclear magnética do encéfalo, a qual evidenciou lesão sacular em topografia de artéria vertebral direita em contato com a porção retro-olivar do bulbo, compatível com aneurisma gigante desse vaso (Figuras 2 e 3).

Paciente em programação para estudo angiográfico da circulação cerebral e posterior abordagem eletiva neurocirúrgica, de acordo com a disponibilidade do serviço de neurocirurgia.

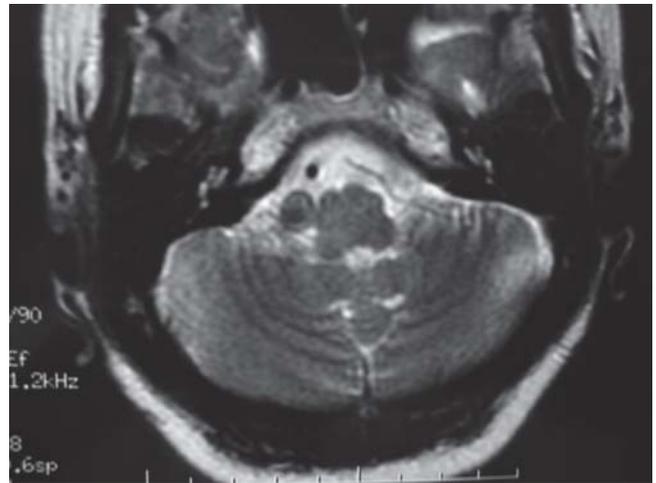
**Tabela 1.** Lesões nas estruturas causadas pela Síndrome de Wallenberg.

Disfunção	Sinais e sintomas
Trato Espinotalâmico lateral	Hemiparestesia térmica e dolorosa contralateral
Núcleo e tracto espinhal do trigêmio	Hipoestesia térmica e dolorosa facial
Núcleo ambíguo	Disfagia, rouquidão, redução do reflexo de vômito
Sistema vestibular	Vertigem, vômitos, nistagmo, lateropulsão
Fibras simpáticas descendentes	Síndrome de Claude Bernard-Horner
Trato tegmental central	Mioclonia palatal
Pedúnculo cerebelar inferior	Hemiataxia ipsilateral

**Figura 2.** Aneurisma gigante sacular em artéria vertebral direita na altura da origem da artéria cerebelar posterior inferior. Visão coronal na ressonância nuclear magnética do encéfalo, em T2.



**Figura 3.** Aneurisma gigante sacular em artéria vertebral direita na altura da origem da artéria cerebelar posterior inferior. Visão axial na ressonância nuclear magnética do encéfalo, em T2.



## Discussão

Os sintomas e sinais da Síndrome de Wallenberg se devem às lesões das estruturas delineadas na Tabela 1.

Apesar de comum, a Síndrome de Wallenberg como apresentação de aneurisma gigante de artéria vertebral não é freqüente, e na patogênese da sintomatologia discute-se o papel compressivo da dilatação vascular adjacente, bem como os escapes hemáticos, levando a seqüestro de fluxo arterial para a porção retroolivária do bulbo.

Há dois tipos principais de aneurismas gigantes: os saculares e os fusiformes, sendo muitas vezes difícil a diferenciação meramente morfológica entre essas duas formas. Os primeiros são mais freqüentes nas regiões de bifurcações vasculares e são geralmente decorrentes de estresse hemodinâmico. Os últimos, também chamados de dissecantes, são decorrentes aterosclerose, arteriopatas congênitas ou dissecação traumática. Vários fatores estão envolvidos na gênese de ambas as formas, assim como idade, HAS, tabagismo, etc. Baseado no aspecto macroscópico e na localização (bifurcação entre a artéria vertebral direita e artéria cerebelar posterior inferior direita) classificamos como aneurisma gigante sacular à lesão de nossa paciente.

A apresentação clínica mais freqüente dos aneurismas gigantes é a hemorragia subaracnóide (HSA) – felizmente não sendo o caso de nossa paciente – sendo relatada pela literatura (Onuma e Suzuki) uma taxa de apresentação de 80% dos casos de aneurismas gigantes como HSA. O risco de sangramento anual desse aneurisma é maior do que o dos aneurismas menores. Um estudo multicêntrico publicado em 1998 pelo International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (*Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention*) encontrou um risco de sangramento anual de 6% para os aneurismas gigantes e um estudo mais recente no Japão mostrou que 80 a 100% dos pacientes com aneurismas gigantes sofrem danos

neurológicos ou vão ao óbito em torno de 05 anos.

No caso em questão, os sintomas e sinais são decorrentes não de sangramento subaracnóide, mas do efeito compressivo da estrutura vascular contra a porção retro-olivária do bulbo. Vários autores descrevem como fator agravante da topografia em fossa posterior dos aneurismas gigantes, o fato de ser uma cavidade sem espaços residuais, e onde até os movimentos posturais da cabeça podem exacerbar ou desencadear sintomas compressivos, muitas vezes fatais.

Em relação ao tratamento, a literatura cita tanto as opções terapêuticas endovasculares quanto a cirurgia convencional com cliplagem das lesões. Em discussão conjunta com o serviço de Neurocirurgia do nosso hospital optamos pela cliplagem, uma vez que em se tratando de lesões saculares de circulação de fossa posterior esse procedimento tem evidências de efetividade e segurança a longo prazo muito mais efetivas.

## Referências Recomendadas

1. Hosoya T., Watanabe N., Yamaguchi K., et al. Intracranial vertebral artery dissection in Wallenberg syndrome. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1161-5.
2. Andrade G.C., Oliveira J.G.D., Rafi F.B., et al. Dissecting: aneurysm of the intracranial fenestrated vertebral artery submitted to endovascular treatment case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2005, vol.63, n. 2a, ISSN 0004-282X.
3. T. Hayashi, N. Hirayama, A. Ro, et al. Severe brainstem compression by an unruptured giant vertebral aneurysm – An autopsy case. *Legal Medicine* 2007;9(6):322-5.
4. K.I. Morita, C. Inenaga Y. Ito, Y. Fujii, R. Tanaka, An autopsy case of giant aneurysm of vertebrobasilar artery treated by endovascular surgery, *Acta Neurochir* 2003;145:723-5.
5. R.J. Komotar, J. Mocco, S.D. Lavine, R.A. Solomon, Ricardo J. Angiographically occult, progressively expanding, giant vertebral artery aneurysm. *Journal of Neurosurgery*, September 2006;105(3), DOI: 10.3171/jns.2006.105.3.468
6. Blasco J., Macho J.M., Burrell M., et al. Endovascular treatment of a giant intracranial aneurysm with a stent-graft. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:1145-9.
7. M. Krasnianski, T. Müller, K. Stock, S. Zierz. Between Wallenberg syndrome and hemimedullary lesion: Cestan-Chenais and Babinski-Nageotte syndromes. *Journal of Neurology* 2006;1442-6.

## Homenagem ao Mestre Prof. Dr. Norival Sampaio

Caros Representantes das entidades, colegas da turma de 1960 da Escola Bahiana de Medicina aqui presentes, Sras e Srs. Quando fui convidada por Manuela (secretária de assuntos científicos da APB e minha filha) para compor a Mesa que homenagearia o Prof. Norival, confesso que a honraria me deixou confusa. Sempre que uma homenagem tem que ser feita por alguém que conheça o homenageado, e que possua um vínculo afetivo como o que eu sempre estabeleci com o Professor, essa vem contaminada pela emoção. E aqui vão 2 exemplos da sua solidariedade: 1º.- quando fui convidada para ensinar Psiquiatria na EBMSP, e que lhe falei que poderia estar grávida e que isso poderia alterar nosso trabalho, e 2º. quando lhe pedi para que me demitisse em vista das situações pelas quais eu estava passando. Provavelmente ele não se lembra de nenhuma dessas ocorrências.

Professor – a turma de Medicina da EBMSP de 1960, quando estávamos no 5º. Ano da nossa carreira, depois de termos tido um curso de excelência, éramos a 3ª. Turma da Escola recém inaugurada, e o Sr. um dos responsáveis pela fundação da mesma, quando inovamos o curso intensivo, em que as disciplinas eram dadas por setores, e até hoje seguimos o mesmo sistema em quase todas as Escolas do País; quando os nossos professores amavam a Escola, o Ensino, a Inovação e amavam os alunos, tivemos a Disciplina de Psiquiatria cujo professor titular era o Prof. Norival Sampaio, jovem, com especialização nos Estados Unidos (coisa rara na época). A Psiquiatria em 1959, ministrada e coordenada pela equipe do Professor, nos foi transmitida de maneira brilhante, sendo as aulas práticas ministradas no Hospital Juliano Moreira, Solar Boa Vista, antiga residência do poeta Castro Alves. A Escola dirigida pelo Prof. Jorge Valente, era uma orquestra em que todos os componentes se afinavam em erudição, competência, ética e principalmente crença no que estavam produzindo; e tudo isso a nossa turma encontrou na figura do ilustre Professor, quando elegemos por unanimidade Paraninfo da Turma de 1960. A Cirurgia, a Clínica, a Infectologia, a Propedêutica, Pediatria e Ginecologia-Obstetrícia, dominavam nessa época, mas a Psiquiatria venceu. 3 psiquiatras numa turma de 37 alunos – era a competência, a amizade, o afeto, a erudição, a ética e sobretudo o amor que culminaram com a eleição do jovem professor. Todos somos gratos até hoje, e jamais esqueceremos o que nos foi legado. Mas Norival não foi só pioneiro quando foi escolhido Paraninfo; foi pioneiro quando na participação da equipe que criou uma nova escola de Medicina na Bahia, na introdução do psiquiatra no Hospital Geral, quando na década de 50 participava como psiquiatra da disciplina de Clínica Médica, o psiquiatra fazendo parte da equipe, fato que hoje é firmemente defendido no progresso da Psiquiatria e alavanca da Reforma Psiquiátrica. Internação do doente mental em Hospital Geral – também foi um dos primeiros e eu me lembro da sua presença no Hospital Espanhol acompanhando seus pacientes.

É um psiquiatra de vanguarda, atualizado, participativo quando está sempre presente nos nossos eventos, e sobretudo quando estabeleceu seu “Modus Vivendis” na Psiquiatria, seguido por muitos, inclusive pela que lhes fala. Os seus afilhados, Prof. Norival seguiram seu exemplo, são independentes e fazem Medicina com as mesmas características que lhes foi passada por modelo. Os colegas aqui presentes, referências em cada uma das suas especialidades, atualizados, participativos, e atuando até hoje como antes.

Quando da introdução do novo antipsicótico, a Clorpromazina, a grande revolução na terapêutica psiquiátrica, destaca-se o Prof. Norival, em 1955, na época médico do Hospital Juliano Moreira, com a publicação “A Clorpromazina em Psiquiatria”;

E este trabalho foi citado por Valmir Piccinini “Só em 1954 começaram a surgir trabalhos sobre o emprego da clorpromazina, Largactil, que nos EUA mudou de nome, passou a se chamar Thorazine. No Brasil recebeu o nome de Amplictil”.

Reeditado por Giovanni Torello no “Psychiatry on Line Brasil” – vol.13, Maio 2008 – História da Psiquiatria – Voando sobre a História da Psiquiatria – Valmir Piccinini

“No nosso país, os primeiros trabalhos sobre o emprego da clorpromazina surgiram em 1955. Extraí do Índice Bibliográfico da Psiquiatria Brasileira as seguintes publicações:

Vizzotto, Spartaco et al. Dados preliminares sobre resultados obtidos com a clorpromazina em psiquiatria (71 casos). Arq.Assist.a Psicopatas do Estado de São Paulo, 1955; 21. 234;

Sampaio, Norival, A clorpromazina em psiquiatria. Bol. do Hospital Juliano Moreira, Salvador, Bahia 1955, 21,234

Em 1965 publica o livro “Estudo Clínico da Depressão Reativa”, (sua tese de doutorado) e em 1971 publica na Revista Universitas – vol 0- No. 8 “Saúde Mental e Adolescência”. Em 1976 – membro do Conselho Executivo, da ABP, participou da Reforma do Estatuto – Regimento e Normas, publicado no artigo “A História dos Estatutos da “ABP”.

Em 2003 na ocasião do CONGRESSO BRASILEIRO DA HISTÓRIA DA MEDICINA, realizado na FAMED no Terreiro de Jesus, o Prof Andrade conferencista do tema Fragmentos históricos da neuropsiquiatria da Bahia- homenageia o Prof. Norival Sampaio destacando aspectos da sua vida profissional na assistência e no Ensino

Em 02-06-05, publicado no Jornal “A Tarde”, uma reunião do Conselho de Ética e Pesquisa Mais uma vez se reuniu o Comitê de Ética em Pesquisa, sob a coordenação do professor Norival de Souza Sampaio. Esta sessão teve por objeto examinar

muitos projetos apresentados a exame deste Comitê. Serviu também como solidariedade ao professor Norival. Todos os conselheiros se solidarizaram alegremente pelo restabelecimento da saúde deste coordenador. Nenhum dissentiu das palavras de solidariedade de Costa Vargens, Elisete Passos, Neuza Gusmão, Dr. Sobral e deste escriba pois que sentimos sua falta nestes meses em que esteve ausente. Demos todos graças a Deus porque estava dirigindo o Comitê com a disposição de sempre, alegre, sem queixumes, grifou um dos presentes. “ abre aspas, antes do expediente, o Prof. Norival ofereceu-nos dois preciosos estudos, um do Dr. Marco Segre, apresentado no Encontro Luso Brasileiro de Bioética, realizado em Lisboa e outro de Márcio Fabri, com o título “Biotecnologia: reflexões”. “Ambos os trabalhos nos alertam para o perigo que representam as novas técnicas de engenharia genética que nos obrigam a refletir sobre que posições devamos tomar para o futuro. Sem faltarmos jamais à Ética”. Já naquele momento, o tema polêmico e atualíssimo era vislumbrado pelo Professor Norival como um estudo que deveríamos acatar sem comprometer a Ética.

Esse é o nosso Professor Norival: pioneiro, vanguardista, solidário e sobretudo AMIGO.

**Rosa Garcia**

*Doutora em Psiquiatria pela Universidade Federal da Bahia; Professora de Psiquiatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, BA, Brasil  
Junho de 2008*

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

- Os artigos para submissão na *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria (RBNP)* devem ser enviados no original, com disquete anexo do material, ou por via eletrônica, em atenção aos Editores-Chefes, Antônio de Souza Andrade Filho e/ou William Dunningham, para a Contexto Publishing, Rua Alfredo Magalhães, 04/Barra, 40140-140, Salvador-Bahia-Brasil, E-mail: contexto@cpunet.com.br, ou Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro, à Rua Deocleciano Barreto, 10/Barra, 40140-110, Salvador-Bahia-Brasil, E-mail: fundacaoneuro@veloxmail.com.br.
- Cada manuscrito receberá um número de registro e os autores serão notificados do mesmo e de que o artigo submetido está em ordem e apropriado para o processo de revisão.
- Os editores e/ou o corpo editorial da *RBNP* efetuarão a revisão dos trabalhos submetidos, podendo solicitar alterações e inclusão de novas informações no original, bem como poderão recusar aqueles que não satisfizerem os padrões da *RBNP*, tanto no âmbito científico, como no editorial.
- Os direitos autorais de cada manuscrito aceito para publicação passarão a ser exclusivos da *RBNP* e da Contexto Publishing.
- Os autores devem indicar, em uma carta de apresentação, o título do artigo em Português e em Inglês, os nomes dos autores, com as devidas titulações, cargos e instituições de atuação, os dados do autor para correspondência e/ou principal, tais como: endereço, telefone, fax, e-mail.
- O autor principal e/ou para correspondência deverá fazer uma declaração, em folha separada do trabalho, confirmando que o conteúdo do original representa os pontos-de-vista dele e dos co-autores, sendo estes os responsáveis exclusivos pelas informações contidas no material submetido à publicação. Devem, também, nessa mesma declaração, indicar que o trabalho é inédito, nunca tendo sido publicado anteriormente, nem que se encontra em processo de revisão em outro periódico.
- Caso o manuscrito seja patrocinado ou tenha algum suporte financeiro de alguma instituição, esta informação deverá constar da carta de apresentação, descrita no item 5.
- Cada manuscrito deverá ser encaminhado com três cópias mais o original, inclusive figuras que acompanhem o material. Para editoriais e cartas ao editor, apenas duas cópias deverão ser encaminhadas. Caso o envio se dê de forma eletrônica (por e-mail), o artigo deverá conter a carta de apresentação, descrita no item 5, o original do trabalho e ser encaminhado em Word ou Pagemaker; e as figuras devem ser enviadas em alta resolução, nos programas Corel Draw ou Photoshop.
- Todas as páginas devem estar numeradas, na seguinte ordem de apresentação: página de título, resumo/abstract, texto, agradecimentos, referências, tabelas, legenda de figuras e figuras.
- Cada manuscrito deverá conter o título e o resumo escritos em Língua Portuguesa e Inglesa.
- O trabalho submetido para publicação deverá ser enviado, de preferência, em Língua Portuguesa, podendo ser enviado também em Língua Inglesa. Contudo, os custos para tradução serão de responsabilidade do autor.
- Os artigos devem ser digitados em pit 12, em espaço duplo, com tipagem Times New Roman (utilizar a tipagem Symbol para os caracteres gregos ou para indicar setas, ou outros símbolos), incluindo texto, tabelas, referências e legendas.
- O texto do cabeçalho (running title) não deve ultrapassar 30 caracteres e deve constar no topo direito de cada página.
- O resumo/abstract não deve exceder 250 palavras e deve vir em uma página à parte. As palavras-chave devem vir seguidas ao resumo/abstract e não devem ultrapassar 10 nomes.
- As referências devem seguir as normas técnicas do “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*”, como no Index Medicus, ou da ABNT. As referências devem ser numeradas na ordem em que aparecerem no texto e deverão vir entre colchetes. Referências com mais de cinco autores, deverão conter o nome dos três primeiros seguido da expressão et al..
- Os artigos originais, revisões e casos clínicos deverão apresentar seções definidas (ver Política Editorial)
- Os demais tipos de manuscritos, como comunicações breves, cartas ao editor, editoriais, opiniões, dentre outros, não necessitam de seções específicas.
- Os manuscritos não serão devolvidos aos autores, mesmo que não sejam aceitos para publicação.

## POLÍTICA EDITORIAL

A *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria (RBNP)* é organizada e promovida pela Fundação de Neurologia e Neurocirurgia (Instituto do Cérebro) e Centro de Estudos e Pesquisas Juliano Moreira (CEPES), Salvador/BA, Brasil.

Os artigos publicados na *RBNP* abrangem uma ampla área do conhecimento da Neurologia, Neurocirurgia e Psiquiatria, tanto no que se refere a seus aspectos clínicos como sociais e epidemiológicos.

A *RBNP* incluirá sistematicamente as seguintes seções que deverão seguir rigorosamente as Normas para Publicação:

### 1. Editorial

Esta é uma seção que se destina a comentar um artigo publicado no periódico que aborde assuntos neuropsiquiátricos, cujo autor do editorial é sempre um convidado do editor da revista e este deve apresentar um editorial dentro do seguinte formato:

- ✓ Enfatizar a mensagem principal do autor do artigo.
- ✓ Focalizar a contribuição científica do artigo dentro da prática médica, chamando a atenção à referencia e impacto que este causou na comunidade.

### 2. Artigos Originais

Está é a seção mais importante da revista. São considerados artigos originais aqueles que apresentam dados originais de pesquisa acerca de temas e assuntos das especialidades: Neurologia, Neurocirurgia e Psiquiatria. Estes artigos deverão obedecer rigorosamente às normas de publicação, contendo as seguintes seções: resumos em Português e Inglês, introdução, materiais e métodos, resultados, discussão, referências bibliográficas.

### 3. Artigos de Revisão

Esta seção é destinada a uma apresentação atualizada sobre o tema da especialidade. Esta seção deverá conter um resumo em Inglês e Português com a mensagem central do assunto revisado dentro da seguinte seqüência: aspectos históricos do tema, discussão de artigos clássicos fundamentais sobre o assunto modificação de conceitos, informações atuais e novos procedimentos sobre o assunto.

### 4. Apresentação de Casos Clínicos

Os relatos de casos clínicos devem conter uma breve introdução sobre a natureza diagnóstica do caso, cujo enfoque é a importância do tema. Descrever o caso, com dados e relatos de exames, tratamento, e prognóstico do caso, discussão sobre os achados e importância da apresentação do caso em relação

à literatura. Deve conter um resumo em Português e Inglês e as referências bibliográficas básicas sobre o diagnóstico do caso.

### 5. Revisão de Conceitos

Esta seção tem por objetivo suscitar a discussão entre os leitores de assuntos polêmicos e a evolução dos conceitos em Neuropsiquiatria. Deve ser apresentado dentro de um aspecto crítico a evolução do conceito clássico de um pensador ou especialista que revolucionou os conceitos em Neurologia e Psiquiatria nos séculos passados e a sua interpretação atual. Temas fundamentais serão abordados por 1 ou 2 especialistas com interpretações diferentes do mesmo tema. A exemplo:

1. O Pensamento de Freud.
2. Psiconeuroimunoendocrinologia
3. Psicoterapia Cognitiva
4. Neurologia do Comportamento

### 6. Neuropsiquiatria e Avanços Tecnológicos

Nesta seção, um especialista apresenta as tecnologias contemporâneas aplicadas ao diagnóstico neurológico e psiquiátrico com enfoque no impacto e valor preditivo da técnica induzida no diagnóstico. O artigo deve apresentar, se possível, as vantagens e limitações do método e suas principais aplicações.

### 7. Psicofarmacologia

Esta seção se destina à apresentação atualizada e descritiva de um fármaco empregado no mercado em Neurologia e Psiquiatria. A apresentação deste manuscrito deve obedecer ao seguinte procedimento: descrição sucinta da droga, mecanismos de ação, aspectos da farmacocinética e farmacodinâmica da droga, experiências clínicas, efeitos adversos, colaterais e teratogênicos, doses posológicas adequadas, apresentação de terapêutica e eficácia da droga.

### 8. Demais Seções

As demais seções a serem publicadas na *RBNP* constarão de: eventos, notas, comunicações breves, cartas ao editor, comentários sobre links e artigos recentes sobre determinado assunto

### A Publicação

A *RBNP* é publicada trimestralmente (Jan/Fev/Mar, Abr/Mai/Jun, Jul/Ago/Set, Out/Nov/Dez) pela Contexto Publishing, Rua Alfredo Magalhães, 04/Barra, 40140-140, Salvador-Bahia-Brasil. Tel.: (55 71) 3264-2971. Fax: (55 71) 3264-3326.

### **Avaliação dos Manuscritos**

Os editores solicitarão revisões para cada artigo submetido à *RBNP*, pelo menos, 2 especialistas, usualmente do corpo editorial da Revista. Os editores reservam-se ao direito de publicar os artigos obedecendo aos estilos gramaticais, semânticos e científicos do periódico, podendo fazer modificações necessárias a fim de que os padrões do periódico possa ser alcançado. O processo de revisão deverá ter uma duração média de dois meses.

Os autores terão a oportunidade de rever as alterações sugeridas e feitas no texto original durante o processo de edição da prova final do manuscrito. Alterações no conteúdo

feitas após a aprovação dos autores deverão ter aprovação dos editores-chefes.

A *RBNP* não aceita artigos que já foram publicados em quaisquer outros meios de publicação, ou que estejam sendo submetidos ao mesmo tempo em outro periódico.

### **Suplementos e Separatas**

Além das edições publicadas trimestralmente, a *RBNP* poderá publicar suplementos sobre determinado tema específico ou de um congresso da área de Neurologia e Psiquiatria, ou separatas de artigos impressos na Revista. Os mesmos procedimentos de revisão serão seguidos para os suplementos.