

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA

LUIZ CARLOS PORCELLO MARRONE

**METABOLISMO CEREBRAL E PERMEABILIDADE DA BARREIRA
HEMATOENCEFÁLICA EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME DA
ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR**

Porto Alegre
2016

LUIZ CARLOS PORCELLO MARRONE

**METABOLISMO CEREBRAL E PERMEABILIDADE DA BARREIRA
HEMATOENCEFÁLICA EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME DA
ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Jaderson Costa Da Costa

Porto Alegre
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M361m Marrone, Luiz Carlos Porcello

Metabolismo cerebral e permeabilidade da barreira hematoencefálica em um modelo experimental de síndrome da encefalopatia reversível posterior. / Luiz Carlos Porcello Marrone. – Porto Alegre, 2015.

155f. gráf. tab. il.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa

1. Medicina. 2. Síndrome da Leucoencefalopatia Posterior. 3. Barreira Hematoencefálica. 4. Edema Encefáico. 5. Pré-eclâmpsia. 6. Imagem por Ressonância Magnética. 7. microPET-CT. 8. Glucose/metabolismo. 9. Modelos Animais. 10. Ratos Wistar. I. Costa, Jaderson Costa da. II. Título.

CDD 616.83

Bibliotecária Responsável: Elisete Sales de Souza - CRB 10/1441

Aos meus pais, minha esposa e meu filho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais Antônio Carlos e Vera Maria, os quais foram os alicerces da minha formação; e hoje são o modelo de inspiração para minha carreira profissional e vida pessoal.

À minha esposa Bianca e ao meu filho Gustavo, por todo carinho durante a elaboração dessa tese e por serem meus maiores fatores motivacionais.

Ao meu orientador Dr. Jaderson Costa da Costa, por todo conhecimento que me foi passado durante a minha formação como neurologista e durante a elaboração do meu mestrado e dessa tese e pelas oportunidades que me conferiu. Agradeço também por ser minha referência como profissional.

Ao Dr. Giovani Gadonski e ao grupo do laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas-PUCRS, em especial à Dra. Bartira da Costa e ao Dr. Carlos Poli de Figueiredo por todas as tardes empregadas nesse projeto, por todos os ensinamentos e por sua amizade.

Ao João Pedro Farina Brunelli e Gabriela Laguna que me auxiliaram na elaboração desse trabalho e em todos os procedimentos realizados durante esse trabalho.

Ao Dr Samuel Greggio e a Dra Gianina Teribele Venturin, pela amizade, por todo auxílio e dedicação com a realização do exames de micro-PET.

À Dra. Maria Francisca Torres Lopes, por todo auxílio na avaliação das peças anatômicas, pelo carinho que me passou através de ensinamentos.

Aos meus Professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS, pela motivação que despertaram em mim no desenvolvimento do meu projeto.

Ao Dr Mário Wagner pelo auxílio na análise estatística.

Ao Grupo do Neurolab, pelo meu acolhimento a esse grupo e por todas as orientações que me foram passadas durante a execução desse projeto.

Aos membros Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas-PUCRS, pelos ensinamentos que me foram passados durante a minha formação. Aos médicos residentes do Serviço de Neurologia-PUCRS pelo auxílio em encontrar e estudar casos de PRES.

“A pessimist sees the difficulty in every opportunity;
an optimist sees the opportunity in every difficulty”

(Winston S. Churchill)

RESUMO

Introdução: A Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES*) é uma entidade clinico-radiológica caracterizada por cefaléia, alteração do nível de consciência, crises convulsivas e alteração visual, a qual está associada a edema na substância branca encefálica, predominantemente acometendo os lobos occipitais e parietais. A fisiopatologia do PRES permanece desconhecida. Em estudo prévio desenvolvemos modelo experimental para melhor entender as alterações cerebrais dessa síndrome nos casos relacionados a distúrbios da gestação. O uso de microPET-CT com ^{18}F -FDG é um modo de avaliar as modificações de metabolismo cerebral relacionadas ao PRES, permitindo o acompanhamento dessas modificações em exames subsequentes.

Objetivos: O objetivo desse trabalho é avaliar as modificações do metabolismo de glicose cerebral e da permeabilidade da barreira hematoencefálica em ratas grávidas submetidas ao procedimento RUPP em relação a ratas grávidas controle.

Métodos: Ratas grávidas foram divididas em dois grupos: grupo RUPP e grupo controle. Os animais do grupo RUPP realizaram o procedimento para redução da pressão de perfusão útero-placentária. Os animais dos dois grupos foram submetidos a dois exames de microPET-CT com ^{18}F -FDG (antes e após o parto) e, posteriormente a avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica com uso de azul de Evans.

Resultados: Avaliando-se o resultado dos exames de microPET-CT com ^{18}F -FDG nos dez animais que foram submetidos ao procedimento da RUPP em relação aos seis animais controles encontramos que ocorre um hipometabolismo nas ratas que foram submetidas à RUPP no período antes do parto. Já no período de puerpério, esse resultado se inverte e o grupo de animais submetido ao procedimento apresenta um hipermetabolismo quando comparado ao controle. Ao avaliar-se a permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans, encontramos que em 8 dos 10 animais (80%) submetidos à RUPP havia a presença do pigmento, o qual não foi encontrado em nenhum dos seis animais do grupo controle.

Conclusão: Nesse estudo encontramos um padrão de menor metabolismo cerebral em ratas Wistar submetidas à RUPP quando comparado às ratas do grupo controle antes da realização do parto utilizando microPET-CT com ^{18}F -FDG para essa avaliação. Após o parto, ocorre uma inversão e o grupo de animais submetidos à RUPP passa a ser o de maior metabolismo em comparação aos animais do grupo controle utilizando a mesma técnica para aferição do metabolismo de glicose. O azul de Evans mantém impregnando o tecido cerebral mesmo após a passagem de sete dias da realização do parto, assim como as alterações microscópicas também persistem.

Palavras-chave: Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior, Barreira Hematoencefálica, microPET-CT, Metabolismo cerebral de glicose

ABSTRACT

Introduction: The Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) is a clinicoradiologic entity characterized by headache, altered level of consciousness, seizures and visual abnormalities, which is associated with an encephalic white matter edema, predominantly affecting the occipital and parietal lobes. The pathophysiology of PRES remains unclear. In a previous study, we developed an experimental model to better understand the cerebral changes of this syndrome in cases related to pregnancy disorders. The use of microPET-CT with ^{18}F -FDG is a way of assessing brain metabolism changes related to PRES, allowing perform a follow up of these changes in subsequent exams.

Objectives: The aim of this study is to evaluate the changes of the glucose cerebral metabolism and the permeability of blood brain barrier in pregnant rats submitted to Reduced Uterine Perfusion Pressure (RUPP) in comparison with pregnant control rats.

Methods: Pregnant rats were divided in two groups: RUPP group and control group. Animals of the RUPP group underwent the procedure to reduce uteroplacental perfusion pressure. The animals of both groups were submitted to two microPET-CT scans with ^{18}F -FDG (before and after the delivery) and then, we evaluate the permeability of blood brain barrier using Evans blue.

Results: Evaluating the results of microPET-CT scans with ^{18}F -FDG in the ten animals that were submitted to RUPP procedure in comparison with the six pregnant controls animals, there is a cerebral hypometabolism in the exam realized in period before the delivery in the group of rats underwent RUPP. In the postpartum period this result is reversed and the group of animals subjected to the procedure presents a cerebral hypermetabolism when compared to control group.

Evaluating the permeability of the blood-brain barrier with Evans blue, 8 of 10 animals (80%) that were submitted to RUPP procedure had the pigment in brain parenchyma, which was not found in any of six animals of the control group.

Conclusion: In this study we described a pattern of lower brain metabolism in Wistar rats submitted to RUPP procedure when compared to pregnant control rats before the delivery using microPET-CT with ^{18}F -FDG for this evaluation. After delivery, there is an inversion and the group of animals submitted to RUPP procedure becomes hypermetabolic when compared to the control group using the same technique for measurement of glucose metabolism. The Evans Blue impregnating maintains the same brain tissue after passing seven days of the completion of delivery, and microscopic changes also persist.

Keywords: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Blood Brain Barrier, MicroPET-CT, Glucose cerebral metabolism

LISTA DE ABREVIATURAS

¹⁸F-FDG: 18F-fluorodeoxyglucose
ACS_L: núcleo accumbens esquerdo
ACS_R: núcleo accumbens direito
Amyg_L: amígdala esquerda
Amyg_R: amígdala direita
BHE: Barreira hematoencefálica
Ca_Pu_L: núcleos caudado-putamen a esquerda
Ca_Pu_R: núcleos caudado-putamen a direita
CAud_L: córtex auditivo esquerdo
CAud_R: córtex auditivo direito
CBbf: fluxo sanguíneo cerebelar
CBg_L: substância cinzenta cerebelar a esquerda
CBg_R: substância cinzenta cerebelar a direita
CBw_L: substância branca cerebelar a esquerda
CBw_R: substância branca cerebelar a direita
CCing_L: córtex do cíngulo esquerdo
CCing_R: córtex do cíngulo direito
CenCan: substância cinzenta peri-aquedutal
CEnt_L: córtex entorrinal esquerdo
CEnt_R: córtex entorrinal direito
CFrAss: córtex frontal associativo
CFro_o: córtex frontal
CInsul_L: córtex da ínsula esquerdo
CInsul_R: córtex da ínsula direito
CMePF_L: córtex medial pré-frontal esquerdo
CMePF_R: córtex medial pré-frontal direito
CMot_L: córtex motor esquerdo
CMot_R: córtex motor direito
COrbfr_L: córtex orbitofrontal esquerdo
COrbfr_R: córtex orbitofrontal direito
CPar_L: córtex parietal esquerdo
CPar_R: córtex parietal direito

CRetEs_L: córtex retroesplenial esquerdo

CRetEs_R: córtex retroesplenial direito

CSomas_L: córtex somatossensitivo esquerdo

CSomas_R: córtex somatossensitivo direito

CVis_L: córtex visual esquerdo

CVis_R: córtex visual direito

EP: Erro padrão

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery (recuperação inversa da atenuação de fluído)

FOLFOX: esquema quimioterápico (oxaliplatin/5-fluorouacil/leucovorin)

HELLP: Hemolysis elevated liver enzymes low platelets (síndrome com hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa de plaquetas)

HipAD_L: hipocampo em sua porção antero-dorsal esquerdo

HipAD_R: hipocampo em sua porção antero-dorsal direito

HipPos_L: hipocampo em sua porção posterior a esquerda

HipPos_R: hipocampo em sua porção posterior a direita

Hypoth_L: hipotálamo a esquerda

Hypoth_R: hipotálamo a direita

IColli_L: colículo inferior esquerdo

IColli_R: colículo inferior direito

LES: Lúpus eritematoso sistêmico

Medul: bulbo

Midb_L: mesencéfalo a esquerda

Midb_R: mesencéfalo a direita

Olfac_L: bulbo olfatório a esquerda

Olfac_R: bulbo olfatório a direita

PET-CT: Micro Positron Emission Tomography-Computadorized Tomography (Tomografia por Emissão de Pósitrons-Tomografia Computadorizada)

Pituit: glândula hipófise

Pons: ponte

PRES: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior)

RM: Ressonância Magnética

RUPP: Reduction of Uterine Perfusion Pressure (Redução da Pressão de Perfusão Uterina)

SColli_L: colículo superior esquerdo

SColli_R: colículo superior direito

Sept: septum

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SUV: Standardized Uptake Values

T2: Time 2 of relaxation (Tempo 2 de relaxamento)

TC: Tomografia Computadorizada

Thal_L: tálamo esquerdo

Thal_R: tálamo direito

VTA_L: área tegmentar ventral à esquerda

VTA_R: área tegmentar ventral à direita

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição dos casos de PRES acompanhados no Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas-PUCRS.	32
Tabela 2 - Valores do metabolismo de glicose no encéfalo dos animais (média do metabolismo global do encéfalo pré e pós-parto), achados anatomo-patológicos e tamanho da ninhada.	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Gráfico da Autorregulação Cerebral em indivíduos normais.	26
Figura 2 - Ressonância Magnética de Encéfalo (FLAIR\T2) evidenciando hipersinal em regiões occipital e temporal bilateralmente.	29
Figura 3 - Ressonância Magnética de Coluna Cervical (T2) evidenciando hipersinal em região centro-medular com extensão do tronco cerebral à medula cervical e dorsal.	30
Figura 4 - Aparelho de microPET-CT, localizado no Centro de Pesquisa Pré-Clínica do Instituto do Cérebro (Inscer) - PUCRS.....	38
Figura 5 - Gráfico mostrando procedimentos realizados nos animais dos dois grupos.	43
Figura 6 - Redução da pressão de perfusão uterina: posicionamento de clipe metálico na aorta.	44
Figura 7 - Redução da pressão de perfusão uterina: posicionamento de clipe metálico nas artérias uterinas.	46
Figura 8 - Redução da pressão de perfusão uterina: clampeamento das artérias uterinas.....	46
Figura 9 - Template utilizado para avaliação das imagens de microPET-CT adquiridas durante o estudo.	48
Figura 10 - Preparo da peça anatômica para análise.	50
Figura 11 - Avaliação macroscópica do encéfalo de animal submetido à RUPP.	52
Figura 12 - Avaliação microscópica do encéfalo de animal submetido à RUPP, corado com H&E (aumento de 400x). Em A representa a histologia de um encéfalo de um animal do grupo controle, e em B representa a histologia de um encéfalo de um animal do grupo RUPP.	53
Figura 13 - Avaliação microscópica do encéfalo de animal submetido à RUPP, corado com H&E (aumento de 400x) evidenciando aumento do espaço peri-vascular.....	53
Figura 14 - Gráfico evidenciando a diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ¹⁸ F-FDG em aparelho de microPET-CT em todas regiões cerebrais estudadas entre os animais do grupo RUPP em relação aos animais do grupo controle antes do parto.	55
Figura 15- Gráfico evidenciando a diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ¹⁸ F-FDG em aparelho de microPET-CT em todas regiões cerebrais estudadas entre os animais do grupo RUPP em relação aos animais do grupo controle após o parto.	56

Figura 16 - Gráfico evidenciando a diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT em todas regiões cerebrais estudadas entre os animais do grupo RUPP antes e após o parto.	57
Figura 17 - Gráfico evidenciando a diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT em todas regiões cerebrais estudadas entre os animais do grupo Controle antes e após o parto.	58
Figura 18 - Gráfico evidenciando uma maior variação no metabolismo cerebral de glicose entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle (média Total group em SUV: Grupo RUPP pré-parto: 2,25, Grupo RUPP pós-parto: 2,76, Grupo Controle pré-parto: 2,51 e Grupo Controle pós-parto: 2,41; p:0,048).....	59
Figura 19 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-1) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	61
Figura 20 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-2) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	61
Figura 21 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-3) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	62
Figura 22 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-4) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	62
Figura 23 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-5) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	63
Figura 24 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-6) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	63
Figura 25 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-7) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	64
Figura 26 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-8) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	64
Figura 27 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-9) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	65
Figura 28 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-10) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	65
Figura 29 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-1) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	66

Figura 30 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-2) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	66
Figura 31 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-3) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	67
Figura 32 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-4) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	67
Figura 33 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-5) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	68
Figura 34 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-6) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.	68
Figura 35 - Gráfico evidenciando uma maior variação no metabolismo cerebral de glicose entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle; excluindo os animais que não apresentaram alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica (média Total group em SUV: Grupo RUPP pré-parto: 2,34, Grupo RUPP pós-parto: 2,87, Grupo Controle pré-parto: 2,51 e Grupo Controle pós-parto: 2,41; p:0,039).....	70
Figura 36 - Gráfico evidenciando uma maior variação no metabolismo cerebral de glicose entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle; excluindo os animais que apresentaram ninhada com menor número de filhotes (média Total group em SUV: Grupo RUPP pré-parto: 2,13, Grupo RUPP pós-parto: 2,82, Grupo Controle pré-parto: 2,51 e Grupo Controle pós-parto: 2,41; p:0,028).....	71
Figura 37 - Esquema proposto para explicar a fisiopatogenia do PRES.....	81

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.2	DEFINIÇÃO, NOMENCLATURA E EPIDEMIOLOGIA	20
1.2	HISTÓRICO.....	20
1.3	CONDIÇÕES ASSOCIADAS E DESENCADEADORES DE PRES	21
1.3.1	Principais Condições Associadas à Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior	21
1.3.1.1	Distúrbios Relacionadas à Gestação: Pré-eclampsia e Eclampsia	22
1.3.1.2	Doenças Auto-Imunes	22
1.3.1.3	Neoplasia e uso de Agentes Quimioterápicos	23
1.3.1.4	Infecção, Sepsis e Choque.....	23
1.3.1.5	Transplantes e imunossupressão	24
1.3.1.6	Outros desencadeadores menos comuns de PRES	24
1.4	FISIOPATOGENIA	24
1.4.1	Teoria Citotóxica.....	25
1.4.2	Teoria Vasogênica.....	25
1.4.3	Teoria Vasogênica em associação com mecanismos citotóxicos.....	25
1.4.4	Autorregulação Cerebral	25
1.5	ASPECTOS CLÍNICOS.....	28
1.5.1	Diferenças clínicas entre adultos e crianças	28
1.5.2	Diferenças clínicas entre gestantes e outros desencadeadores	28
1.6	ASPECTOS RADIOLÓGICOS	29
1.7	TRATAMENTO	30
1.8	PROGNÓSTICO E RECORRÊNCIA	30
1.9	EXPERIÊNCIA CLÍNICA DO SERVIÇO DE NEUROLOGIA DO HOSPITAL SÃO LUCAS-PUCRS	31
1.10	OUTRAS SITUAÇÕES CLÍNICAS QUE ENVOLVEM A ALTERAÇÃO AUTORREGULAÇÃO CEREBRAL.....	34
1.10.1	Encefalopatia Hipertensiva.....	34
1.10.2	Hiperperfusão pós Reperfusão Carotídea por endarterectomia ou stent	35
1.10.3	Síndrome da Vasoconstrição Cerebral Reversível	35
1.11	ASPECTOS EXPERIMENTAIS	36
1.12	AVALIAÇÃO DO METABOLISMO CEREBRAL COM FDG	37

2	JUSTIFICATIVA	40
3	OBJETIVOS	41
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4	MATERIAL E MÉTODOS	42
4.1	ANIMAIS	42
4.2	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	42
4.2.1	Grupo Controle	42
4.2.2	Grupo submetido à redução da pressão de perfusão uterina - <i>Reduction of Uterine Pressure Perfusion</i> (Grupo RUPP)	43
4.3	DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS	44
4.3.1	Protocolo de anestesia	44
4.3.2	Redução do fluxo sanguíneo uterino com redução da pressão de perfusão uterina (<i>Reduced Uterine Perfusion Pressure Model – RUPP Model</i>)	44
4.3.3	Avaliação do metabolismo cerebral com FDG MicroPET-CT	46
4.3.3.1	Análise de dados do micro-PET-CT com ¹⁸ F-FDG	47
4.3.4	Infusão de azul de Evans e perfusão do encéfalo	49
4.3.5	Preparo da peça anatômica e avaliação anatomopatológica	49
4.3.6	Avaliação Anátomo-Patológica Macroscópica e Microscópicas	49
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
5	RESULTADOS	52
5.1	VALIAÇÃO DA PERMEABILIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA AO AZUL DE EVANS	52
5.2	AVALIAÇÃO DO METABOLISMO CEREBRAL COM ¹⁸ F-FDG	54
5.2.1	Avaliação do metabolismo cerebral através de ¹⁸ F-FDG excluindo os animais que não apresentaram alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica	69
5.2.2	Avaliação do metabolismo cerebral com ¹⁸ F-FDG excluindo os animais que apresentaram ninhada com menor número de filhotes	70
6	DISCUSSÃO	72
6.1	O PAPEL DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA NA FORMAÇÃO DO EDEMA CEREBRAL E NAS MODIFICAÇÕES DO METABOLISMO DE GLICOSE CEREBRAL	77
7	CONCLUSÕES	82
8	PERSPECTIVAS	83
	REFERÊNCIAS	84

Anexo A – Carta de Aprovação da FAMED-PUCRS.	95
Anexo B – Carta de aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Ofício 014/13 – CEUA.....	97
Anexo C – Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and systemic lupus erythematosus: report of two cases	100
Anexo D – Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome	105
Anexo E – Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with FOLFOX chemotherapy.....	111
Anexo F – Posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia: A multifactorial scenario.	114
Anexo G – Posterior reversible encephalopathy syndrome following a scorpion sting.....	118
Anexo H – Posterior reversible encephalopathy syndrome: differences between pregnant and non-pregnant patients.	120
Anexo I – PRES with asymptomatic spinal cord involvement. Is this scenario more common than we know?.....	123
Anexo J – Blood-brain barrier breakdown in reduced uterine perfusion pressure: a possible model of posterior reversible encephalopathy syndrome.	126
Anexo K - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Clinical differences in patients with exclusive involvement of Posterior Circulation compared to anterior or global involvement	131
Anexo L – Evaluation of the Glucose Cerebral Metabolism with ¹⁸F-FDG microPET-CT and Blood Brain Barrier Disruption in a rat model of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome.....	140
Anexo M - Metabolismo de glicose em SUV em todas áreas encefálicas estudadas em todos animais.....	149
Anexo N- Avaliação do metabolismo de glicose em todas áreas encefálicas estudadas em todos animais.....	155

1 INTRODUÇÃO

1.2 DEFINIÇÃO, NOMENCLATURA E EPIDEMIOLOGIA

A Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior (PRES, do inglês *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) é uma entidade clinico-radiológica caracterizada por cefaléia, alteração do nível de consciência, crises convulsivas e alteração visual, a qual está associada a um edema provavelmente vasogênico na substância branca encefálica, predominantemente acometendo os lobos occipitais e parietais.¹

As primeiras descrições desse quadro surgiram na década de 90 e na última década novos casos foram descritos possivelmente em decorrência da maior qualidade dos exames de neuroimagem e em função do aumento de tratamentos que levam a imunossupressão do paciente (potencial desencadeador da síndrome). Diferentes nomes foram utilizados para descrever esta síndrome: “*reversible occipitoparietal encephalopathy*”, “*hyperperfusion encephalopathy*”, “*posterior leukoencephalopathy*”, “*reversible posterior cerebral oedema syndrome*” e “*potentially reversible encephalopathy*”. Em 2000, Casey e colaboradores consagraram o termo *posterior reversible encephalopathy syndrome*, que na atualidade é o mais frequentemente utilizado.²

A maior parte da literatura disponível sobre PRES são relatos de caso, os quais apresentam essa síndrome nos mais diversos cenários. Poucos estudos são compostos por séries de casos e estudos de revisão que trazem novas informações sobre a síndrome e fazem comparações entre subgrupos de pacientes. Nas maiores séries de casos, o PRES apresenta um maior número de mulheres (mesmo excluindo as pacientes gestantes dessa avaliação), possivelmente por as condições associadas a essa síndrome serem mais comuns no sexo feminino.³⁻⁵

1.2 HISTÓRICO

A Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior (PRES) tornou-se mais conhecida após a publicação da primeira série de casos em 1996 no periódico *New England Journal of Medicine*. Nesse artigo, são descritos os casos de 15 pacientes, os quais foram avaliados em hospitais em Boston e Paris durante o período de 1988 e 1994, que apresentaram alterações transitórias em exames de neuroimagem. O grupo de pacientes era composto

predominantemente por indivíduos que estavam recebendo agentes imunossupressores, eclampsia, encefalopatia hipertensiva, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e glomerulonefrite.¹

Entretanto, algumas descrições prévias evidenciavam alterações em neuroimagem semelhantes ao PRES em situações como a eclampsia, descrita por Colosimo em 1985 e Naheedy no mesmo ano.^{6,7}

Após a consagração do termo PRES e com a maior disponibilidade de aparelhos de ressonância magnética (RM), a síndrome começou a ser reconhecida por mais profissionais, aumentando muito as descrições de casos. Ao revisar o website PubMed, no período entre 1996 e 2000 apenas 49 artigos abordam essa síndrome; já apenas no ano de 2013 foram publicados 199 artigos sobre o assunto.

1.3 CONDIÇÕES ASSOCIADAS E DESENCADEADORES DE PRES

1.3.1 Principais Condições Associadas à Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior

Inúmeras situações clínicas são descritas como fatores associados ou desencadeadores de PRES, tais como pré-eclampsia, eclampsia, alterações agudas de níveis tensionais, alterações agudas de função renal, uso de quimioterápicos e imunossupressão. Algumas diferenças são descritas em artigos como entre distúrbios relacionadas à gestação e outras situações clínicas^{3,5,8} ou entre adultos e crianças.^{9,10}

As causas mais comuns de PRES variam entre as séries estudadas. Em nossa série, distúrbios relacionados à gestação são a causa mais comum.³

Avaliando 96 pacientes, Liman e colegas encontraram como principais desencadeadores de PRES a eclampsia (24 casos) e a imunossupressão (22 casos).⁴ Em estudo realizado em Pequim, as comorbidades mais frequentes foram lúpus eritematoso sistêmico (29,2%), doença renal (20,8%), eclâmpsia (20,8%), estenose da artéria renal (12,5%), arterite de Takayasu (4,2%), síndrome de Sheehan (4,2%), púrpura alérgica (4,2%) e porfiria aguda intermitente (4,2%). Elevação aguda da pressão arterial foi encontrada em 22 pacientes (91,7%). Dez pacientes (41,7%) estavam em uso de corticoesteróides ou imunossupressores, três (12,5%) apresentaram insuficiência renal aguda antes dos sintomas.¹¹

1.3.1.1 Distúrbios Relacionadas à Gestação: Pré-eclampsia e Eclampsia

Entre as causas mais descritas em associação ao PRES estão doenças relacionadas à gestação, como pré-eclampsia, eclampsia e Síndrome HELLP: Hemolysis elevated liver enzymes low platelets (HELLP).

Pré-eclampsia ou toxemia da gravidez é uma síndrome caracterizada pelo início súbito de hipertensão arterial e proteinúria após 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas. Eclampsia trata-se do desenvolvimento de crises convulsivas associadas ou não a posterior rebaixamento do nível de consciência, a qual ocorre em mulheres com pré-eclampsia.¹²⁻¹⁴ A fisiopatogenia da pré-eclampsia/eclampsia ainda não é totalmente conhecida. Acredita-se que a má implantação placentária na parede uterina é o causador desses distúrbios, devido a uma hipoperfusão placentária.¹⁵ A pré-eclampsia desenvolve-se em aproximadamente 5% das gestações e eclampsia, em aproximadamente 1 em cada 3000 nascimentos.^{16,17} A associação de PRES com toxemia da gravidez é bem estabelecida.^{6,7,18-20}

Segundo Brewer e colegas, a associação de PRES e eclampsia é bastante intensa, tendo sido encontrada em 46 (97.9%) de 47 pacientes avaliadas por eclampsia utilizando RM ou tomografia computadorizada (TC). Nesse mesmo artigo, os autores postulam que o PRES possa fazer parte da síndrome de eclampsia.²¹

A retirada da placenta é considerada como ponto crucial no tratamento da pré-eclampsia/eclampsia; entretanto, existem casos que estão relacionadas a manifestações tardias de encefalopatia hipertensiva em puérperas com retenção de fragmentos placentários.²²

Outro distúrbio hipertensivo gestacional que pode estar associado ao PRES é a síndrome HELLP. Alguns relatos de caso mostram essa associação.^{23,24}

1.3.1.2 Doenças Auto-Imunes

A associação de doenças auto-imunes e PRES já foi descrita em inúmeros relatos de caso. Distúrbios autoimunes surgem quando a resposta imunológica ocorre contra alvos existentes no próprio indivíduo com etiopatogênese complexa e multifatorial.

Relatos de caso mostram o surgimento de PRES em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica, granulomatose de Wegner e poliarterite nodosa. Esses pacientes seguidamente estão expostos à imunossupressão com altas doses de corticosteróides, ciclofosfamida e ciclosporina, que também podem estar envolvidos no desenvolvimento do PRES.²⁵

O LES é uma doença auto-imune que frequentemente cursa com alterações de função renal (nefrite), hipertensão arterial e uso de agentes imunossupressores. Tais fatores, isoladamente ou em combinação, podem estar associados com o surgimento do PRES. Dessa forma, em muitos casos o PRES apresenta uma etiologia multifatorial.²⁶⁻³¹ (Anexo C)

1.3.1.3 Neoplasia e uso de Agentes Quimioterápicos

A presença de neoplasia e o seu tratamento através do uso de quimioterápicos são muitas vezes citados em relatos de caso como causa de PRES.^{32,33}

Alguns autores levantam a possibilidade de existir relação entre drogas que bloqueiam a angiogênese (bevacizumab e erlotinib) e a quebra da barreira hematoencefálica (BHE). O mecanismo imunossupressor dessas medicações, além de modificações de níveis de pressão arterial, pode ter papel fundamental na fisiopatogenia do PRES.³⁴⁻³⁷

As neoplasias mais frequentemente relacionadas ao PRES são a leucemia e o linfoma.^{37,38}

Nosso grupo acompanhou e descreveu alguns casos de PRES em associação com neoplasias e tratamento quimioterápico. O uso de gencitabina em monoterapia para tratamento de neoplasia de pâncreas,³² o uso do esquema quimioterápico com oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (esquema conhecido como FOLFOX) em uma paciente com adenocarcinoma colorretal³³ e uma criança com leucemia linfoblástica aguda em um cenário multifatorial (hipertensão arterial e uso de corticoides) estão entre nossas descrições de casos.³⁸ (Anexos D,E e F)

1.3.1.4 Infecção, Seps e Choque

Na infecção, seps, ou choque, existem casos associados à PRES, onde predominam infecções por gram-positivos, e em 40% dos pacientes, a pressão arterial encontra-se normal ou está apenas minimamente aumentada. Nesses casos, possivelmente o paciente é mais suscetível a variações hemodinâmicas menores que podem levar a edema cerebral.³⁹

Existem também relatos que associam PRES com infecções por Herpes e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).⁴⁰⁻⁴²

1.3.1.5 Transplantes e imunossupressão

PRES tornou-se uma situação reconhecida em pacientes que são submetidos a transplante de medula óssea. A necessidade de imunossupressão prolongada parece ter íntima relação com o quadro.^{43,44}

A imunossupressão, a qual consiste em uma redução da atividade do sistema imunológico, é utilizada no transplante de órgãos há muitos anos. Com a disponibilização de outras drogas, como o tacrolimus (FK506) e o sirolimus, houve uma melhora no controle dessas terapias. O uso de drogas imunossupressoras no transplante de órgãos vem sendo reportado em muitos casos de PRES.

A ciclosporina A e o Tacrolimus, tendo por base o sítio de ação imunomodulatório, são classificados como inibidores da transcrição do primeiro sinal para ativação do linfócito T. Os resultados com o uso de Tacrolimus em transplantes hepáticos e renais comprovam sua elevada eficácia na prevenção da rejeição aguda; porém também há elevada incidência de efeitos colaterais, como a nefro e a neurotoxicidade.⁴⁵

Relatos de caso mostram a associação do Tacrolimus com quadro de leucoencefalopatia reversível em função de comprometimento da barreira hematoencefálica.⁴⁶⁻⁴⁸

1.3.1.6 Outros desencadeadores menos comuns de PRES

Muitas outras situações clínicas incomuns já foram associadas ao PRES. Diversas medicações (principalmente imunossupressores) e doenças foram relatadas em associação com essa síndrome.

PRES já foi reportado após realização de transfusão sanguínea,⁴⁹ punção lombar,⁵⁰ neurocirurgias e anestesia geral.^{51,52} A síndrome também já foi relatada após exposição a veneno de insetos, sendo um desses casos de autoria do nosso grupo.^{53,54} (Anexo G)

1.4 FISIOPATOGENIA

A fisiopatogenia do PRES permanece desconhecida, embora duas teorias tentem explicá-la: a teoria vasogênica e a teoria citotóxica.

1.4.1 Teoria Citotóxica

A teoria citotóxica sugere que o aumento intenso e súbito da pressão arterial causaria vasoconstrição cerebral, levando a dano endotelial causado por hipóxia, seguido por um período de vasoespasmos e formação de edema citotóxico.⁵⁵⁻⁵⁷ Entretanto, a reversibilidade das lesões torna pouco provável essa hipótese. Drogas citotóxicas podem estar envolvidas na gênese do PRES nessa teoria.⁵⁷

1.4.2 Teoria Vasogênica

A teoria vasogênica alicerçada nos pacientes que apresentam PRES associado à hipertensão arterial grave, estabelece que haveria comprometimento inicial da autoregulação cerebral com consequente vasodilatação e quebra ou aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica determinando essa sucessão de eventos a instalação do edema vasogênico.⁵⁵⁻⁵⁷ Outra vertente da mesma teoria sugere que em algumas situações clínicas em que a hipertensão arterial grave não seja o fator preponderante, como no uso de agentes quimioterápicos ou em pacientes expostos a terapias citotóxicas, possa a disfunção endotelial ser o elemento desencadeador do aumento da permeabilidade vascular com consequente edema vasogênico.⁵⁷

1.4.3 Teoria Vasogênica em associação com mecanismos citotóxicos

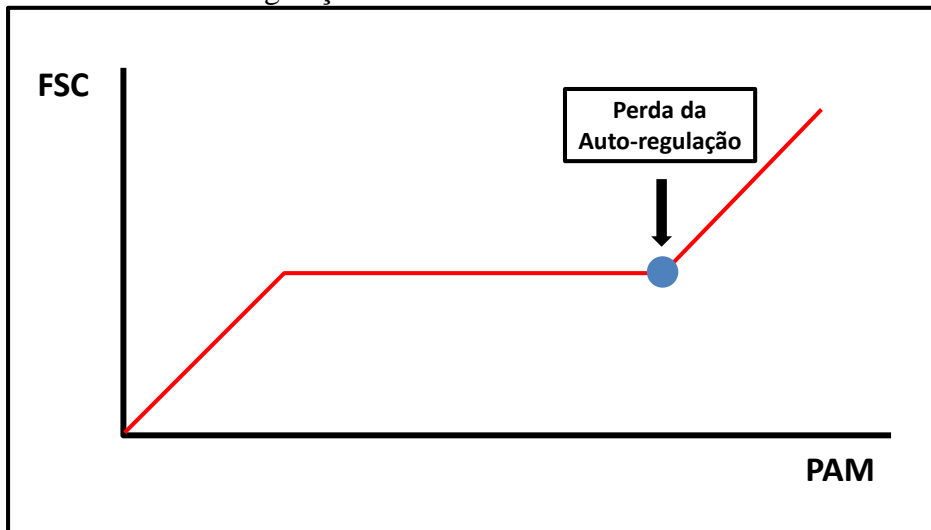
Alguns autores defendem que as duas teorias possam ocorrer em conjunto para desencadear a síndrome. Outra possibilidade menos discutida seria a de que em alguns casos de PRES ocorre edema vasogênico (esses associados a variações de pressão arterial) e em outros casos edema citotóxico.⁵⁷

1.4.4 Autorregulação Cerebral

A autorregulação cerebral é uma função intrínseca da vasculatura encefálica, desenvolvida para manter estável o fluxo sanguíneo cerebral independente das variações da pressão arterial. O gráfico 1 mostra a curva de auto-regulação cerebral, evidenciando que com o aumento da pressão arterial além do limite superior pode ocasionar um incremento do fluxo sanguíneo cerebral (Figura 1). Em modelos animais, quando a pressão arterial é aumentada de

maneira rápida até além do limite superior de autorregulação, ocorre dilatação arteriolar, a qual pode levar a dano do leito capilar, com lesão microvascular ocasionado assim edema vasogênico e alterações da morfologia arteriolar e arterial. O limite superior da autorregulação varia entre os pacientes.⁵⁸

Figura 1 - Gráfico da Autorregulação Cerebral em indivíduos normais.



FSC: fluxo sanguíneo cerebral; PAM: pressão arterial média)

O conceito da perda da autorregulação como um importante evento na patogênese da encefalopatia hipertensiva aguda foi demonstrado em estudos prévios. Existe uma maior facilidade na perda da autorregulação em indivíduos normotensos uma vez que em hipertensos crônicos há um deslocamento do ponto da perda de autorregulação para a direita.⁵⁹

Elevações bruscas na pressão arterial sistêmica que excedem a capacidade de autoregulação da vasculatura cerebral parecem ser o desencadeante mais provável do PRES.⁶⁰⁻⁶³

O encéfalo é um órgão, que embora corresponda a aproximadamente 2% do peso corporal, recebe entre 15% a 20% do débito cardíaco total, o que faz dele um dos órgãos com maior perfusão sanguínea.⁶⁴ Algumas outras importantes características do encéfalo também são únicas a esse órgão: como o fato de estar em um ambiente fechado que não permite sua expansão e o fato de seu sistema vascular apresentar um sistema de “auto-ajuste” (ou “autocontrole”) sobre a perfusão sanguínea ao tecido cerebral. Através da vasoconstrição e vasodilatação de artérias e arteríolas cerebrais, o encéfalo mantém o fluxo sanguíneo cerebral constante independente de variações de pressão arterial sistêmica (Figura 1). No caso de

variações extremas de pressão arterial (tanto no limite inferior como no limite superior) podem ocorrer alterações no fluxo sanguíneo cerebral. O ponto superior de perda da autorregulação cerebral varia entre indivíduos, sendo atingido mais facilmente em indivíduos que não tenham hipertensão arterial sistêmica, como descrito anteriormente.^{59,64}

Algumas possibilidades visam explicar a autorregulação baseando-se nas teorias miogênica, metabólica e neurogênica.

A teoria miogênica pressupõe que um mecanismo intrínseco da parede vascular altera a vasoconstrição conforme o aumento da pressão interna do vaso. A regulação do tônus cerebrovascular apresenta descrições bastante antigas. Em 1902, Bayliss descreveu a resposta miogênica da parede vascular a estímulos mecânicos (pressão intravascular).⁶⁵ A teoria metabólica explica as alterações vasomotoras da parede vascular a partir de modificações metabólicas do tecido. Nessa hipótese, o evento primário que desencadearia as demais alterações seria devido a alterações metabólicas. O aumento do diâmetro dos vasos seria secundário à hipercapnia e a diminuição do diâmetro dos vasos seria devido à hipocapnia. A acidose metabólica e alterações eletrolíticas também parecem ter papel importante na reatividade vascular.

A teoria neurogênica apóia a importância do sistema nervoso autônomo.⁶⁶ O controle vasomotor das artérias e arteríolas cerebrais tem como um de seus principais contribuidores a inervação perivascular. Alguns trabalhos realizados em animais, evidenciaram diferenças entre vasos piaais (que podem penetrar no córtex cerebral), os quais recebem inervação perivascular predominantemente do gânglio cervical superior e gânglio trigeminal (inervação extrínseca); e vasos encefálicos parenquimatosos e corticais que recebem inervação diretamente pelo tecido cerebral (inervação intrínseca). Os vasos piaais quando penetram no encéfalo reduzem seu potencial de controle de autorregulação. A inervação perivascular dos vasos piaais ocorre por nervos autonômicos e sensitivos. A inervação dos vasos cerebrais é basicamente autonômica, utilizando como principais neurotransmissores a noradrenalina e neuropeptídeo Y.^{67,68} Outra diferença ocorre no número de receptores autonômicos entre o sistema carotídeo e o sistema vertebro-basilar, fato que pode explicar as lesões do PRES serem mais comumente reportadas no sistema vertebro-basilar, que possui menor número de receptores autonômicos.⁶⁴

1.5 ASPECTOS CLÍNICOS

Os sintomas mais comuns em pacientes com PRES são cefaleia, crises convulsivas, alterações visuais e rebaixamento do nível de consciência. Outro sintoma comumente reportado por pacientes é náusea, possivelmente por acometimento de área postrema (local onde há maior fragilidade da barreira hematoencefálica). A presença de déficits focais é raramente descrita assim como alterações de fala, embora encontrada em alguns relatos de caso, por vezes simulando um acidente vascular cerebral.⁶⁹

No estudo retrospectivo realizado em Pequim, as apresentações clínicas mais comuns em pacientes com PRES incluíram crises convulsivas (91,7%), cefaléia (83,3%), distúrbios visuais (62,5%) e encefalopatia (29,2%).¹¹ Na série de casos de Berlim, crises convulsivas também foram o sintoma mais comum.⁴

1.5.1 Diferenças clínicas entre adultos e crianças

Ao compararmos casos de crianças e adultos, verificamos importante diferença entre desencadeadores do PRES. Em crianças doenças auto-imunes, imunossupressão e quimioterapia estão entre as principais causas. Em adultos, essas causas também são descritas, no entanto situações clínicas que envolvem variações de níveis de pressão arterial são mais comumente relatados na gênese dessa síndrome.¹⁰ Nefropatias, como glomerulonefrites, também são frequentemente relatadas em associação com PRES em crianças.⁷⁰

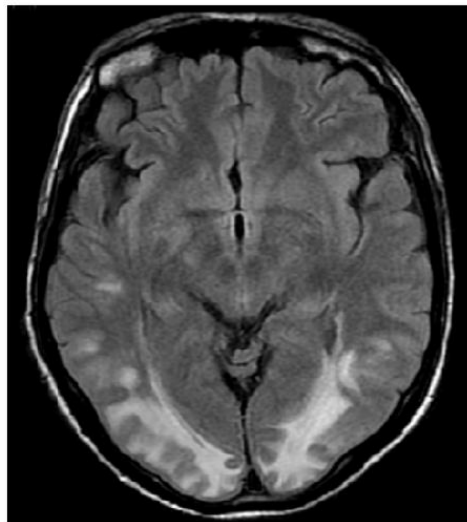
1.5.2 Diferenças clínicas entre gestantes e outros desencadeadores

Poucas diferenças são reportadas entre o grupo de pacientes gestantes e pacientes não gestantes. Entretanto, uma das poucas diferenças entre esses dois grupos é muito interessante. Pacientes que apresentam PRES devido a distúrbios relacionados à gestação apresentam essa síndrome com níveis tensionais inferiores aos do outro grupo. Tal fato pode estar associado a uma maior facilidade do desenvolvimento dessa síndrome em gestantes. É importante ressaltar que na gestação em que ocorre pré-eclâmpsia, abordamos uma paciente previamente hígida que se encontra exposta de maneira bastante rápida (com pouco tempo para adaptação) à hipertensão arterial, nefropatia e um estado imunológico diferente inerente à gestação.^{3,5,8} (Anexo H)

1.6 ASPECTOS RADIOLÓGICOS

O padrão mais característico do PRES na neuroimagem, especialmente na ressonância magnética de encéfalo, é a presença de alteração de sinal envolvendo a substância branca da porção posterior de ambos os hemisférios cerebrais, especialmente nas regiões parieto-occipitais, com distribuição relativamente simétrica. A Figura 2 ilustra uma imagem de RM ponderada em *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) de um paciente com PRES (Figura 2). Entretanto, outras estruturas tais como o tronco cerebral, cerebelo e lobos frontal e temporal também podem estar envolvidas, e, embora tal síndrome afete principalmente a substância branca subcortical, o córtex cerebral e os gânglios da base também podem estar envolvidos.⁷¹ O edema é visto na ressonância como um aumento da intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T2 e difusão; o que sugere que as áreas de anormalidade representam edema vasogênico que geralmente é completamente revertido em um período médio de duas semanas.⁷²⁻⁷⁵

Figura 2 - Ressonância Magnética de Encéfalo (FLAIR/T2) evidenciando hipersinal em regiões occipital e temporal bilateralmente.

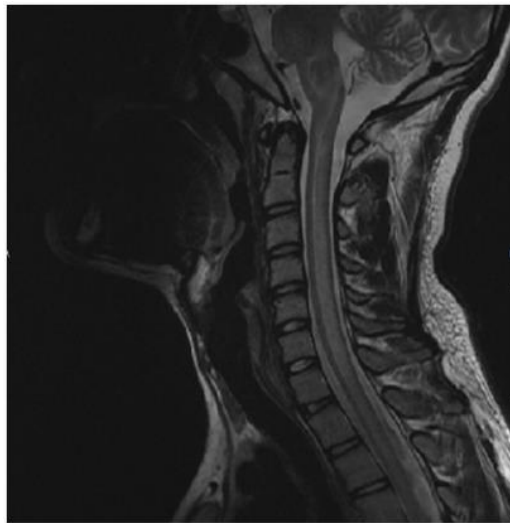


Alguns estudos tentam definir padrões de neuroimagem de acordo com a topografia acometida, sugerindo subtipos de PRES. Liman e colegas encontraram o acometimento de lobo occipital em 85% e do lobo parietal em 77%.^{4,76}

Segundo Donmez e colaboradores, as localizações mais comumente envolvidas foram lobo frontal em 51,5%, lobo parietal em 84,8%, lobo occipital em 72,7%, lobo temporal em 33,3% e no cerebelo em 33,3%.⁷⁷

Embora ocorra geralmente com acometimento parieto-occipital com relativa simetria, padrões atípicos de PRES já foram descritos.⁷⁶ Entre essas apresentações o acometimento medular é um dos mais curiosos (Figura 3). Na medula espinhal, ocorre um acometimento de substância cinzenta o qual, em geral, é assintomático.⁷⁸

Figura 3 - Ressonância Magnética de Coluna Cervical (T2) evidenciando hipersinal em região centro-medular com extensão do tronco cerebral à medula cervical e dorsal. (Anexo I)



1.7 TRATAMENTO

O tratamento do PRES depende dos desencadeadores da síndrome, os quais quando descobertos devem ser afastados com a maior brevidade possível. Nos casos que envolvem gestação, após a retirada da placenta acredita-se que ocorrerá o início da remissão do quadro. No caso de uso de drogas citotóxicas não existe nenhum protocolo que defina a conduta a ser tomada, embora seja recomendada a suspensão das mesmas como a principal parte do tratamento. A redução gradual da pressão arterial é recomendada.^{2,58}

1.8 PROGNÓSTICO E RECORRÊNCIA

Poucos estudos avaliam o prognóstico dos pacientes com PRES. Em trabalho realizado em Berlim, avaliando 103 pacientes, cinco pacientes evoluíram para óbito durante a hospitalização. Nesse estudo, edema severo, alteração do nível de consciência no início do

quadro, alterações de coagulação e internações prolongadas estiveram associados com pior prognóstico.⁷⁹ Os casos de maior mortalidade tem correlação com a ocorrência de tumores e a exposição a quimioterapia em função da doença de base.

Em revisão de 53 casos de PRES, Liman e colaboradores encontraram resolução completa (reversibilidade total dos achados de neuroimagem) em 58% e resolução quase completa em 26% dos casos.⁴ Em outro trabalho, Ni e colaboradores em 2010, mostraram a presença de lesões irreversíveis em 16,7% dos pacientes avaliados.¹¹

A recorrência do PRES parece ocorrer mais comumente em casos de nefropatia avançada ou em casos de exposição repetida a esquemas quimioterápicos.⁸⁰⁻⁸¹

1.9 EXPERIÊNCIA CLÍNICA DO SERVIÇO DE NEUROLOGIA DO HOSPITAL SÃO LUCAS-PUCRS

Na experiência do nosso grupo no Hospital São Lucas, avaliamos 58 pacientes com PRES com idade média de 26,4 anos, sendo 12 homens (20,68%) e 46 mulheres (79,31%).

Entre as causas ou desencadeadores mais comuns estão: distúrbios relacionados à gestação (pré-eclampsia, eclampsia, síndrome HELLP) em 31 casos (53,4%), uso de agentes quimioterápicos em 4 casos (6,8%) e LES em 4 casos (6,8%).

Os sintomas mais comumente reportados foram: cefaleia em 49 pacientes (84,4%), alteração visual em 43 pacientes (74,1%), crises convulsivas em 30 pacientes (51,7%) e alteração do nível de consciência em 25 pacientes (43,1%). Em 9 casos (15,5%), todos esses sintomas estavam presentes.

As topografias mais frequentemente acometidas foram: lobos occipitais em 54 casos (93,1%), lobos parietais em 31 casos (53,4%), lobos temporais em 18 casos (31%) e lobos frontais em 15 casos (25,8%). Um dos casos que acompanhamos apresentou um achado bastante atípico que foi a presença de alteração em exames de imagem da medula espinhal em nível cervical com característica reversível (Figura 3).

A Tabela 1 mostra a descrição dos casos de PRES acompanhados em nosso serviço nos últimos seis anos.

Tabela 1 - Descrição dos casos de PRES acompanhados no Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas-PUCRS.

N	Idade	Sexo	Diagnóstico e desencadeadores	Máxima Creatinina (mgdl)	Máxima Pressão Arterial (mmHg)	Sintomas	Topografia da Lesão na Ressonância Magnética
1	30	F	LES, Nefrite lúpica	1,31	160/80	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital
2	34	F	LES	1,3	150/100	Alteração Visual	Occipital e Parietal
3	14	F	LES	0,81	180/90	Crise Convulsiva e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal e Frontal
4	74	F	Câncer de Pâncreas (em quimioterapia)	1,4	170/90	Cefaléia, Crise Convulsiva e Alteração Visual	Occipital e Temporal
5	27	F	Câncer Colorrectal (em quimioterapia)	1,9	200/120	Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Parietal
6	16	M	Transplante Renal (em uso de Tacrolimus)	3,52	170/100	Cefaléia e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal, Temporal e Frontal
7	8	F	Glomerulonefrite Difusa Aguda	0,6	190/100	Crise Convulsiva	Occipital e Parietal
8	39	M	Insuficiência Renal	17,3	250/120	Crise Convulsiva e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Temporal
9	48	F	Pico hipertensivo	1,71	240/110	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital, Parietal e Frontal
10	3	M	Glomerulonefrite Difusa Aguda e Cetoacidose	2,3	140/90	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Parietal
11	47	F	Pico hipertensivo	1,1	200/90	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital e Temporal
12	27	F	Eclampsia	0,75	180/90	Cefaléia e Crise Convulsiva	Parietal e Frontal
13	34	F	Eclampsia	0,9	200/110	Cefaléia, Crise Convulsiva e Alteração Visual	Occipital e Parietal
14	26	F	Pré-eclampsia	1,28	160/80	Alteração Visual	Occipital e Temporal
15	30	F	Pré-eclampsia	1,42	150/90	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital
16	28	F	Pré-eclampsia	1,07	160/90	Alteração Visual	Occipital e Parietal
17	27	F	Eclampsia	1,3	170/100	Cefaléia e Crise Convulsiva	Occipital
18	32	F	Pré-eclampsia	1,7	170/90	Cefaléia, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal e Temporal
19	14	F	Eclampsia	1,21	160/90	Cefaléia, Crise Convulsiva e Alteração Visual	Occipital, Parietal, Temporal e Frontal
20	22	F	Pré-eclampsia	1,1	170/80	Cefaléia, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital
21	2	M	Síndrome Hemolítico-Urêmico	3,5	150/90	Cefaléia, Crise Convulsiva e Alteração Visual	Occipital e Parietal
22	39	F	LES	2,27	180/110	Cefaléia, Crise Convulsiva e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal e Frontal
23	25	F	Pré-eclampsia	1,12	150/80	Cefaléia	Occipital
24	27	F	Pré-eclampsia	0,93	190/120	Cefaléia e Alteração Visual	Parietal
25	23	F	Síndrome Hemolítico-Urêmico	12	200/90	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital
26	27	F	Pré-eclampsia	0,7	160/90	Cefaléia e Alteração Visual	Parietal e Frontal

N	Idade	Sexo	Diagnóstico e desencadeadores	Máxima Creatinina (mgdl)	Máxima Pressão Arterial (mmHg)	Sintomas	Topografia da Lesão na Ressonância Magnética
27	14	M	Insuficiência Renal	1,4	180/100	Cefaléia, Crise Convulsiva e Alteração Visual	Occipital
28	17	F	Eclampsia	0,91	140/80	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Parietal
29	23	F	Transplante Renal (em uso de Tacrolimus)	6,8	190/90	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Parietal
30	13	M	Picada de escorpião	0,83	130/80	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital
31	15	F	Glomerulonefrite Difusa Aguda	0,8	190/110	Cefaléia, Crise Convulsiva e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal, Temporal e Frontal
32	13	M	Glomerulonefrite Difusa Aguda	1,1	180/100	Cefaléia e Crise Convulsiva	Occipital e Parietal
33	27	F	Eclampsia	0,7	140/80	Cefaléia, Crise Convulsiva e Alteração Visual	Occipital
34	17	F	Eclampsia	0,64	150/110	Cefaléia e Crise Convulsiva	Occipital, Parietal e Frontal
35	22	F	Eclampsia e Síndrome HELLP	1,11	160/90	Cefaléia, Crise Convulsiva e Alteração Visual	Occipital, Parietal, Temporal e Frontal
36	7	M	Leucemia Linfocítica Aguda	1,46	163/109	Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal, Temporal e Frontal
37	26	F	Eclampsia	0,8	140/90	Cefaléia, Crise Convulsiva e Alteração Visual	Occipital
38	37	F	Pré-eclampsia	1,1	170/120	Cefaléia	Occipital
39	26	F	Pré-eclampsia	1,2	165/90	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital
40	19	M	Câncer de Testículo (em quimioterapia), pico hipertensivo e nefropatia	1,4	210/110	Cefaléia, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Temporal e Medular
41	34	F	Pré-eclampsia	1,1	160/100	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital
42	28	F	Pré-eclampsia	0,67	150/90	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital
43	19	F	Eclampsia	1,01	160/80	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Temporal
44	9	F	Glomerulonefrite Difusa Aguda	0,9	155/95	Cefaléia, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal e Frontal
45	22	F	Pré-eclampsia	1,3	145/90	Alteração Visual	Occipital e Temporal
46	14	F	Glomerulosclerose Focal e Segmentar	5	210/160	Cefaléia, Crise Convulsiva e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Parietal
47	23	F	Pré-eclampsia	0,93	165/90	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital
48	38	M	Pico hipertensivo	1,14	240/120	Cefaléia e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Parietal
49	27	F	Eclampsia	1,09	170/90	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Temporal

N	Idade	Sexo	Diagnóstico e desencadeadores	Máxima Creatinina (mgdl)	Máxima Pressão Arterial (mmHg)	Sintomas	Topografia da Lesão na Ressonância Magnética
50	22	F	Eclampsia	1,1	160/90	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital e Temporal
51	58	M	Pico hipertensivo, Síndrome de Sjogren	0,95	160/100	Cefaléia e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal, Temporal e Frontal
52	26	F	Pré-eclampsia	0,7	160/90	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital e Temporal
53	24	F	Eclampsia	0,91	170/85	Cefaléia, Crises convulsivas e Alteração Visual	Occipital, Parietal e Temporal
54	61	F	Pico hipertensivo	1,61	230/120	Cefaléia, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital
55	27	F	Eclampsia	0,67	170/100	Cefaléia, Crise Convulsiva, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal e Temporal
56	17	F	Pré-eclampsia	0,61	150/90	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital
57	58	M	Pico hipertensivo	1,34	200/110	Cefaléia, Alteração Visual e Rebaixamento do Nível de Consciência	Occipital, Parietal e Frontal
58	27	F	Pré-eclampsia	0,78	160/90	Cefaléia e Alteração Visual	Occipital

1.10 OUTRAS SITUAÇÕES CLÍNICAS QUE ENVOLVEM A ALTERAÇÃO AUTOREGULAÇÃO CEREBRAL

1.10.1 Encefalopatia Hipertensiva

Hipertensão arterial sistêmica é definida como níveis tensionais iguais ou superiores a 140/90mmHg. A perda da capacidade de adaptação das arteríolas cerebrais (as quais são responsáveis por manter uma perfusão cerebral normal) às modificações da pressão arterial parece estar diretamente relacionada à encefalopatia hipertensiva.^{82,83}

As diferenças clínicas dessa situação para o PRES não existem de acordo com alguns autores, sendo o diagnóstico diferencial feito apenas pela neuroimagem. O acometimento das regiões posteriores do encéfalo e a reversibilidade dos achados de neuroimagem são as principais diferenças em relação ao PRES. O manejo desse quadro é feito com o uso de anti-hipertensivos, reduzindo a pressão arterial de maneira gradual (aproximadamente 25% a cada 6 a 8 horas).⁸³

1.10.2 Hiperperfusão pós Reperfusão Carotídea por endarterectomia ou stent

A síndrome de hiperperfusão após revascularização carotídea é uma situação clínica causada pelo comprometimento da autorregulação cerebral em um hemisfério cerebral cronicamente hipoperfundido. Em geral manifesta-se através de cefaleia intensa, crises convulsivas e hemorragia intracraniana no território vascular reperfundido após o procedimento. A hiperperfusão após revascularização carotídea é uma síndrome clínica grave que pode ocorrer tanto após a realização de cirurgia como após a implantação de stent. Geralmente, ocorre entre o segundo e o sétimo dia após o procedimento.^{84,85}

Estudos com doppler transcraniano não contribuíram muito para o melhor entendimento das alterações hemodinâmicas nessa síndrome.⁸⁶ As variações do fluxo sanguíneo cerebral parecem estar diretamente relacionadas ao risco de hemorragia intracraniana após revascularização carotídea, embora existam resultados conflitantes entre diferentes estudos.^{87,88}

1.10.3 Síndrome da Vasoconstrição Cerebral Reversível

A Síndrome da Vasoconstrição Cerebral Reversível, também conhecida como síndrome de Call-Fleming, é uma síndrome com fisiopatogenia incerta associada a uma alteração transitória do tônus da parede vascular caracterizada por cefaléia intensa e vasoconstrição cerebral segmentar reversível com resolução posterior. Essa entidade é um diagnóstico diferencial do PRES, a qual além de caracterizar-se por cefaléia de forte intensidade, pode também apresentar distúrbios visuais, crises convulsivas, confusão e déficit neurológicos focais. O padrão-ouro para o diagnóstico é a arteriografia cerebral, a qual evidencia constrição arterial segmentar difusa e deve excluir a presença de aneurisma cerebral/hemorragia subaracnóide. Não existe um critério diagnóstico para essa síndrome e o uso de bloqueadores do canal de cálcio (como a nimodipina) parece ser uma boa alternativa para o tratamento, além do controle dos sintomas.⁸⁹⁻⁹³

Alguns artigos descrevem a associação do PRES com a síndrome da vasoconstrição cerebral reversível em alguns cenários clínicos, como em distúrbios renais na síndrome hemolítico urêmica.⁹⁴

1.11 ASPECTOS EXPERIMENTAIS

Na busca do melhor entendimento dos mecanismos desencadeadores da Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior procuramos modelos experimentais que auxiliem na compreensão da fisiopatologia de tal síndrome. O trabalho que propusemos tem por base o uso de um modelo experimental já consagrado para o estudo de mecanismos hipertensivos na gestação. A escolha de modelos experimentais que trabalhem com pré-eclampsia e eclampsia deve ser valorizada em função de os distúrbios hipertensivos gestacionais corresponderem a um importante percentual dos casos de PRES (em nossa série próximo de 50% dos casos).

Em 2014, propusemos que o modelo utilizado nos estudos da eclampsia experimental mas ampliado para incluir a avaliação do encéfalo era adequado para estudo do PRES.⁹⁵ Este modelo baseia-se na redução da perfusão sanguínea útero-placentária (*Reduced Uterine Perfusion Pressure Model – RUPP Model*) em ratas prenhas determinando redução da pressão de perfusão útero-placentária em 40%, hipertensão arterial, alterações de função renal, além de alterações imunológicas.⁹⁶⁻⁹⁹ Portanto, na RUPP simulamos uma hipertensão gestacional.⁹⁷ O estudo do cérebro das ratas submetidas ao RUPP evidenciaram uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans além de uma importante elevação da pressão arterial média nesses animais.⁹⁵ (Anexo J)

A escolha da avaliação da barreira hematoencefálica pela infusão endovenosa de azul de Evans foi feita em função deste corante apresentar algumas características como inocuidade, alta solubilidade em água e afinidade pela albumina. O azul de Evans, quando injetado endovenosamente, combina-se com a albumina (complexo corante-albumina) de maneira reversível e dependente de pH. Por sua ligação a albumina e por outros mecanismos relacionados ao tamanho do pigmento e polaridade o mesmo não extravasa, enquanto intacta a barreira hematoencefálica, mas extravasa quando há quebra da BHE como na lesão endotelial.^{100,101}

Avaliando-se quatorze animais submetidos à RUPP, em onze houve impregnação pelo azul de Evans em pelo menos um hemisfério cerebral. Outras alterações interessantes que também encontramos na avaliação anatomopatológica foram a presença de edema (evidenciado pela menor densidade celular que foi vista na avaliação histológica dos encéfalos das ratas Wistar que foram submetidas à RUPP em relação às animais do grupo controle) e a presença de um espaço perivascular alterado no grupo de animais submetidos à RUPP. Algumas descrições radiológicas, como as dilatações dos espaços perivasculares de Virchow-Robin, mantêm alguma semelhança com essa alteração acima descrita.⁹⁵

Posteriormente, Warrington et al em 2014 também realizaram avaliação da barreira hematoencefálica nesse mesmo modelo com resultados bastante semelhantes ao nosso. Nesse trabalho, os autores descrevem diferenças da coloração por azul de Evans entre diferentes regiões cerebrais, sendo essa mais intensa nas regiões anteriores.¹⁰²

Acreditamos que por ter sua fisiopatologia incerta, pela dificuldade de estabelecer um modelo único para uma síndrome que tem diversos desencadeadores conhecidos e pelo relativo desconhecimento dessa síndrome, a literatura traz poucas contribuições nas ciências básicas em estudos experimentais do PRES. Até o presente momento, não foram publicados trabalhos que avaliem quantitativamente diferentes regiões encefálicas dos animais submetidos à RUPP.

1.12 AVALIAÇÃO DO METABOLISMO CEREBRAL COM FDG

O uso de 18F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) é uma estratégia já bastante utilizada em oncologia e neurologia para avaliação do metabolismo de glicose, seja na procura de lesões tumorais ou na investigação de doenças neurodegenerativas.¹⁰³⁻¹⁰⁵

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (do inglês *Positron Emission Tomography* - PET) é um exame que une recursos da medicina nuclear e radiologia, permitindo avaliação simultânea de aspectos anatômicos e metabólicos.¹⁰³ (Figura 4)

O PET-CT é uma combinação de dois métodos diagnósticos com a finalidade de potencializar a acurácia de dois exames utilizados isoladamente: a Tomografia por Emissão de Pósitrons e a Tomografia Computadorizada convencional por emissão de raios X. Seu modo de funcionamento baseia-se na utilização de marcadores radioativos (radionuclídeos) incorporados a substâncias biologicamente ativas de maneira que quando no tecido-alvo emitam fótons de aniquilação (raios gama), os quais são gerados em sentidos opostos e são detectados por um *scanner*. Os isótopos radioativos integrados às moléculas relevantes para os processos biológicos em estudo têm a propriedade de sofrer decaimento espontâneo com emissão de pósitrons em todas as direções após um curto espaço de tempo em que se depositam nos tecidos. Esses pósitrons se propagam rapidamente pelas áreas adjacentes, mas por uma curtíssima distância – variável de acordo com o tecido, mas em geral de até 1mm – até sofrerem desaceleração e se combinarem com elétrons (aniquilação), liberando fótons. A sobreposição de imagens do *scanner* que capta esses raios gama com as da tomografia convencional fornecem informações tridimensionais extremamente acuradas que modificaram

drasticamente a pesquisa e a assistência, em especial nas áreas de fronteira da ciência, como neurologia, oncologia e reumatologia.¹⁰³⁻¹⁰⁹

O exemplo mais amplamente utilizado de radiotraçador para PET é a fluorodesoxiglicose (FDG), um análogo da glicose excelente para o estudo de tecidos com alta atividade metabólica.^{103,104} Uma vez injetado no organismo, é rapidamente captado por células que utilizam grandes quantidades de glicose. No citoplasma, sofre fosforilação, impedindo que seja novamente liberada, garantindo tempo suficiente para a captação dos fótons responsáveis pela imagem gerada no aparelho.¹⁰³⁻¹⁰⁹

O acúmulo intracelular dos análogos de glicose ocorre em função do não reconhecimento de uma fração de sua molécula pela hexosaminidase. Sols e Crane em 1954 descreveram que a presença de análogos de glicose pode isolar as reações de hexosaminidase em função da falta do grupo 2-hidroxi; impedindo a conversão de formas análogas de glicose em frutose 6-fosfato e o metabolismo adicional através da via glicolítica. O grupo 2-hidroxi é a porção da molécula que é fundamental para o reconhecimento da hexosaminidase para catalizar esse processo. Além disso, os análogos de glicose são transportados para o encéfalo de maneira mais rápida que a glicose, no entanto a glicose é fosforilada pela hexosaminidase de maneira mais rápida que os seus análogos, fazendo com que o metabolismo desses ocorra de maneira mais lenta. Quando o nível de glicose intracelular excede 0,5mmol/L a hexosaminidase é saturada, não metabolizando as formas análogas de glicose. Esse outro fator também facilita esse acúmulo intracelular das formas análogas de glicose.¹¹⁰⁻¹¹¹

Figura 4 - Aparelho de microPET-CT, localizado no Centro de Pesquisa Pré-Clínica do Instituto do Cérebro (Inscer) - PUCRS.



No nosso conhecimento o metabolismo de glicose cerebral do modelo experimental da RUPP nunca foi avaliado. A utilização do microPET-CT permite definir padrões do metabolismo cerebral que podem ser utilizadas para comparação com exames de seguimento realizados no mesmo indivíduo, possibilitando avaliar a reversibilidade das possíveis alterações.

2 JUSTIFICATIVA

A Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior (PRES) é uma entidade que ainda não tem sua fisiopatologia totalmente definida. A maior parte do conhecimento sobre essa síndrome é baseada em relatos de caso e pequenas séries de casos.

O desconhecimento da fisiopatologia dessa síndrome e a falta de um modelo experimental que a simule dificultam o desenvolvimento de estratégias que visam estabelecer condutas terapêuticas e preventivas para o PRES.

Desenvolver um modelo experimental que facilite o estudo das alterações hemodinâmicas do PRES e permita a avaliação da evolução do quadro durante possíveis intervenções poderá permitir um melhor entendimento e abordagem do PRES. O uso de novas tecnologias como o microPET-CT é um importante instrumento que permite avaliar a evolução do quadro radiológico e metabólico e pode auxiliar a definir padrões para futuros estudos a serem realizados.

3 OBJETIVOS

O objetivo dessa pesquisa é avaliar o metabolismo cerebral com ^{18}F -FDG e a permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans em um modelo experimental da síndrome da encefalopatia reversível posterior.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar qualitativa e quantitativamente as possíveis modificações metabólicas no encéfalo de ratas Wistar prenhas que foram submetidas à RUPP em comparação ao de ratas Wistar prenhas que não foram submetidas ao procedimento, antes e após o parto em exames de microPET-CT com ^{18}F -FDG.
- Comparar os exames de microPET-CT realizados antes e após o parto de ratas Wistar prenhas submetidas à RUPP.
- Descrever as alterações anatomopatológicas macro e microscópicas no encéfalo de ratas Wistar prenhas que foram submetidas à RUPP em comparação com o encéfalo de ratas Wistar prenhas que não foram submetidas ao procedimento; avaliando a permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans entre o 7º e o 10º dia após o parto.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Todos os procedimentos desse estudo estiveram de acordo com o protocolo CEUA 12/00312 aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da PUCRS. (ANEXO B)

4.1 ANIMAIS

Para a realização desse estudo, foram utilizadas 16 ratas grávidas da linhagem *Wistar*, provenientes do CeMBE – Centro de Modelos Biológicos Experimentais - da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Os animais permaneceram em ambiente climatizado recebendo ração padronizada e água *ad libitum*, com ciclo claro-escuro de 12 horas em caixas individualizadas. A analgesia pós-operatória foi feita com uso de Cloridrato de Tramadol diluído na água das ratas. Em todas as situações de pós-operatório os animais foram mantidos em caixas isolados do contato com outros.

4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Para a realização desse estudo os animais foram divididos em dois grupos: Grupo RUPP (com dez animais) e Grupo Controle (com seis animais). Os animais foram nomeados como: RUPP-1, RUPP-2, RUPP-3, RUPP-4, RUPP-5, RUPP-6, RUPP-7, RUPP-8, RUPP-9, RUPP-10, Controle-1, Controle-2, Controle-3, Controle-4, Controle-5 e Controle-6.

4.2.1 Grupo Controle

Seis ratas prenhas compuseram esse grupo. Esses animais foram submetidas a dois exames de microPET-CT com injeção de ^{18}F -FDG via veia caudal; o primeiro realizado antes do parto e o segundo após o parto. O primeiro exame foi realizado entre o 15º e 17º dia da gestação da rata. O segundo exame foi realizado entre o 1º dia após o parto e o 3º dia após o parto.

Os animais desse grupo foram eutanasiados entre o 7º e o 10º dia após a gestação. Foi aplicada dose de 0,5ml de azul de Evans 2% e realizada perfusão com paraformaldeído. O encéfalo das ratas foi removido e, através de exame anatomopatológico foi realizado estudo macro e microscópico para identificar a presença de azul de Evans no espaço extravascular.

4.2.2 Grupo submetido à redução da pressão de perfusão uterina - *Reduction of Uterine Pressure Perfusion* (Grupo RUPP)

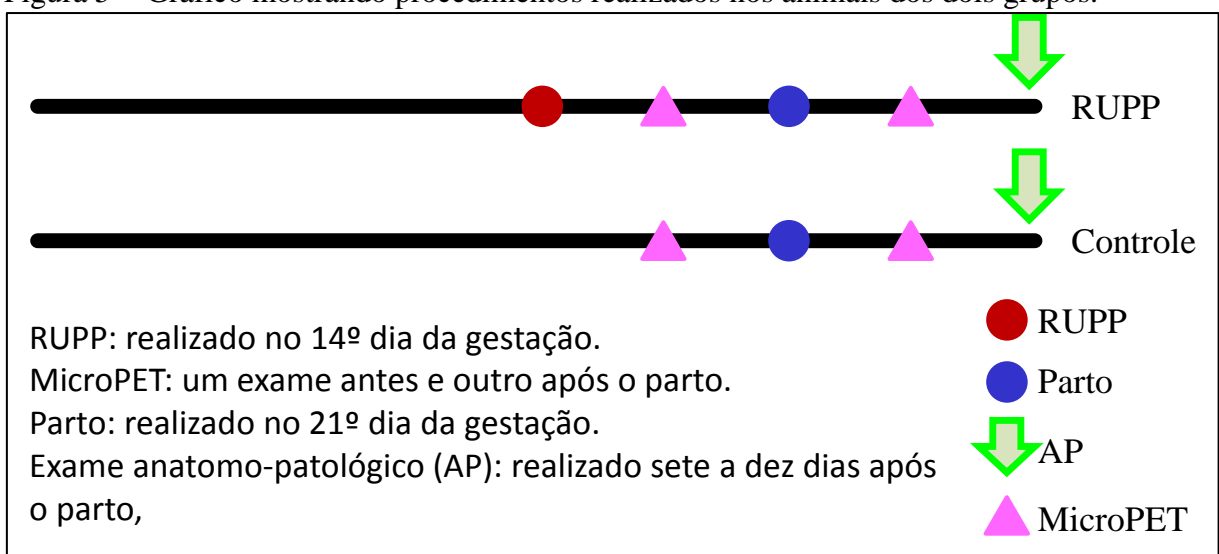
Dez ratas prenhas compuseram esse grupo. Esses animais, após anestesiados conforme protocolo (com cetamina e xilasina), foram submetidas à redução de fluxo sanguíneo uterino através da colocação de clipe de prata de 0,2 mm de espessura na aorta (próximo a bifurcação ilíaca) e artéria uterina com a finalidade de se obter sub-oclusão desses vasos. Esse procedimento foi realizado entre o 13º e o 15º dia de gestação, com tempo médio de transoperatório de 45 minutos.

Esses animais foram submetidas a dois exames de microPET-CT com injeção de ^{18}F -18-F-FDG via veia caudal; o primeiro realizado antes do parto e o segundo após o parto. O primeiro exame foi realizado entre o 15º e 17º dia da gestação da rata. O segundo exame foi realizado entre o 1º dia após o parto e o 3º dia após o parto.

Os animais desse grupo foram sacrificados entre o 7º e o 10º dia após a gestação. Foi aplicada dose de 0,5ml de azul de Evans 2% e realizada perfusão com paraformaldeído. O cérebro das ratas foi removido e, através de exame anatomopatológico foi realizado estudo macro e microscópico para identificar a presença de azul de Evans no espaço extravascular.

A sequência cronológica de procedimentos realizados nos dois grupos são apresentados na figura 5.

Figura 5 - Gráfico mostrando procedimentos realizados nos animais dos dois grupos.



4.3 DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

4.3.1 Protocolo de anestesia

Antes da realização de procedimentos cirúrgicos (redução da pressão de perfusão uterina), todos os animais foram submetidos a protocolo de anestesia com uso de xilasina (0,42mg/kg) e cetamina (0,21mg/kg) por via intraperitoneal com uso de agulha de insulina (12,7mm).

4.3.2 Redução do fluxo sanguíneo uterino com redução da pressão de perfusão uterina (*Reduced Uterine Perfusion Pressure Model – RUPP Model*)

Com o animal posicionado na mesa cirúrgica foi realizada a tricotomia no local da incisão e posterior antissepsia com uso de iodofor aquoso. O abdômen foi incisado na linha média com exposição do útero. Na aorta, junto à bifurcação das artérias ilíacas, coloca-se o clipe de prata com 0,2mm de espessura (Figura 6). Em seguida as artérias uterinas são também sub-ocluídas com clipe de prata idêntico. (Figuras 7 e 8). Com o posicionamento correto desses cliques, ocorre redução de 40% da pressão de perfusão para o útero.^{96-99,112} Após esses procedimentos os planos cirúrgicos foram suturados com fio de seda 2.0 (plano profundo) e fio mononylon 2.0 (plano superficial).

Figura 6 - Redução da pressão de perfusão uterina: posicionamento de clipe metálico na aorta.

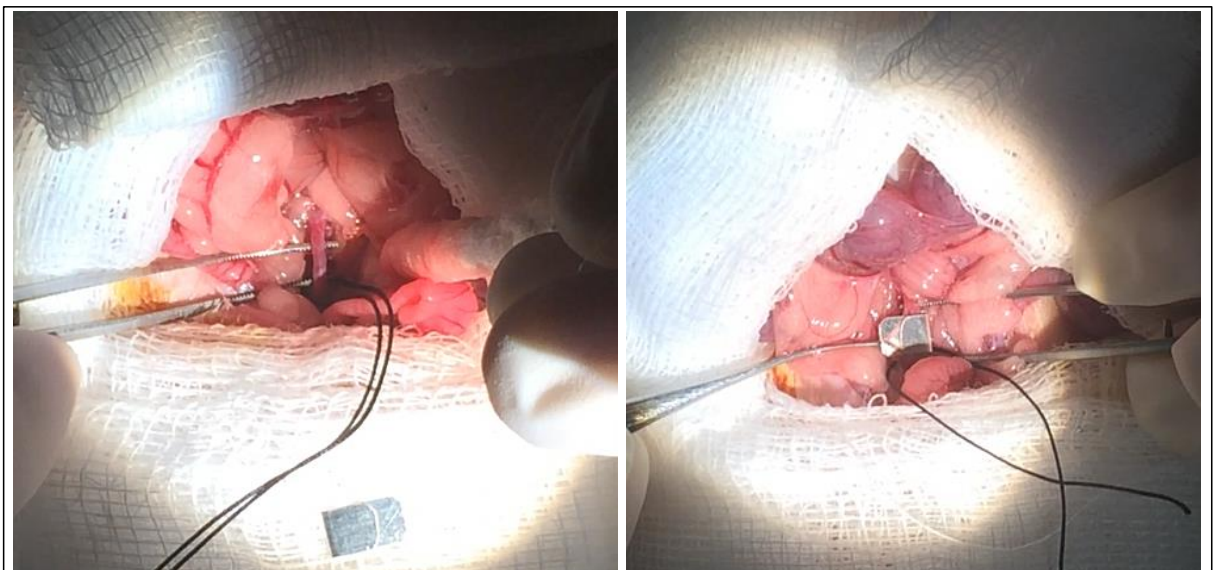


Figura 7 - Redução da pressão de perfusão uterina: posicionamento de clipe metálico nas artérias uterinas.

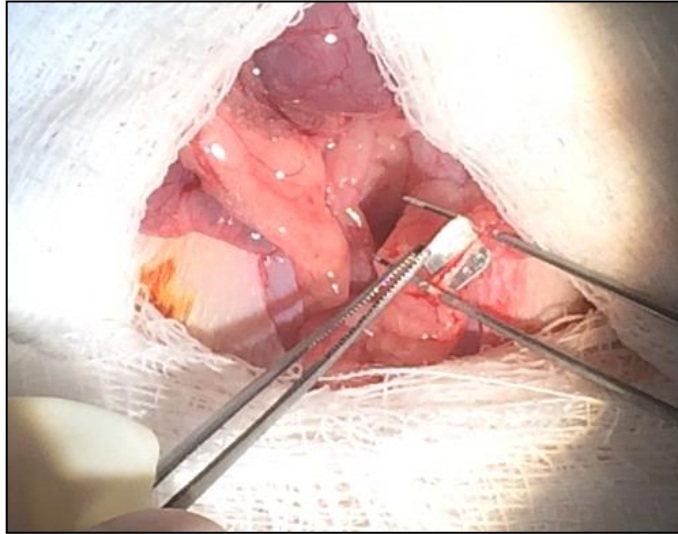
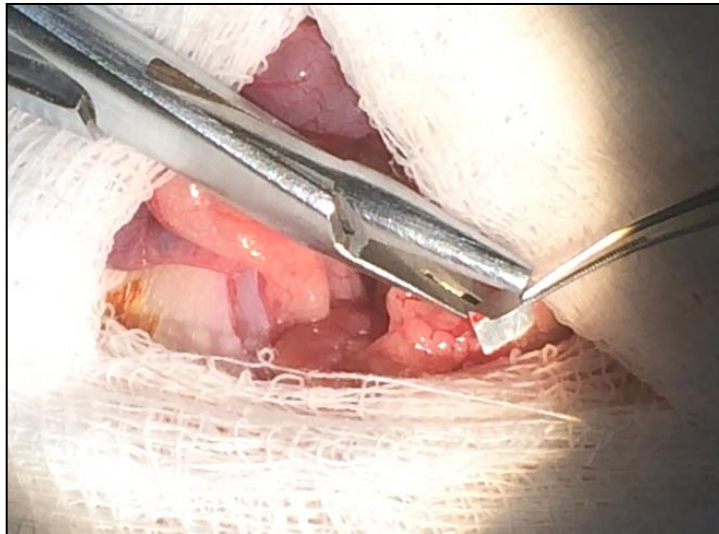


Figura 8 - Redução da pressão de perfusão uterina: clampeamento das artérias uterinas.



4.3.3 Avaliação do metabolismo cerebral com FDG MicroPET-CT

Os animais foram submetidos a dois exames de ^{18}F -FDG para avaliação do metabolismo cerebral em aparelho de microPET-CT [Triumph multi-modality system (Trifoil Imaging Inc., Northridge, CA)] no Centro de Pesquisa Pré-Clínica do Instituto do Cérebro-PUCRS (Figura 4). O primeiro desses exames foi realizado durante a gestação (após o procedimento RUPP já ter sido realizado) e o segundo foi realizado no período do puerpério.

Para realização de tal exame, os animais foram anestesiados com isoflurano por via inalatória misturado com oxigênio hospitalar (3-4% para indução anestésica e 2-3% para

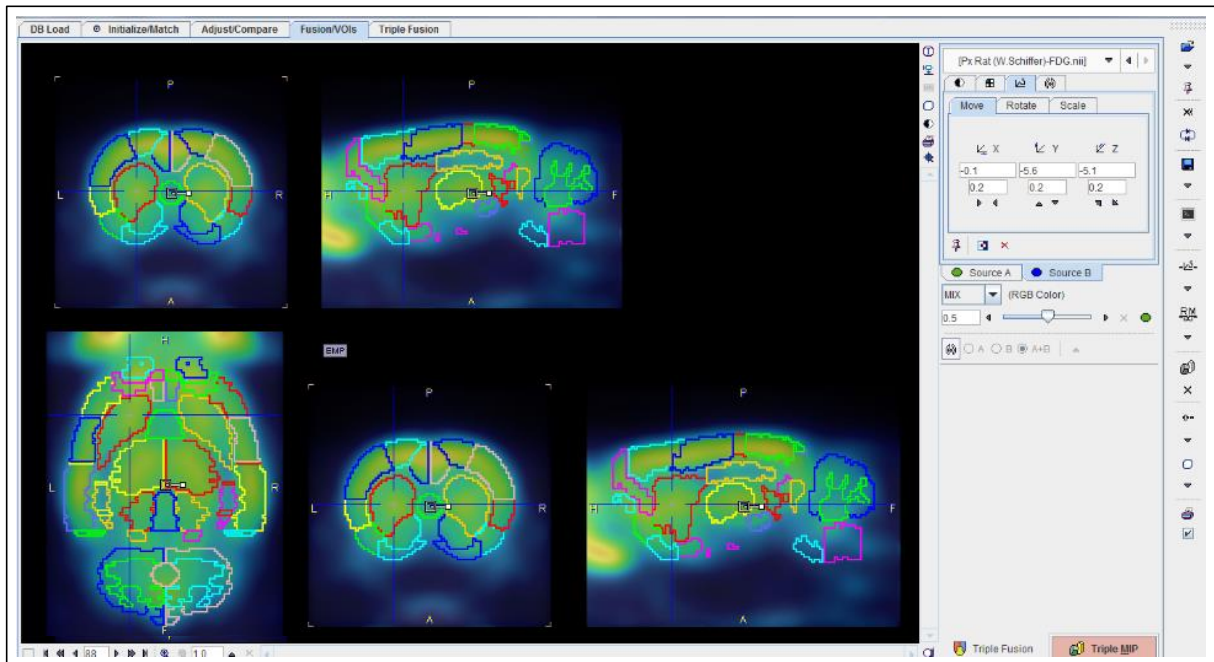
manutenção da anestesia) e receberam injeção de 1mCi ^{18}F -FDG via veia caudal. Esse material injetado foi sintetizado no Centro de Produção de Radiofármacos do Instituto do Cérebro-PUCRS e injetado nos animais estudados com um tempo de captação de 30 minutos (com a rata anestesiada). No período de captação, os animais foram colocados em gaiolas isoladas de outras ratas. Após o período de captação, os animais foram posicionados no microPET-CT para aquisição das imagens. O tempo de aquisição das imagens foi de 1 hora.

O fato do Centro de Pesquisa Pré-Clínica e o Centro de Produção de Radiofármacos localizarem-se na mesma instituição, permitiu que o material (^{18}F -FDG) fosse infundido no animal estudado com um tempo pequeno entre sua síntese e a aquisição das imagens no microPET-CT, não apresentando variações entre as ratas estudadas. Em função do rápido tempo de decaimento do material radioativo, a brevidade na aquisição das imagens de microPET-CT foi de importância fundamental para termos exames de excelente qualidade técnica.

4.3.3.1 Análise de dados do micro-PET-CT com ^{18}F -FDG

Os resultados dos exames de micro-PET-CT com ^{18}F -FDG foram analisados utilizando o software de quantificação cerebral PMOD (Biomedical Image Quantification PMOD Technologies) com PFUS PFUS (Flexible Image Matching and Fusion Tool) versão 3.6. o qual gera um template representado na Figura 9. Através desse software recebemos o valor correspondente à captação de ^{18}F -FDG em 58 diferentes pontos distribuídos pelo encéfalo do animal estudado e um valor global que corresponde ao metabolismo de glicose médio de todo o encéfalo. Para a reconstrução das imagens obtidas pelo microPET-CT utilizamos um *template* descrito por Schiffer e colaboradores em 2006. As imagens que são obtidas pelo microPET-CT são posicionadas sobre esse sistema, o qual permite mapear com maior precisão os pontos de interesse no estudo e evita uma variação inter-exames por esse template fazer um ajuste da imagem ao seu padrão. As imagens foram padronizadas a partir desse *template* sobre o local exato que desejávamos estudar (Figura 9).¹¹³⁻¹¹⁴

Figura 9 - Template utilizado para avaliação das imagens de microPET-CT adquiridas durante o estudo.



Foram estudados quanto ao metabolismo de glicose o córtex auditivo esquerdo (CAud_L), córtex auditivo direito (CAud_R), córtex do cíngulo esquerdo (CCing_L), córtex do cíngulo direito (CCing_R), córtex entorrinal esquerdo (CEnt_L), córtex entorrinal direito (CEnt_R), córtex frontal associativo (CFrAss), córtex frontal (CFro_o), córtex da ínsula esquerdo (CInsul_L), córtex da ínsula direito (CInsul_R), córtex medial pré-frontal esquerdo (CMePF_L), córtex medial pré-frontal direito (CMePF_R), córtex motor esquerdo (CMot_L), córtex motor direito (CMot_R), córtex orbitofrontal esquerdo (CORbfr_L), córtex orbitofrontal direito (CORbfr_R), córtex parietal esquerdo (CPar_L), córtex parietal direito (CPar_R), córtex retrosplenial esquerdo (CRetEs_L), córtex retrosplenial direito (CRetEs_R), córtex somatossensitivo esquerdo (CSomas_L), córtex somatossensitivo direito (CSomas_R), córtex visual esquerdo (CVis_L), córtex visual direito (CVis_R), núcleo accumbens esquerdo (ACS_L), núcleo accumbens direito (ACS_R), amígdala esquerda (Amyg_L), amígdala direita (Amyg_R), núcleos caudado-putamen a esquerda (Ca_Pu_L), núcleos caudado-putamen a direita (Ca_Pu_R), hipocampo em sua porção antero-dorsal esquerdo (HipAD_L), hipocampo em sua porção antero-dorsal direito (HipAD_R), hipocampo em sua porção posterior a esquerda, (HipPos_L), hipocampo em sua porção posterior a direita (HipPos_R), hipotálamo a esquerda (Hypoth_L), hipotálamo a direita (Hypoth_R), bulbo olfatório a esquerda (Olfac_L), bulbo olfatório a direita (Olfac_R), colículo superior esquerdo (SColli_L), colículo superior direito (SColli_R), mesencéfalo a esquerda (Midb_L),

mesencéfalo a direita (Midb_R), área tegmentar ventral a esquerda (VTA_L), área tegmentar ventral a direita (VTA_R), substância cinzenta cerebelar a esquerda (CBg_L), substância cinzenta cerebelar a direita (CBg_R), substância branca cerebelar a esquerda (CBw_L), substância branca cerebelar a direita (CBw_R), colículo inferior esquerdo (IColli_L), colículo inferior direito (IColli_R), tálamo esquerdo (Thal_L), tálamo direito (Thal_R), glândula hipófise (Pituit), fluxo sanguíneo cerebelar (CBbf), substância cinzenta peri-aquedutal (CenCan), ponte (pons), septum (Sept) e bulbo (Medul).

O valor correspondente a todo encéfalo é representado através do nome Total group.

4.3.4 Infusão de azul de Evans e perfusão do encéfalo

Foi realizada a infusão de 0,5 ml de azul de Evans a 2% na veia da cauda entre o 7° e o 10° dia após o parto com uso de agulha de insulina (12,7mm). Após os animais foram sacrificados e perfundidos com paraformaldeído.

4.3.5 Preparo da peça anatômica e avaliação anatomopatológica

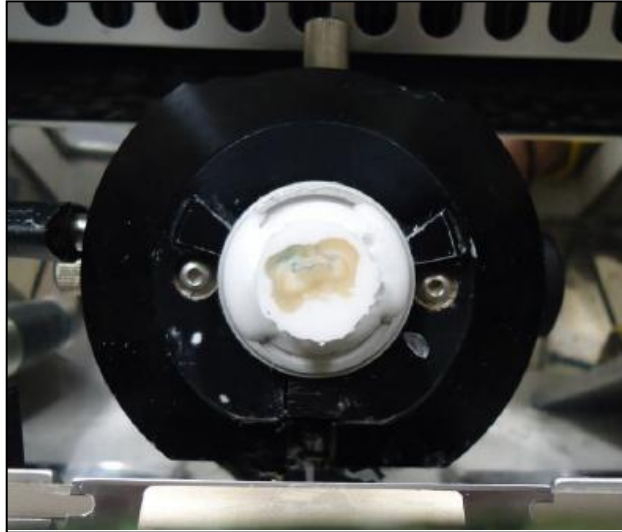
Após a perfusão com paraformaldeído, realizou-se incisão longitudinal da pele e gálea aponeurótica expondo-se a calota craniana para craniectomia ampla e retirada do encéfalo das ratas gestantes por inteiro através de secção bulbomedular.

4.3.6 Avaliação Anatomo-Patológica Macroscópica e Microscópicas

No momento da retirada dos encéfalos, os mesmos foram fotografados com máquina digital Sony Cybershot 8,1 Megapixel. Os encéfalos dos 16 animais foram submetidos a processo de fixação em paraformaldeído 4% por injeção dessa substância intracardíaca controlando a pressão de infusão através de bomba de infusão. Os encéfalos fixados foram postos em frascos individuais com paraformaldeído 10% tamponado e, após processamento, corados por hematoxilina e eosina (H&E) e por ácido periódico de Schiff (PAS). Esses encéfalos foram desidratados em paraformaldeído 10% e após esses processos foram colocados em parafina para realização de cortes com 30 micra de espessura. A avaliação histológica foi realizada por médica patologista, a qual a fez de maneira cega quanto ao grupo que os animais pertenciam utilizando microscópio Olympus CH-30 com aumentos de 40x, 100x e 400x. Alguns encéfalos (de dois animais de cada grupo) foram congelados e mantidos em temperatura de -6° Celsius.

Posteriormente, esses encéfalos foram fatiados em criostato com cortes com espessura de 30 micra para posterior avaliação microscópica (Figura 10).

Figura 10 - Preparo da peça anatômica para análise.



4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados categóricos foram analisados com o teste exato de Fisher.

As comparações realizadas foram entre os animais do grupo RUPP e Controle (antes e após o parto); entre os exames realizados pré e pós parto (nos grupos RUPP e Controle) e a avaliação da variação (delta:D) entre os exames pré e pós parto entre os dois grupos (RUPP e Controle).

Para analisar as variáveis quantitativas referentes as medidas de metabolismo de glicose cerebral utilizamos o teste t de Student considerando as seguintes comparações:

- RUPP vs Controle no pré-parto;
- RUPP vs Controle no pós-parto;
- RUPP_(pós-parto) vs RUPP_(pré-parto);
- Controle_(pós-parto) vs Controle_(pré-parto);
- D_(pós-parto vs pré-parto)RUPP vs D_(pós-parto vs pré-parto)Controle;

Durante a análise não realizamos nenhuma tentativa para o ajuste de comparações múltiplas que, segundo diversos autores, diminuiria consideravelmente o poder estatístico de uma abordagem exploratória geradora de hipóteses.^{115,116}

Os dados foram processados e analisados com o programa SPSS versão 22.0. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$.

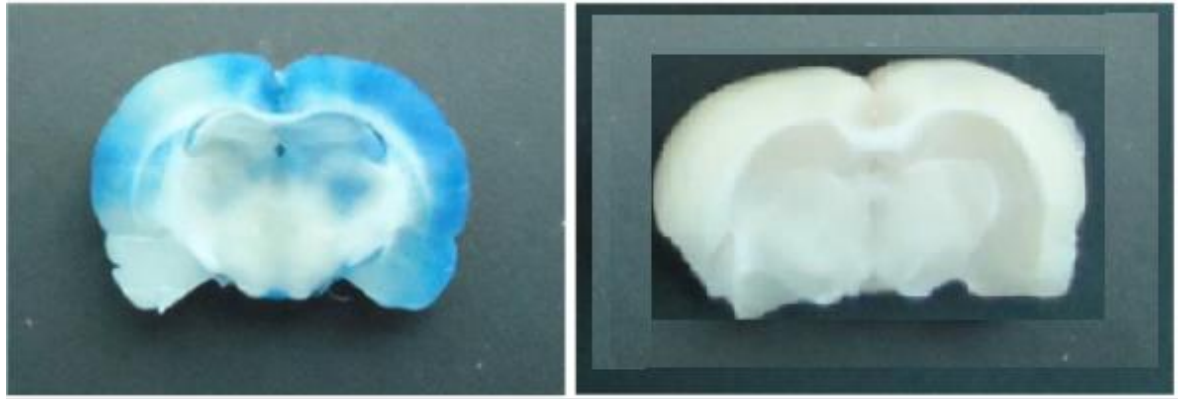
5 RESULTADOS

Nesta sessão dividimos os resultados em dois grandes tópicos: avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans e a avaliação do metabolismo cerebral através dos exames de microPET-CT com ^{18}F -FDG.

5.1 VALIAÇÃO DA PERMEABILIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA AO AZUL DE EVANS

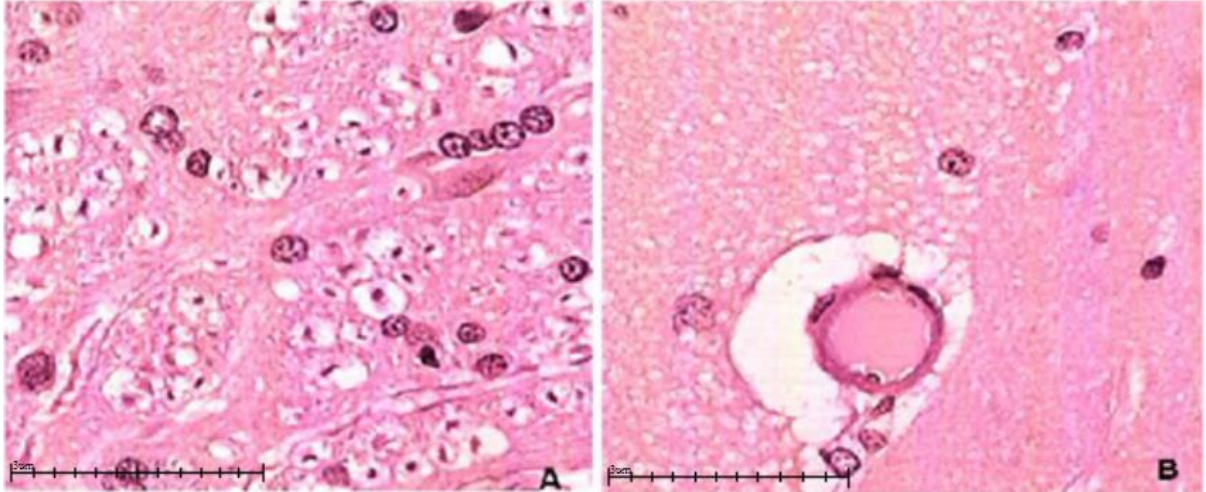
Ao avaliarmos a permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans, encontramos que em 8 dos 10 animais (80%) submetidos à RUPP havia a presença do pigmento, o qual não foi encontrado em nenhum dos seis animais do grupo controle; sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0.005$) (Figura 11). Avaliando os oito encéfalos que coraram pelo pigmento, esse foi encontrado de maneira difusa nos encéfalos (sendo evidenciado tanto na substância branca como na substância cinzenta), inclusive em estruturas da fossa posterior.

Figura 11 - Avaliação macroscópica do encéfalo de animal submetido à RUPP.



Nos encéfalos que apresentaram alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans a densidade celular foi menor que no grupo de animais que não apresentou alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Esse maior espaçamento das células sugere a presença de edema cerebral (Figura 12). Esses achados foram evidenciados somente nos encéfalos dos oito animais que apresentaram impregnação com azul de Evans.

Figura 12 - Avaliação microscópica do encéfalo de animal submetido à RUPP, corado com H&E (aumento de 400x). Em A representa a histologia de um encéfalo de um animal do grupo controle, e em B representa a histologia de um encéfalo de um animal do grupo RUPP.



Outra interessante diferença histológica que foi observada no grupo de animais submetidos ou não submetidos à RUPP é uma alteração no espaço perivascular. Um espaço perivascular mais amplo foi observado no encéfalo dos animais submetidos à RUPP. Essa alteração que descrevemos nas amostras RUPP como um constante aumento do espaço perivascular, que parece vazio, e que não ocorre nos encéfalos de animais não submetidos à RUPP pode ser vista na Figura 13.

Figura 13 - Avaliação microscópica do encéfalo de animal submetido à RUPP, corado com H&E (aumento de 400x) evidenciando aumento do espaço peri-vascular.



Na Tabela 2 apresentamos o resultado da análise da presença de azul de Evans no parênquima cerebral e alteração no espaço peri-vascular, além do número de filhotes de todos animais estudados nesse trabalho.

5.2 AVALIAÇÃO DO METABOLISMO CEREBRAL COM ^{18}F -FDG

Os resultados da avaliação do metabolismo cerebral são apresentados em Standardized Uptake Values (SUV), apresentando suas médias e erro padrão nas figuras que seguem nessa sessão. Consideramos que quando um SUV encontrava-se superior à média apresenta uma tendência de hipermetabolismo e quando o SUV encontrava-se inferior à média apresenta uma tendência de hipometabolismo.

Avaliando-se o resultado dos exames de microPET-CT com ^{18}F -FDG nos dez animais que foram submetidos ao procedimento da RUPP em relação aos seis animais controles encontramos que ocorre uma tendência de hipometabolismo nas ratas que foram submetidas à RUPP no período antes do parto [média da avaliação metabólica de todo encéfalo (Total group) em SUV: Grupo RUPP: 2,25 e Grupo Controle: 2,51; p:0,196]. (Figura 14) Já no período de puerpério, essa tendência se inverte e o grupo de animais submetido ao procedimento apresenta hipermetabolismo quando comparado ao controle. Esses resultados, tanto no período antes do parto como no período após o parto, mostra-se como uma tendência, sem significância estatística (média Total group em SUV: Grupo RUPP: 2,76 e Grupo Controle: 2,41; p:0,151). (Figura 15)

Figura 14 - Gráfico evidenciando a diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT em todas regiões cerebrais estudadas entre os animais do grupo RUPP em relação aos animais do grupo controle antes do parto.

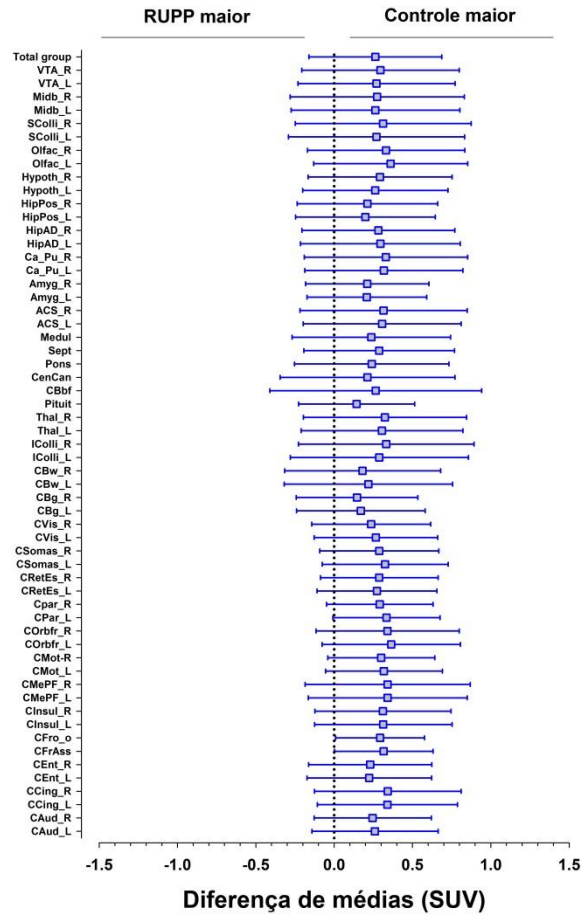
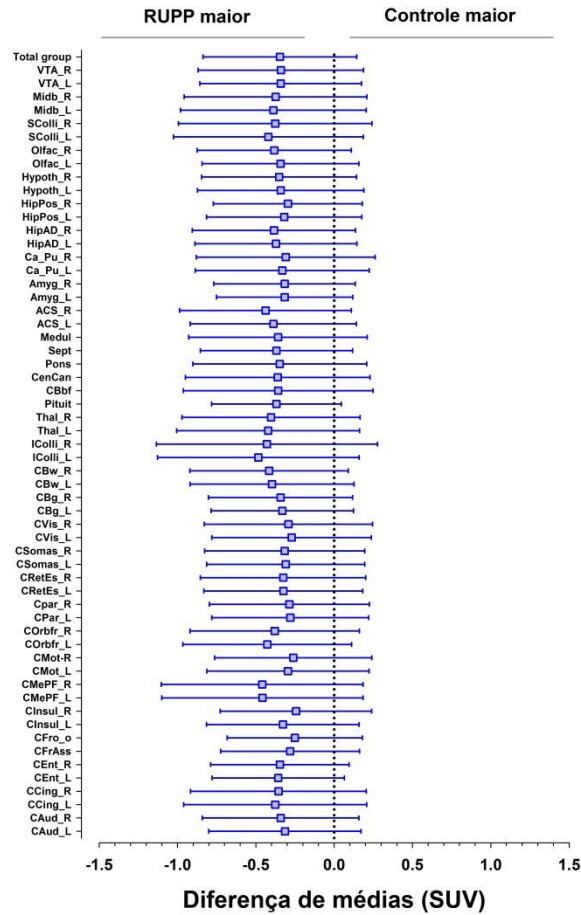
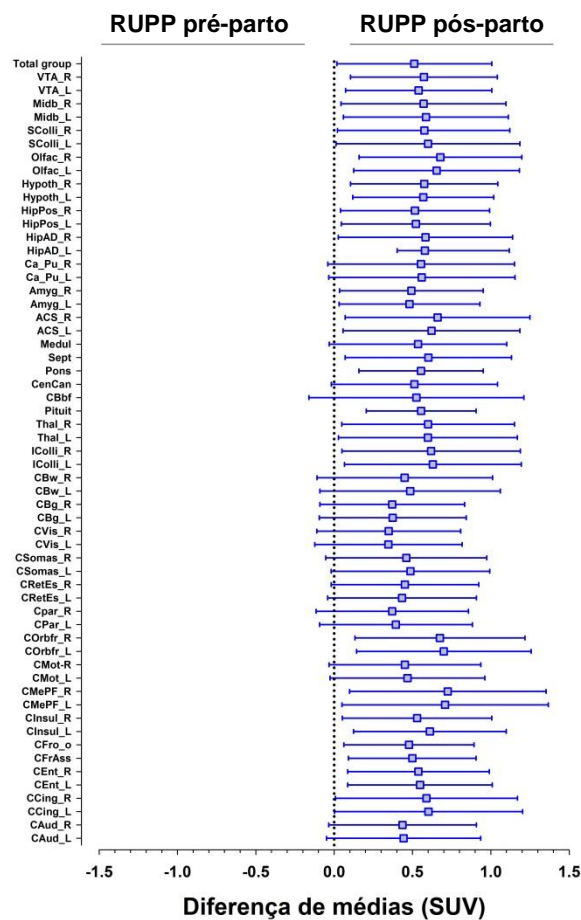


Figura 15- Gráfico evidenciando a diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT em todas regiões cerebrais estudadas entre os animais do grupo RUPP em relação aos animais do grupo controle após o parto.



Comparando-se os resultados dos exames realizados antes e após o parto dentro dos grupos RUPP e Controle, no grupo RUPP existe uma diferença significativa entre os exames, sendo o exame realizado durante a gestação apresentando um hipometabolismo cerebral em relação ao exame do puerpério (média Total group em SUV: Grupo RUPP pré-parto: 2,25 e pós-parto:2,76). (Figura 16)

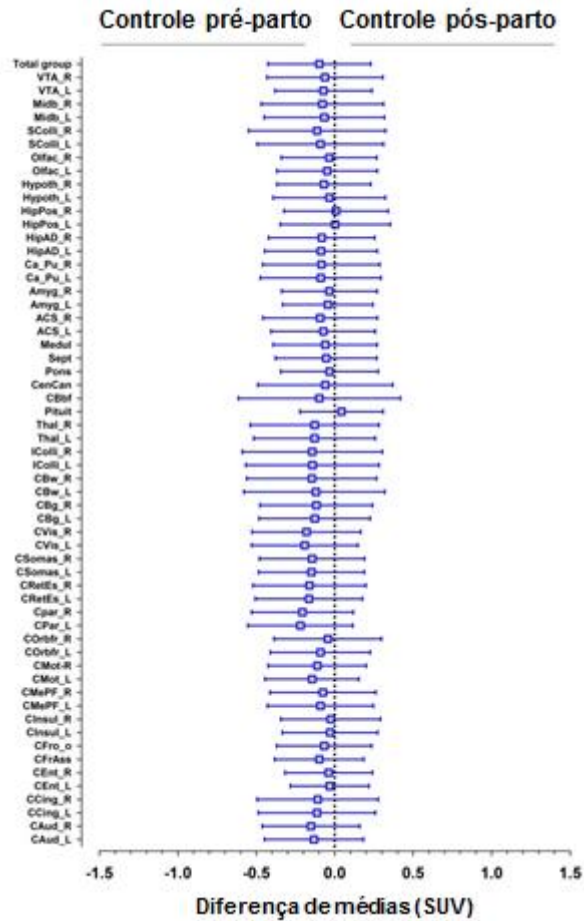
Figura 16 - Gráfico evidenciando a diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT em todas regiões cerebrais estudadas entre os animais do grupo RUPP antes e após o parto.



As regiões que apresentaram maior variação entre os exames realizados antes e após o parto foram: córtex orbitofrontal direita (média em SUV: pré-parto: 2,55 e pós-parto: 3,23, $p:0,021$), córtex orbitofrontal esquerda (média em SUV: pré-parto: 2,57 e pós-parto: 3,27, $p:0,013$), bulbo olfatório direita (média em SUV: pré-parto: 2,40 e pós-parto: 3,08, $p:0,016$), bulbo olfatório esquerda (média em SUV: pré-parto: 2,40 e pós-parto: 3,05, $p:0,020$), ponte (média em SUV: pré-parto: 2,08 e pós-parto: 2,64, $p:0,015$) e glândula hipófise (média em SUV: pré-parto: 1,63 e pós-parto: 2,19, $p:0,016$).

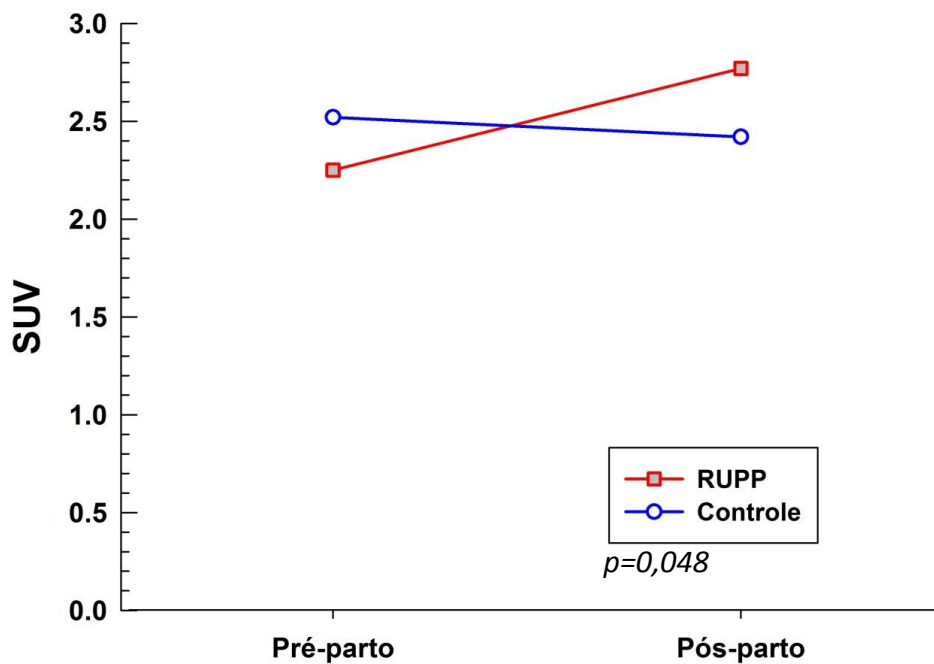
Já no grupo controle não existem diferenças entre os exames realizados antes e após o parto (média Total group em SUV: Grupo Controle pré-parto: 2,51 e pós-parto:2,41). (Figura 17)

Figura 17 - Gráfico evidenciando a diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT em todas regiões cerebrais estudadas entre os animais do grupo Controle antes e após o parto.



Avaliando-se a variação de metabolismo de glicose cerebral entre os exames pré e pós parto, existe maior variação no metabolismo entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle. ($p=0,048$) (Figura 18).

Figura 18 - Gráfico evidenciando uma maior variação no metabolismo cerebral de glicose entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle (média Total group em SUV: Grupo RUPP pré-parto: 2,25, Grupo RUPP pós-parto: 2,76, Grupo Controle pré-parto: 2,51 e Grupo Controle pós-parto: 2,41; $p:0,048$).



A Tabela 2 mostra o valor correspondente ao metabolismo cerebral de glicose em todo encéfalo de cada rata envolvida nesse trabalho antes e após o parto em todos os animais estudados. Verificamos que em sete dos 10 animais do grupo RUPP houve elevação do valor do metabolismo de glicose no pós-parto. No caso de excluirmos os dois animais com menor ninhada (RUPP-1 e RUPP-2), verificamos que em sete dos oito animais do grupo RUPP ocorre elevação do valor total de metabolismo cerebral de glicose no pós-parto. Também é possível descrever que ocorre uma maior variação no metabolismo cerebral nos animais do grupo RUPP em relação ao grupo controle. As tabelas que originaram os gráficos dessa sessão e apresentam os valores em SUV de todas as áreas encefálicas estudadas com suas variações entre os grupos estão disponíveis nos Anexos M e N.

Tabela 2 - Valores do metabolismo de glicose no encéfalo dos animais (média do metabolismo global do encéfalo pré e pós-parto), achados anatomo-patológicos e tamanho da ninhada.

Animal estudado	PET-FDG pré-parto (em SUV) +/- EP	PET-FDG pós-parto (em SUV) +/- EP	Presença de Azul de Evans	Espaçamento Peri-vascular aumentado	Ninhada superior a 6 indivíduos
RUPP-1	2,74 +/- 0,28	2,56 +/- 0,25	Sim	Sim	Não
RUPP-2	2,72 +/- 0,28	2,51 +/- 0,26	Sim	Sim	Não
RUPP-3	1,48 +/- 0,17	3,3 +/- 0,21	Sim	Sim	Sim
RUPP-4	2,21 +/- 0,32	2,56 +/- 0,31	Sim	Sim	Sim
RUPP-5	1,86 +/- 0,24	2,99 +/- 0,29	Sim	Sim	Sim
RUPP-6	1,83 +/- 0,23	1,63 +/- 0,22	Não	Não	Sim
RUPP-7	2,66 +/- 0,46	2,72 +/- 0,38	Sim	Sim	Sim
RUPP-8	2,62 +/- 0,51	2,98 +/- 0,43	Sim	Sim	Sim
RUPP-9	2,42 +/- 0,36	3,35 +/- 0,36	Sim	Sim	Sim
RUPP-10	1,97 +/- 0,26	3,02 +/- 0,28	Não	Não	Sim
Controle-1	2,46 +/- 0,31	2,62 +/- 0,37	Não	Não	Sim
Controle-2	2,81 +/- 0,33	2,12 +/- 0,41	Não	Não	Sim
Controle-3	2,19 +/- 0,40	2,1 +/- 0,47	Não	Não	Sim
Controle-4	2,25 +/- 0,41	2,21 +/- 0,48	Não	Não	Sim
Controle-5	3,03 +/- 0,38	3,14 +/- 0,41	Não	Não	Sim
Controle-6	2,34 +/- 0,31	2,31 +/- 0,39	Não	Não	Sim

Avaliando essas imagens podemos descrever que ocorre um hipometabolismo nos animais do grupo RUPP quando comparados aos animais do grupo controle. Após o parto, existe inversão dessa tendência, ocorrendo aumento do metabolismo cerebral no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle. Essa diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT entre os animais do grupo RUPP antes e após o parto é apresentada na figura 16; e entre os animais do grupo controle antes e após o parto na figura 17.

Nos animais do grupo RUPP, existe uma diferença estatística entre o metabolismo de glicose encefálico comparando os exames realizados antes e após o parto. Nos animais do grupo controle, essa diferença não ocorre.

Ao compararmos as figuras 16 e 17, evidenciamos que existe maior variação no metabolismo cerebral de glicose entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle, o que está representado na figura 18.

Nas figuras 19 a 34 mostram as imagens de microPET-CT em plano coronal adquiridas dos animais do grupo RUPP (Figura 18-27) e dos animais do grupo controle (Figura 29-34) que foram envolvidos nesse trabalho antes e após o parto.

Figura 19 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-1) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

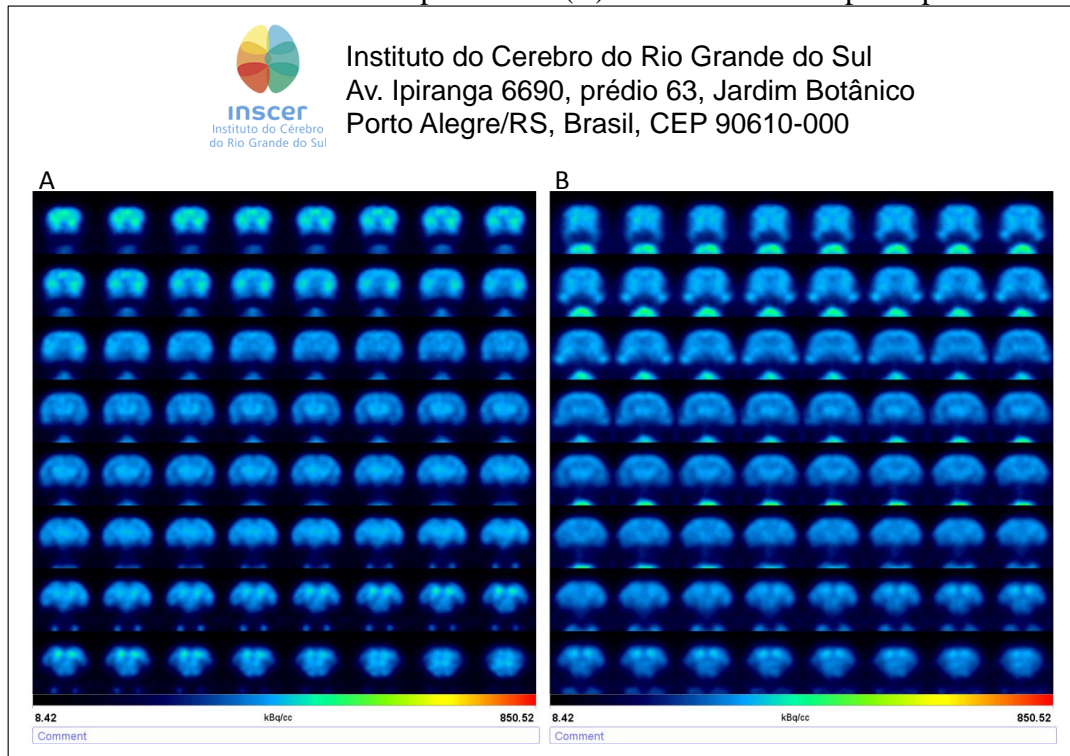


Figura 20 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-2) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

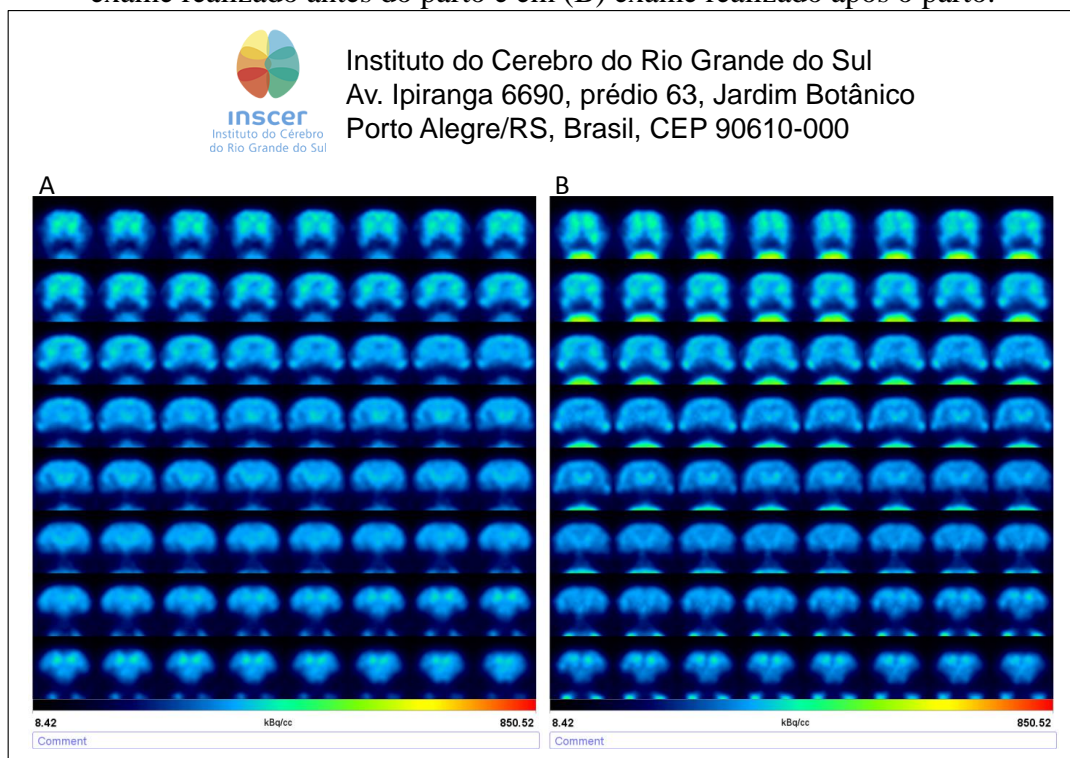


Figura 21 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-3) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

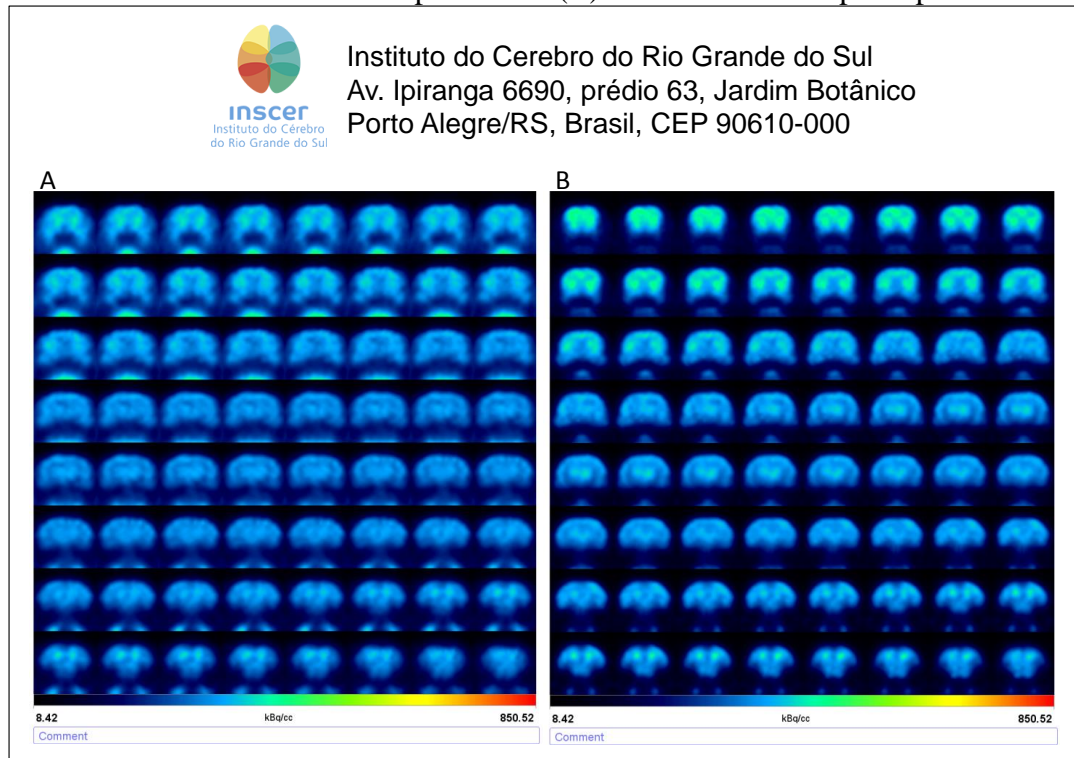


Figura 22 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-4) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

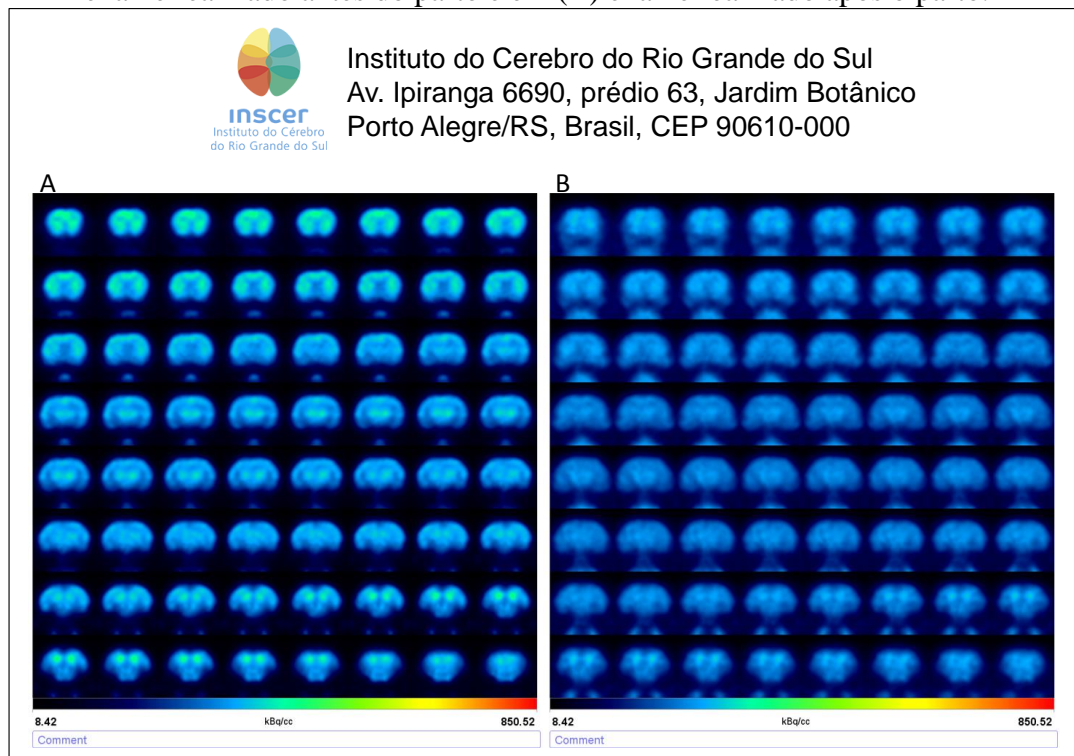


Figura 23 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-5) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

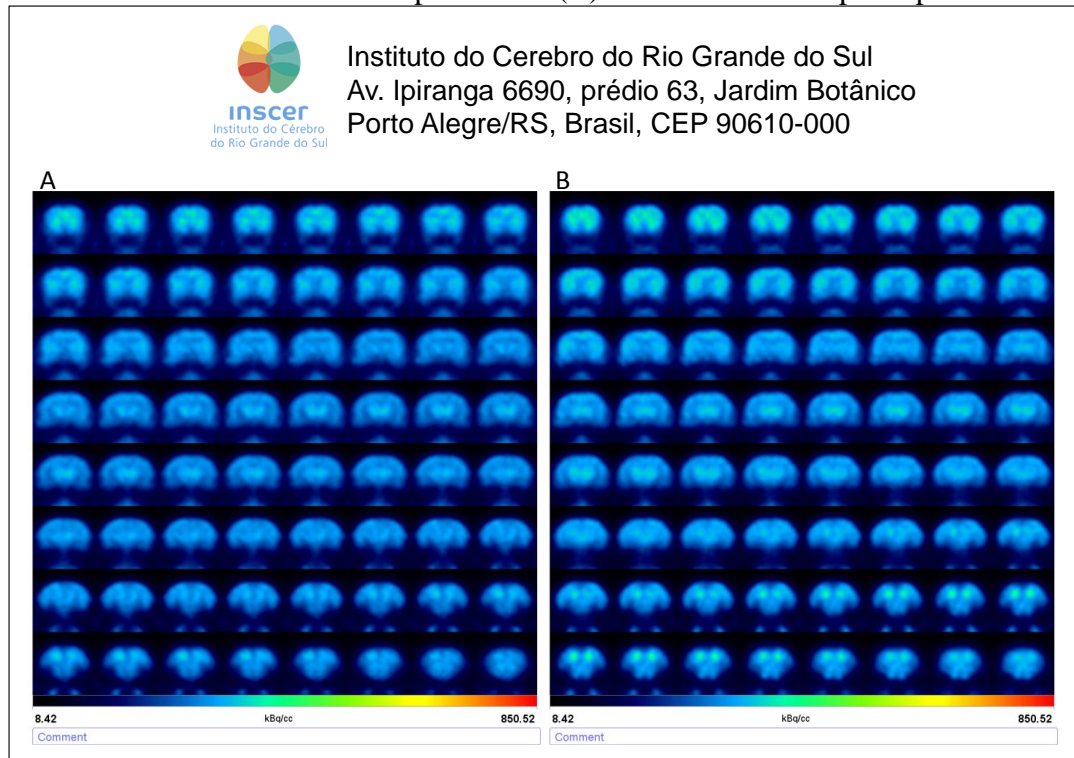


Figura 24 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-6) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

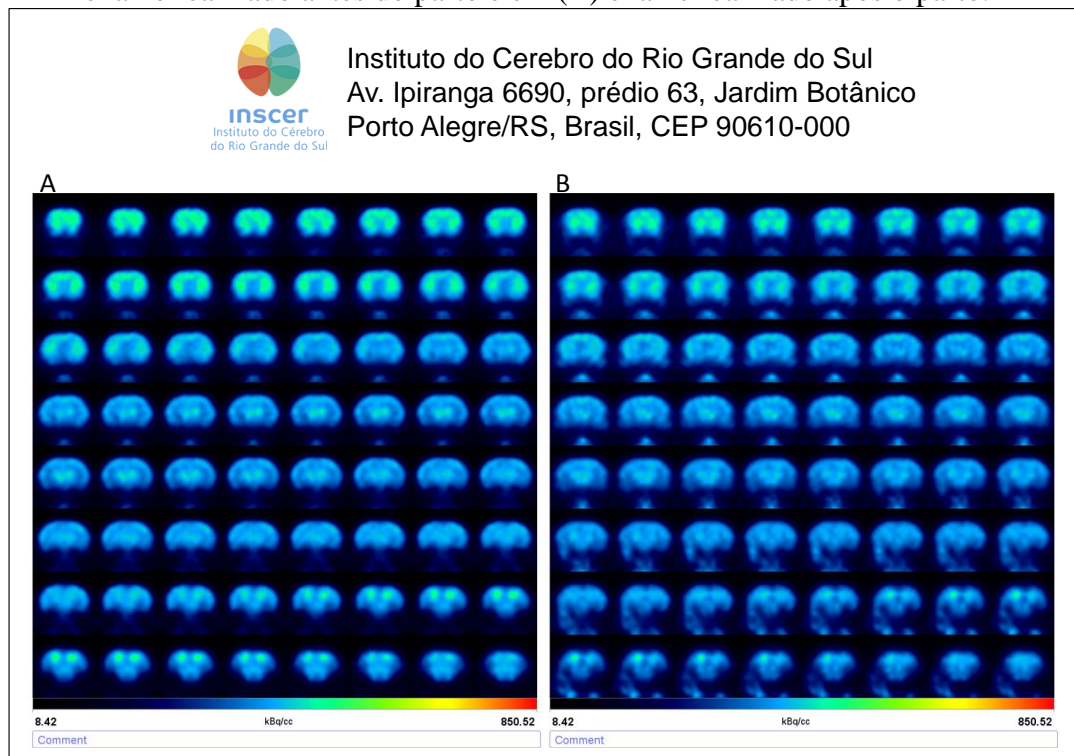


Figura 25 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-7) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

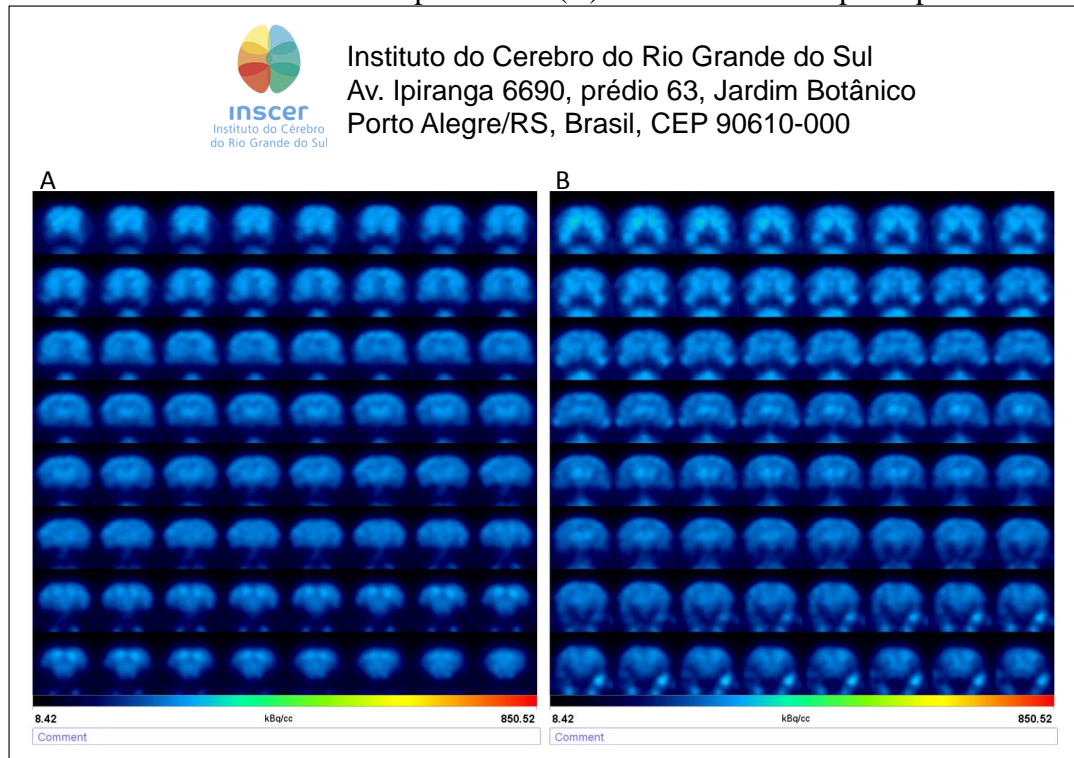


Figura 26 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-8) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

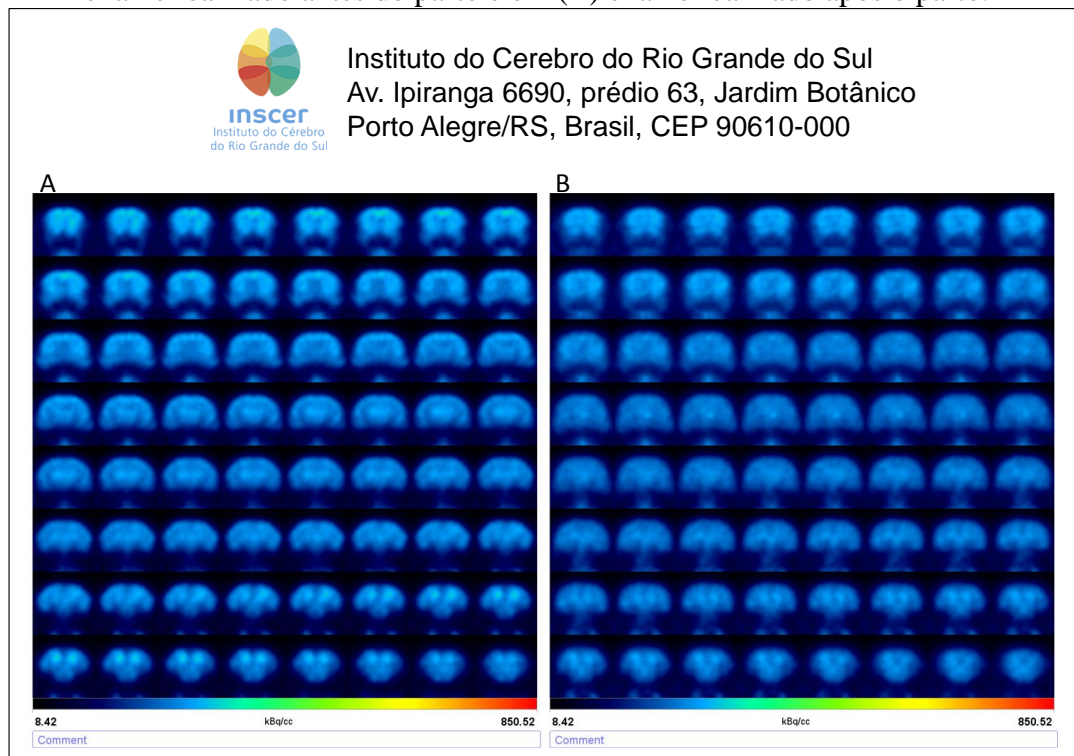


Figura 27 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-9) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

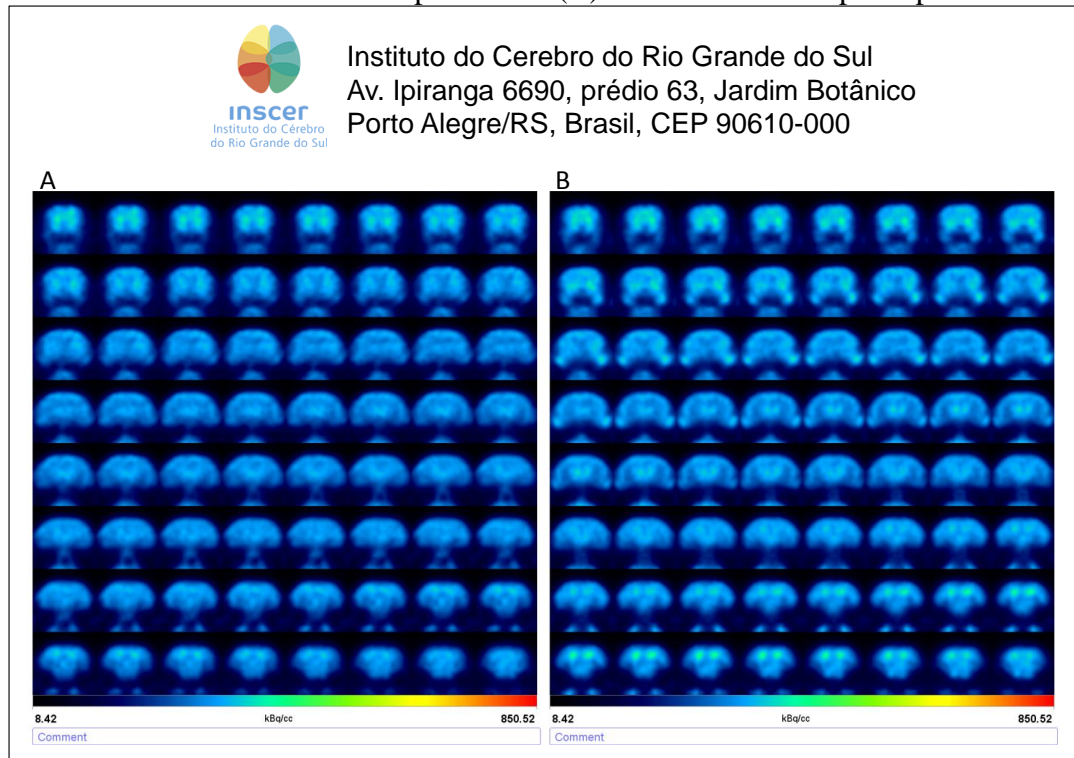


Figura 28 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (RUPP-10) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

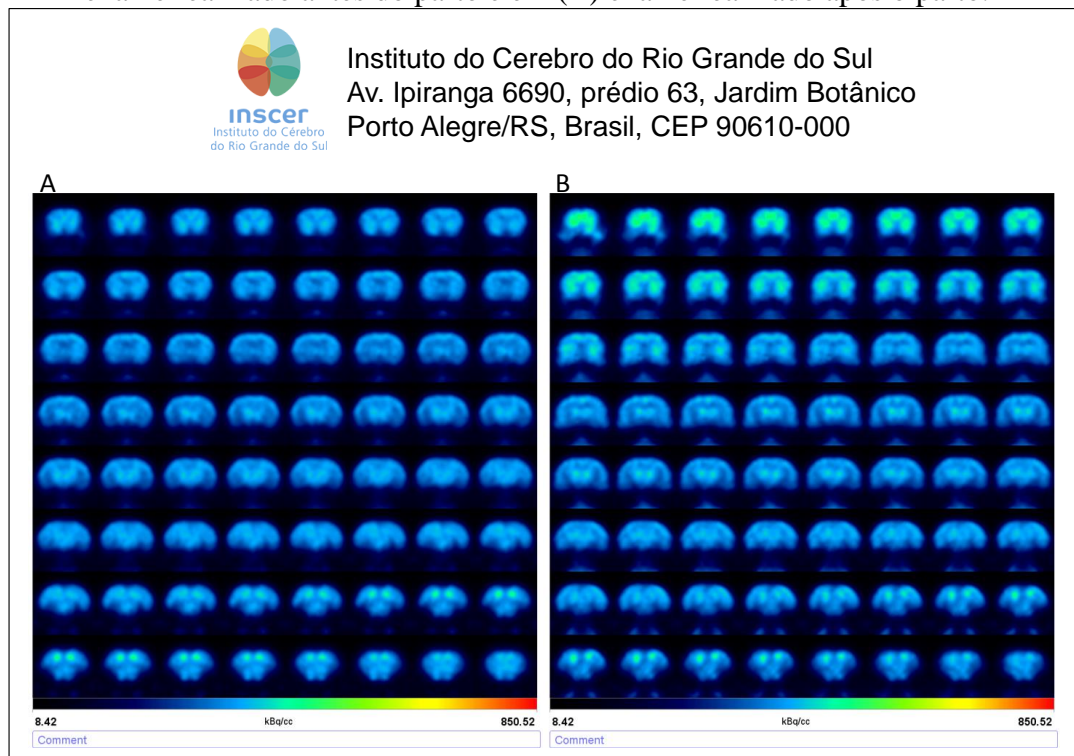


Figura 29 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-1) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

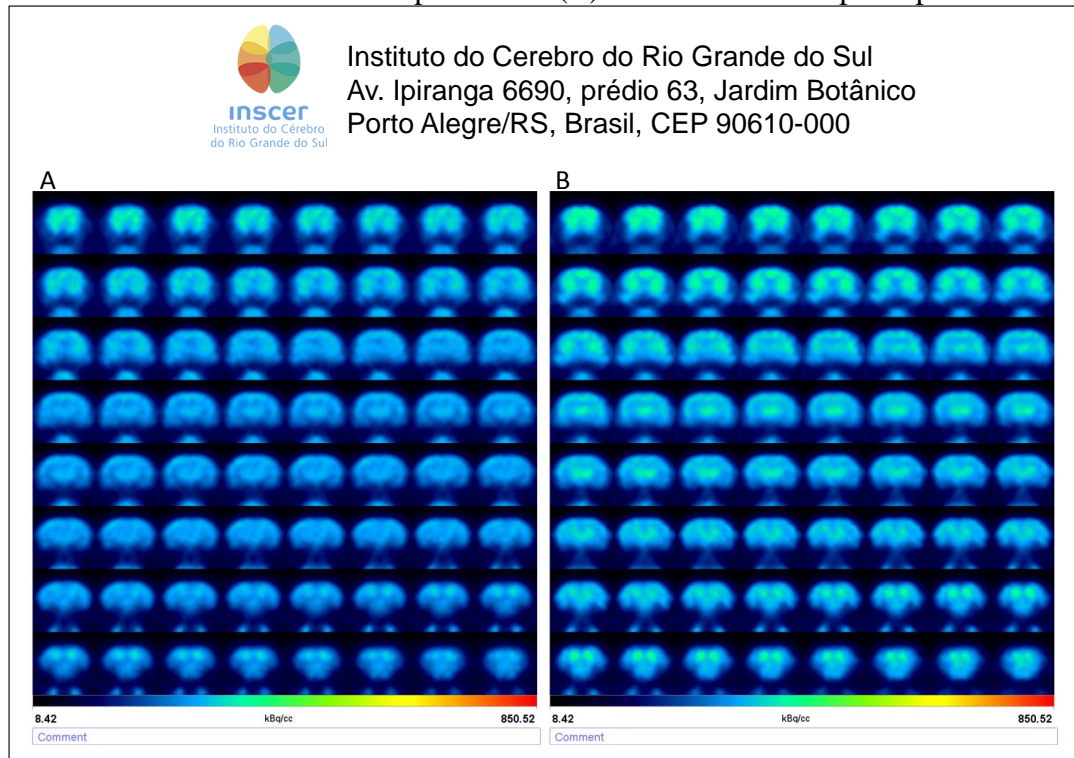


Figura 30 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-2) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

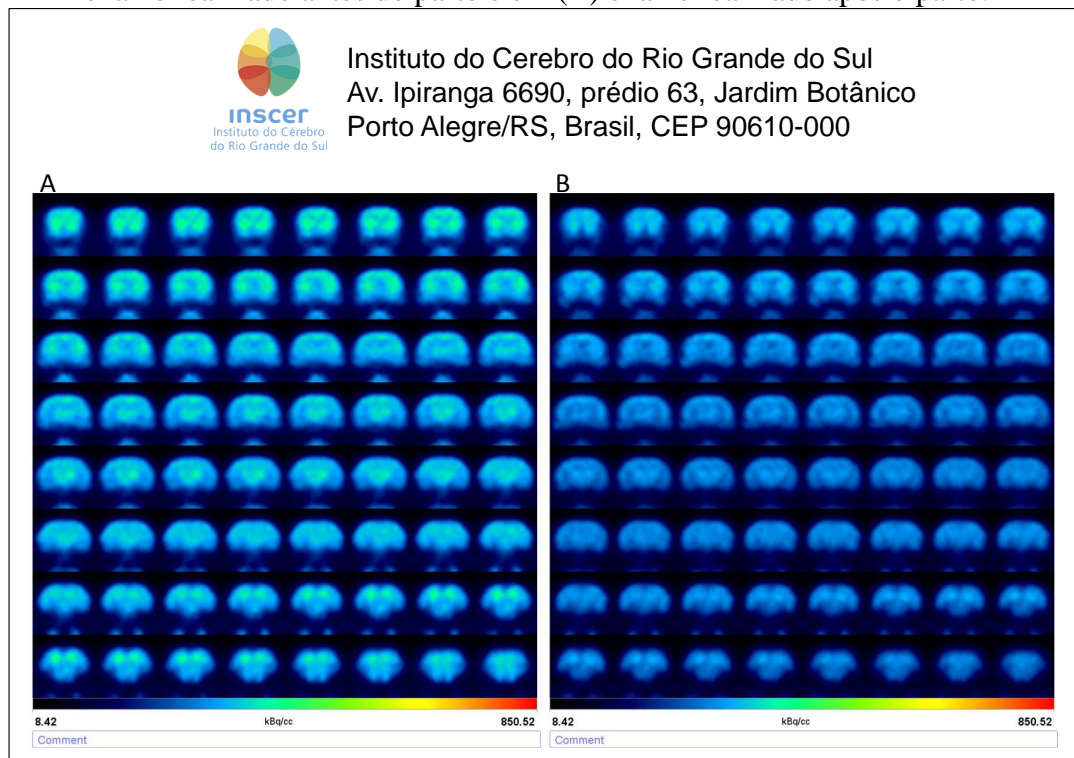


Figura 31 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-3) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

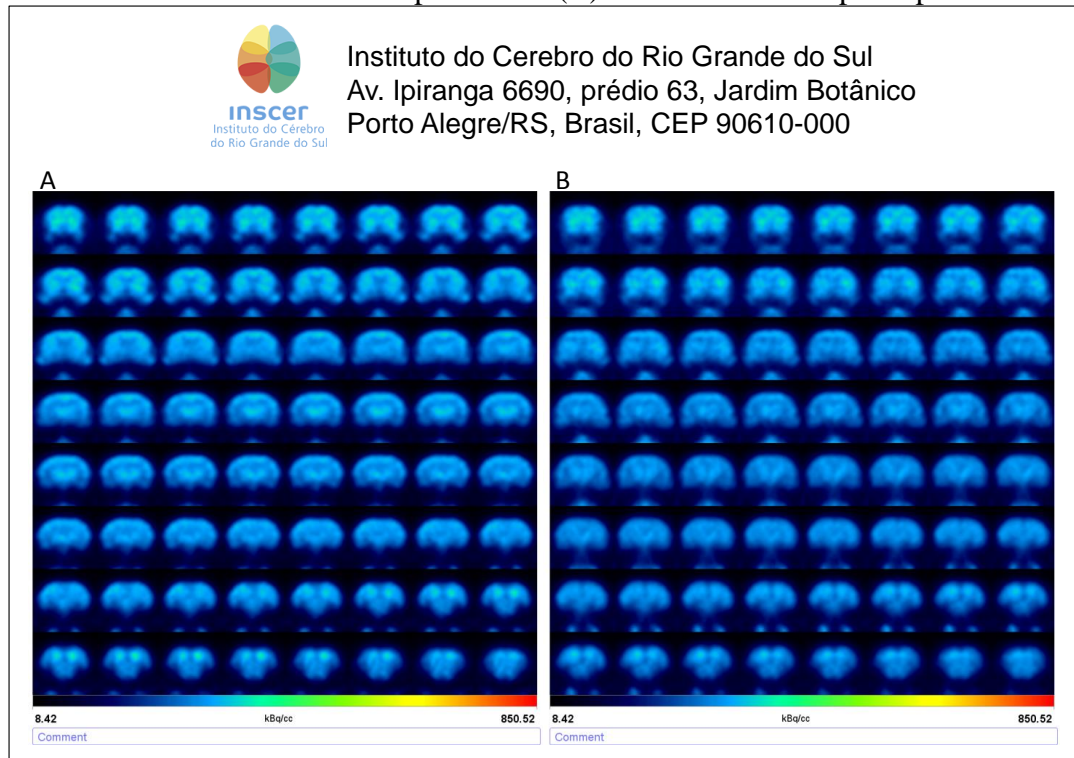


Figura 32 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-4) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

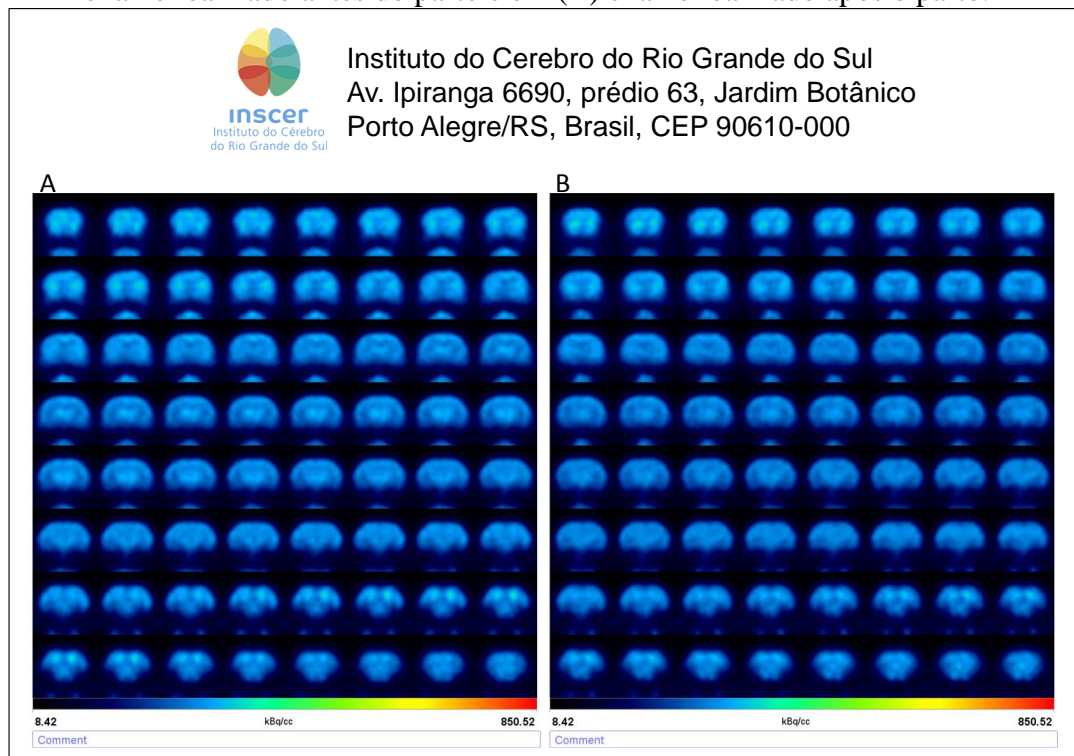


Figura 33 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-5) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.

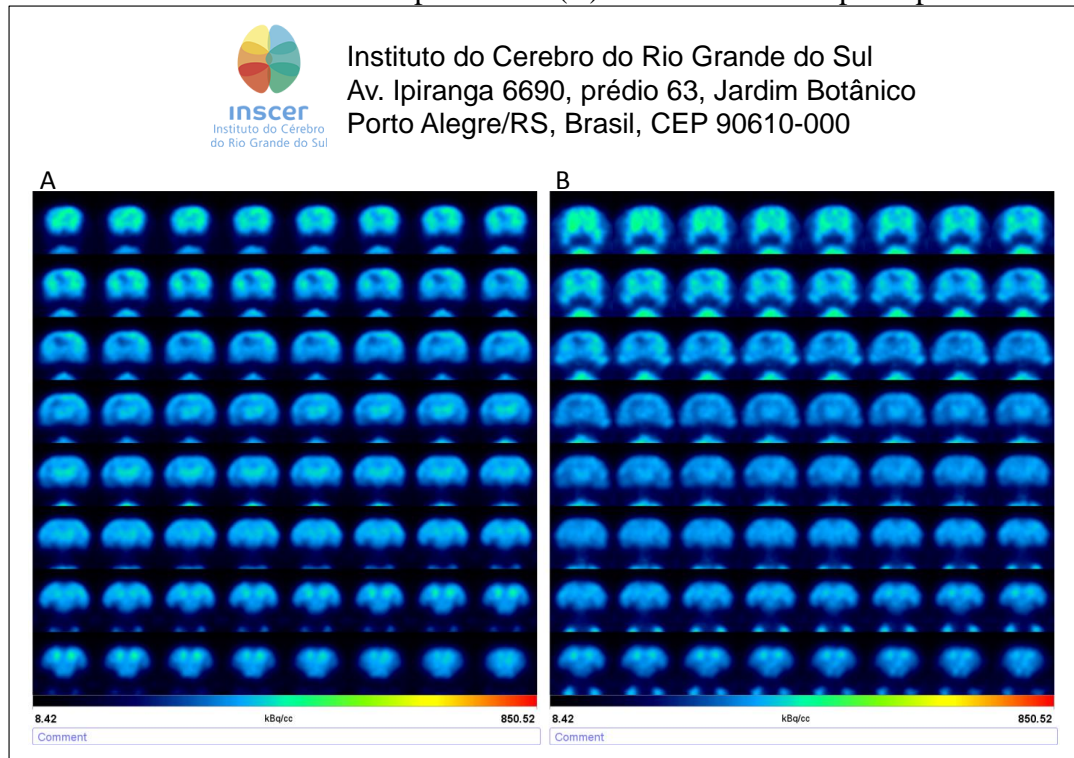
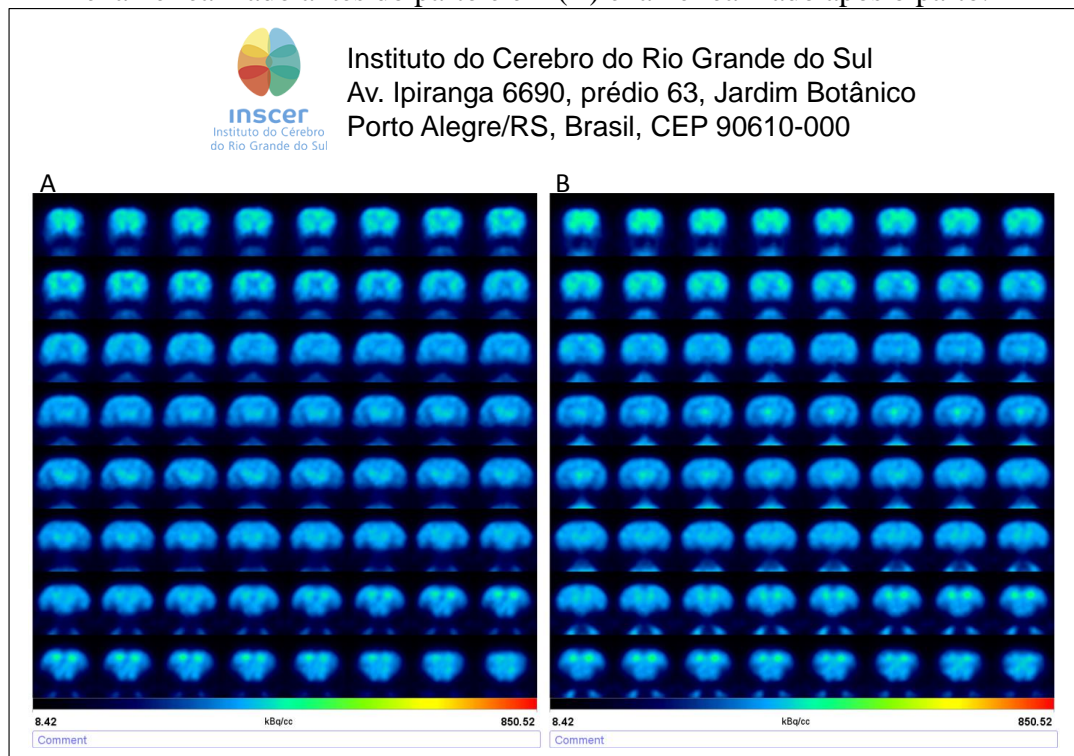


Figura 34 - Exames de MicroPET-CT realizados antes e após o parto (Controle-6) – Em (A) exame realizado antes do parto e em (B) exame realizado após o parto.



5.2.1 Avaliação do metabolismo cerebral através de ^{18}F -FDG excluindo os animais que não apresentaram alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica

Avaliando-se o resultado dos exames de microPET-CT com ^{18}F -FDG oito animais que foram submetidos ao procedimento da RUPP (excluindo as ratas que foram submetidas à RUPP e não apresentaram alterações da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans: RUPP-6 e RUPP-10) em relação aos seis animais controles encontramos um resultado similar ao descrito na avaliação global dos resultados.

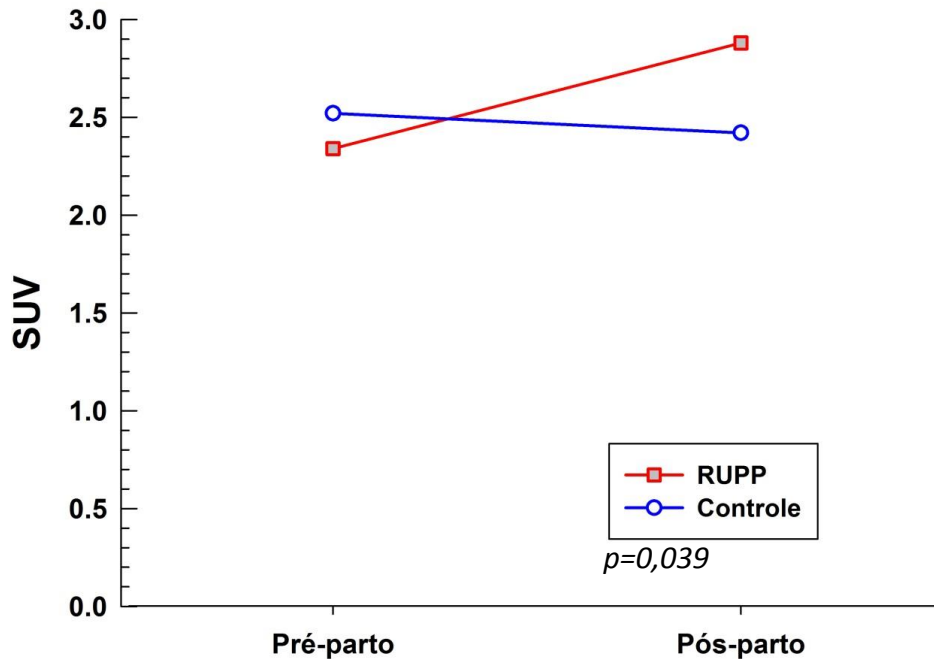
Essa sub-análise foi realizada para uma avaliação exclusiva dos animais do grupo RUPP que apresentaram impregnação pelo azul de Evans uma vez que duas ratas não tiveram seus cérebros corados. Essa ausência de coloração ao azul de Evans pode ter ocorrido por alguma falha no procedimento cirúrgico da RUPP ou por esses animais constituírem um grupo a parte, talvez devido ao corante não ter atingido o local por possível dificuldade técnica perfusional face ao pequeno diâmetro dos vasos encefálicos, ou por a microcirculação ter apresentado trombose arteriolar mais precoce.

Existe uma diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT entre os animais do grupo RUPP em relação aos animais do grupo controle antes e após o parto. Avaliando essa imagem podemos descrever que ocorre uma forte tendência de hipometabolismo nos animais do grupo RUPP quando comparados aos animais do grupo controle. Após o parto, existe inversão dessa tendência, ocorrendo aumento do metabolismo cerebral no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle. A exclusão dos animais que foram submetidos à RUPP e não apresentaram alterações da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans aumentou a força dessa tendência, adquirindo significância estatística em algumas regiões encefálicas (como córtex frontal, córtex parietal, córtex cingulado).

Essa diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT entre os animais do grupo RUPP antes e após o parto apresenta significância estatística; e entre os animais do grupo controle antes e após o parto não possui significância estatística.

Na figura 35 encontramos uma maior variação no metabolismo cerebral de glicose entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle (excluindo os animais que não apresentaram alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica). ($p=0,039$)

Figura 35 - Gráfico evidenciando uma maior variação no metabolismo cerebral de glicose entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle; excluindo os animais que não apresentaram alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica (média Total group em SUV: Grupo RUPP pré-parto: 2,34, Grupo RUPP pós-parto: 2,87, Grupo Controle pré-parto: 2,51 e Grupo Controle pós-parto: 2,41; $p=0,039$).



5.2.2 Avaliação do metabolismo cerebral com ^{18}F -FDG excluindo os animais que apresentaram ninhada com menor número de filhotes

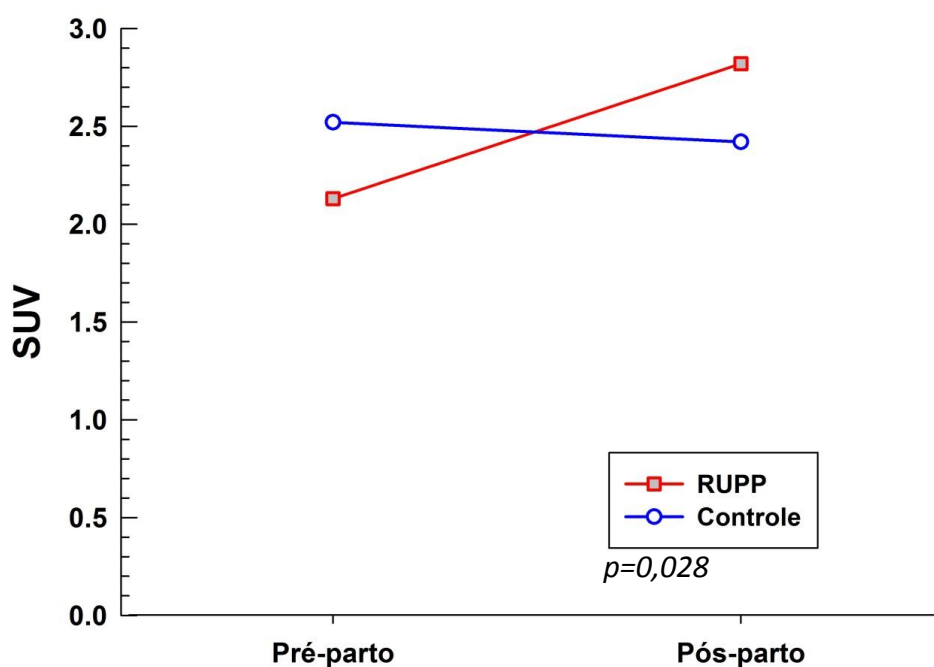
Avaliando-se o resultado dos exames de microPET-CT com ^{18}F -FDG de oito animais que foram submetidos ao procedimento da RUPP (excluindo duas ratas que apresentaram ninhada inferior a seis animais: RUPP-1 e RUPP-2) em relação aos seis animais controles encontramos um resultado similar ao descrito na avaliação do global dos resultados. A exclusão de animais com menor número de filhotes leva em conta o fato de nesses casos (em função da reabsorção dos demais fetos) não ocorrerem, de forma tão intensa, as alterações tradicionalmente descritas nesse modelo experimental (elevação dos níveis tensionais).

A decisão de realizar essa sub-análise parte do princípio proposto nos artigos que descreveram a RUPP. As ratas que apresentavam ninhada com número inferior a seis animais eram excluídas das análises estatísticas em função da chance de ter ocorrido reabsorção dos fetos, o que não levaria a insuficiência vascular útero-placentária, causando menor alteração de níveis tensionais.^{96,97}

A diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT entre os animais do grupo RUPP em relação aos animais do grupo controle antes e após o parto mantém o padrão de hipometabolismo no grupo RUPP pré-parto e hipermetabolismo no grupo RUPP pós-parto. Nessa sub-análise, ocorre forte tendência de hipometabolismo nos animais do grupo RUPP quando comparados aos animais do grupo controle (apresentando significância estatística no córtex frontal e córtex cingulado). Após o parto, existe inversão dessa tendência, ocorrendo aumento do metabolismo cerebral no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle. A exclusão dos animais que foram submetidos à RUPP e tiveram uma ninhada com menos de seis filhotes aumentou a força dessa tendência, adquirindo significância estatística em algumas regiões cerebrais.

Essa diferença de metabolismo cerebral de glicose mensurado por ^{18}F -FDG em aparelho de microPET-CT entre os animais do grupo RUPP antes e após o parto em comparação com os animais do grupo controle antes e após o parto é apresentada na figura 36, onde mostramos que existe maior variação no metabolismo cerebral de glicose no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle. ($p=0,028$)

Figura 36 - Gráfico evidenciando uma maior variação no metabolismo cerebral de glicose entre os exames realizados antes e após o parto no grupo RUPP quando comparado ao grupo controle; excluindo os animais que apresentaram ninhada com menor número de filhotes (média Total group em SUV: Grupo RUPP pré-parto: 2,13, Grupo RUPP pós-parto: 2,82, Grupo Controle pré-parto: 2,51 e Grupo Controle pós-parto: 2,41; $p:0,028$).



6 DISCUSSÃO

A Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior é uma entidade que vem sendo descrita nos últimos vinte anos e que persiste com uma fisiopatologia incerta. Na tentativa de melhor estudar essa síndrome desenvolvemos um modelo que procura entender melhor os mecanismos desse distúrbio. A escolha por um modelo experimental que envolve uma doença relacionada à gestação mostra-se uma opção interessante para este trabalho, em função do alto número de gestantes em nossa série.³ É possível que alguns mecanismos que descrevemos nesse trabalho tenham apenas justificativas para melhor explicar a fisiopatologia do PRES na área da obstetrícia; não podendo ser reproduzidos em outros cenários como doenças auto-imunes e uso de drogas que alterem permeabilidade da barreira hematoencefálica.

A pré-eclampsia e a eclampsia são situações clínicas em que ocorrem modificações agudas da pressão arterial em pacientes, em geral, previamente não hipertensas (o que facilitaria atingir o ponto de perda de autorregulação cerebral) e alterações agudas de função renal em um ambiente de imunossupressão inerente a gestação. Poderiam todos esses fatores, isoladamente ou em conjunto, serem considerados como facilitadores para o PRES nessas situações clínicas. Em estudo prévio do nosso grupo, evidenciamos que gestantes apresentam PRES com níveis tensionais inferiores a pacientes que apresentam a síndrome por outras causas.³

Um dos modelos de estudo da hipertensão gestacional mais interessante e com grande número de pesquisas realizadas sobre ela é a RUPP, na qual simula-se uma hipoperfusão útero-placentária cirurgicamente gerando modificações em níveis tensionais e nos marcadores imunológicos entre outras alterações.⁹⁶⁻⁹⁹

Em um trabalho previamente publicado, nosso grupo demonstrou a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica ao pigmento de azul de Evans quando realizada infusão do mesmo no 21º dia de gestação de ratas Wistar prenhas submetidas à RUPP (último dia da gestação normal de ratas Wistar).⁹⁵ Tal alteração também é descrita em outro artigo de Warrington e colaboradores, publicado em 2014. Nesse artigo, os autores descrevem uma maior intensidade da pigmentação por azul de Evans nas regiões anteriores do encéfalo dos animais estudados.¹⁰²

Agora nesse novo experimento, a infusão de azul de Evans foi realizada entre o 7º e o 10º dia após o término da gestação e o pigmento persistia corando os encéfalos dos animais submetidos à RUPP. Tendo por base esse resultado, o uso de azul de Evans não parece ser um bom marcador de seguimento para avaliação da reversibilidade da alteração da

permeabilidade da barreira hematoencefálica nesse modelo. Além disso, o fato da necessidade de realizar o estudo anatomo-patológico dos encéfalos torna inviável ser essa uma avaliação que permitirá avaliar a evolução do quadro.

No entanto, os achados descritos nos exames de microPET-CT parecem descrever uma reversibilidade de uma disfunção metabólica cerebral possivelmente causada pelo edema gerado pelo modelo de RUPP. O hipometabolismo inicialmente descrito nos exames realizados antes do parto modifica seu padrão para um posterior hipermetabolismo cerebral no período de puerpério. Essa reversibilidade das alterações metabólicas encefálicas é extremamente interessante, pois mostra o início da reversibilidade do fenômeno ou uma capacidade de adaptação do funcionamento cerebral (quanto ao consumo de glicose) mesmo mediante a uma possível lesão.

Uma teoria que podemos levantar é que a redução da captação de glicose ocorre em função de um dano celular, o qual não é severo o suficiente para causar morte neuronal.¹¹⁷ Essa disfunção inicial pode levar a modificações neuronais com conseqüentes alterações potencialmente reversíveis. A modificação metabólica no tecido neuronal pode, em função da redução da via glicolítica aeróbica, gerar alterações metabólicas suficientes para alterarem a perfusão cerebral; levando, em um segundo momento, a uma hipercorreção da alteração metabólica, causando o hipermetabolismo demonstrado no microPET-CT pós-parto. Esse padrão de modificação de perfusão já foi descrito em doenças cerebrovasculares agudas, como em acidentes vasculares cerebrais. Tanaka e colaboradores, em um estudo com gatos submetidos à oclusão de artéria cerebral média, evidenciaram modificações de perfusão cerebral. As modificações do consumo de glicose no local de isquemia poderiam manter uma correlação com a perfusão sanguínea em áreas fora da zona central de isquemia sem gerar alterações histológicas.¹¹⁸

Outra possibilidade, é que podemos estar diante do início da reversibilidade de todo quadro, visto inicialmente através de uma correção do metabolismo de glicose cerebral. Talvez, nesse primeiro momento estejamos apenas presenciando a recuperação do encéfalo quanto ao metabolismo de glicose; e em outro momento a recuperação estrutural ocorra levando a uma melhora da integridade da permeabilidade da barreira hematoencefálica.¹¹⁹

A disfunção da barreira hematoencefálica e a formação de edema cerebral podem ter mais de uma causa. A quebra dessa barreira pode estar relacionada com disfunção de proteínas transmembrana, alterações extremas de gradientes de concentração iônica e elevações bruscas de níveis tensionais (ocasionando uma alteração de posicionamento de estruturas da membrana das células que compõe essa barreira).¹²⁰

Neste trabalho, é interessante descrever que estamos falando de dois processos diferentes: integridade da barreira hematoencefálica (que apresenta, nesse modelo, uma perda de sua capacidade de barreira ao pigmento azul de Evans mesmo tardiamente, após uma semana do parto) e metabolismo cerebral de glicose mensurado por microPET com uso de ^{18}F -FDG (o qual evidenciou modificações, que mostram um padrão de hipometabolismo antes do parto e hipermetabolismo após o parto). É possível que essas duas modificações tenham uma associação sendo a disfunção na permeabilidade da barreira hematoencefálica o mecanismo inicial que levará a uma alteração metabólica posterior.

No momento, com o atual conhecimento disponível sobre este modelo experimental, não podemos definir se os dois processos estudados nesse trabalho (permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans e metabolismo cerebral de glicose mensurado através de microPET com uso de ^{18}F -FDG) ocorrem separadamente com desencadeadores independentes ou se ocorrem como um fenômeno de causa e consequência. Nessa última situação, a teoria que podemos propor seria que após a perda da autorregulação cerebral ocorreria aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, a qual irá desencadear um processo de edema cerebral vasogênico.¹²¹⁻¹²² Devido a esse edema, haveria uma disfunção celular que leva a um hipometabolismo cerebral. Este processo, no modelo RUPP deve ter como seu gatilho inicial uma súbita elevação de pressão arterial. No entanto, novos estudos serão necessários para confirmar que isso esteja ocorrendo no modelo descrito.

Uma interessante descrição foi feita por Zunker e colaboradores em dois casos de mulheres com eclampsia que apresentaram manifestações neurológicas reversíveis e foram avaliadas por múltiplas modalidades de exames de neuroimagem (como doppler transcraniano, ressonância magnética, angiorressonância magnética e PET-CT). Os autores descrevem um comportamento inicial do metabolismo de glicose com uma atenuação nas regiões posteriores e normalização posterior ocorrendo em três semanas. Por outro lado, algumas áreas que se apresentavam hiperintensas nas imagens ponderadas em T2 apresentavam um aumento do metabolismo de glicose. O exames de doppler transcraniano e angiorressonância magnética sugerem a presença de sinais de vasoespasmos no período inicial.¹²³ Essa manifestação metabólica nas regiões posteriores é bastante semelhante a que descrevemos em nosso modelo experimental.

Em um interessante estudo com mulheres que desenvolveram pré-eclampsia grave, Choi e colaboradores foram os primeiros autores a estudarem essas pacientes com PET-CT utilizando ^{18}F -FDG em relação a controles que eram gestantes sem alterações de níveis de pressão arterial. Nesse estudo, os autores também avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral e a

pressão de perfusão cerebral com uso de doppler transcraniano. É interessante descrever que nesse trabalho, Choi et al descrevem que ocorre pouca variação nos estudos de metabolismo cerebral no grupo controle no pós-parto, assim como no nosso modelo experimental. Os autores sugerem que essa pouca variação do metabolismo de glicose cerebral pode estar relacionada com vários fatores, como a homogeneidade de sua amostra do grupo controle (mulheres multíparas, sem alterações prévias de pressão arterial e com idade mais elevada em relação ao grupo de pacientes com pré-eclampsia grave).¹²⁴

Choi et al compararam o metabolismo de glicose cerebral entre esses dois grupos realizando o exame de PET-CT seis horas após o parto e não encontrou diferenças possivelmente por o distúrbio inicial que geraria as alterações já estava resolvido com o final da gestação. A avaliação com doppler transcraniano não evidenciou diferenças significativas entre exames realizados antes e após o parto no grupo controle, mas no grupo de pacientes com pré-eclampsia ocorreu uma elevação na pressão de perfusão cerebral nas artérias cerebrais médias e posteriores antes do parto. Outro achado interessante do estudo observa-se na homogeneidade nos valores de Índice de Fluxo Cerebral entre casos e controles, apesar da alteração de Pressão de Perfusão Cerebral em alguns territórios vasculares, o que denota mecanismo de autorregulação cerebral aparentemente eficaz. É descrito também o aumento significativo no fluxo sanguíneo cerebral em algumas áreas no grupo pré-eclâmpsia após o parto em comparação com ele mesmo e com o grupo controle, possivelmente refletindo uma supressão dos mecanismos autorregulatórios, com aumento de fluxo sanguíneo cerebral. Entre as limitações do estudo temos a ausência de avaliação comparativa antes e depois do parto do metabolismo cerebral nos dois grupos, ignorando a possível disfunção metabólica na fase mais sintomática do distúrbio, antes da resolução da gestação. Essas limitações obviamente refletem a impossibilidade ética de submeter gestantes humanas a exames com potencial toxicidade fetal e da não instituição de terapia farmacológica adequada em pacientes pré-eclâmplicas. Portanto, essas limitações reforçam a necessidade de estudos pré-clínicos em modelos experimentais que explorem todos esses cenários.¹²⁴

Um tópico interessante de discutir no modelo que propusemos para o estudo do PRES, que como já mencionamos é uma situação clínica que acomete predominantemente substância branca encefálica, é sua investigação através de um método que avalia principalmente a atividade metabólica cortical. No entanto, existem na literatura alguns artigos que mostram que lesões na substância branca podem modificar a atividade metabólica cortical.¹²⁵

Pourdehnad e colaboradores referem que os estudos com ^{18}F -FDG em PET-CT no edema cerebral, por exemplo no caso de tumores, demonstra extensivo hipometabolismo do córtex cerebral. A hipótese de que a quebra da barreira hematoencefálica como consequência ao edema (independente dos fatores causadores como os tumores e o tratamento com radioterapia) seja a causa predominante. Nesse trabalho os autores demonstram que o edema atua contribuindo significativamente para o hipometabolismo cortical e subcortical e que há uma importante correlação entre a extensão do edema e a severidade do hipometabolismo. Isso indica que o edema da substância branca definido nos estudos de TC e RMN é a causa do hipometabolismo nas imagens do PET-CT.¹²⁵⁻¹²⁸

Esse efeito pode ser secundário ao edema causando efeito de massa e toxicidade direta nos axônios, possível lesão vascular particularmente em áreas com perda de colaterais (efeito de radioterapia) ou desaferentação.¹²⁵⁻¹²⁸

Uma situação em que ocorre hipometabolismo cerebral em áreas de edema ocorre quando este é peri-lesional (causado por tumores e hematomas). Essas alterações metabólicas têm características de reversibilidade quando da resolução da lesão envolvida em sua gênese.¹²⁹ Lin e colegas descrevem, ao analisar as áreas peri-lesionais em um modelo de hemorragia intracraniana em gatos, que os animais apresentam em exames de PET-CT utilizando FDG uma alteração de diminuição no metabolismo de glicose inicial com seu menor índice ocorrendo 12 horas após a hemorragia e recuperação posterior do metabolismo cerebral.¹³⁰

Portanto, podemos sugerir que as alterações de hipometabolismo em algumas regiões cerebrais descritas das ratas Wistar que foram submetidas ao procedimento de redução da pressão de perfusão uterina inicialmente (no período antes do parto) e que apresentaram modificação após o parto devem estar relacionadas ao edema cerebral gerado pelo modelo. Além disso, existem descrições na literatura que mostram que o edema cerebral peri-lesional (causado por tumores ou por lesões hemorrágicas) tem uma característica de hipometabolismo quando avaliada por PET-CT.¹²⁹⁻¹³¹

Em um raciocínio linear, poderíamos propor que uma quebra na permeabilidade da barreira hematoencefálica poderia levar a um grau edema vasogênico que causaria disfunção no funcionamento celular ocasionando redução do metabolismo celular com baixa no consumo de glicose e que a recuperação do metabolismo ocorreria apenas após a restauração da integridade da barreira hematoencefálica. No entanto, os resultados desse trabalho mostram uma normalização do metabolismo de glicose mensurado através de micro-PET (inclusive com valores maiores que os animais controle no período pós-parto) e a persistência da

alteração na barreira hematoencefálica. Tendo por base essa informação, também podemos propor que esses dois processos (alterações de permeabilidade da barreira hematoencefálica e metabolismo cerebral de glicose) ocorrem de forma diferente ou tem recuperações de forma independente.

Outro dado que chama atenção é o fato que esse aumento de metabolismo cerebral, o qual ocorre após o parto, não foi observado nas duas ratas que não apresentaram impregnação ao pigmento de azul de Evans e nos animais que tiveram menor número de filhotes. Novos estudos serão necessários para avaliarmos se esse comportamento se mantém.

O uso do PET-CT com ^{18}F -FDG já é uma técnica bastante utilizada na oncologia em investigações de seguimento após o tratamento da neoplasia e vem se tornando cada vez mais utilizada na neurologia na pesquisa de doenças neurodegenerativas. Na doença de Alzheimer, o uso dessa técnica possibilita o diagnóstico na fase pré-clínica da doença.^{105,132} No PRES ou em situações clínicas que envolvam alteração de barreira hematoencefálica poucos estudos clínicos são encontrados.¹²³

No nosso estudo, as regiões que apresentaram maiores diferenças no metabolismo de glicose foram corticais (córtex orbitofrontal direita e esquerda); além dos bulbos olfativos, ponte e hipófise. É importante ressaltar que a maioria dos pontos de estudo estão localizados em regiões corticais. O acometimento da ponte nesse estudo deve ser melhor avaliado pois essa poderia estar relacionada com alguns mecanismos de controle autonômico. Na ponte, na área postrema, a barreira hematoencefálica apresenta-se mais permeável podendo ser um mecanismo de maior facilidade para o acometimento dessa região.¹³³⁻¹³⁴ Alguns autores que descrevem séries de casos de PRES consideram a náusea como um sintoma importante dessa síndrome por acometimento da ponte.^{31,69}

6.1 O PAPEL DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA NA FORMAÇÃO DO EDEMA CEREBRAL E NAS MODIFICAÇÕES DO METABOLISMO DE GLICOSE CEREBRAL

Uma prioridade do nosso estudo é avaliar o papel da barreira hematoencefálica na disfunção cerebral seja como causa direta do edema cerebral ou como causa indireta da modificação do metabolismo cerebral.¹²⁵ Poucos estudos com PET-CT exploram mais profundamente a relação da barreira hematoencefálica com metabolismo cerebral.¹³⁶

Uma grande parcela de artigos científicos com PET-CT que aborda barreira hematoencefálica tem por objetivo o teste de drogas com intuito de avaliar sua potencial

entrada no sistema nervoso central. No entanto, poucos são os fármacos que apresentam um potencial “neuroterapêutico” em função do papel neuro-protetor que essa barreira possui. A disfunção da barreira hematoencefálica pode explicar fisiopatologia de diversos distúrbios neurológicos, como esclerose múltipla, neoplasias, neuro-infecções, vasculites e outros distúrbios cérebro-vasculares.¹³⁷

A barreira hematoencefálica é composta por células endoteliais que através da chamada unidade neuro-vascular permite o acesso restrito de substâncias que se encontram no plasma ao parênquima do sistema nervoso central. As doenças acima citadas são capazes de provocar alterações definitivas na permeabilidade da barreira hematoencefálica, as quais podem ser revertidas pelo uso de medicações (como o uso de corticosteroides em doenças desmielinizantes). A importância de astrócitos na modificação da permeabilidade da barreira hematoencefálica é bastante estudada, mas ainda não se conhece todo mecanismo que envolve esse controle.¹³⁸⁻¹⁴¹

A barreira hematoencefálica é a estrutura responsável pela regulação do influxo e do efluxo de substâncias para o sistema nervoso central, tendo sua morfologia composta pela interação entre três principais componentes: as células endoteliais, os astrócitos e os pericitos. O surgimento de um conceito mais amplo, acrescentando as células sanguíneas, a micróglia e os neurônios (fundamentais para a modulação das funções da barreira sangue-cérebro) àqueles elementos anteriormente citados, deu origem a um grande sistema regulador conhecido como unidade neurovascular.¹³⁹⁻¹⁴¹

A unidade neurovascular não é apenas uma barreira, mas um sistema altamente ativo e integrado com outros, tendo a capacidade de conferir forma à vasculatura cerebral e a manutenção do estado impermeável (a barreira física propriamente dita). Para que isso ocorra é necessário um adequado funcionamento de diversas proteínas de membrana e citoplasmáticas. Destacamos aqui duas estruturas: as *tight junctions* (*zonula occludens*), compostas pelas ocludinas, pelas claudinas e pelas JAMs (*junctional adhesion molecules*), além da interação dessas com proteínas citoplasmáticas integradas ao citoesqueleto, como as proteínas da *zonula occludens* 1(ZO1), ZO2 e as cingulinas; e as junções aderentes (*zonula adherens*), sistemas de adesão baseados na interação entre outras proteínas (moléculas de adesão celular, como caderinas e cateninas). Com essa estrutura, o sistema nervoso central torna-se praticamente inacessível a substâncias polares, a menos que estas sejam transportadas ativamente por rotas que regulam o microambiente da barreira.¹³⁹⁻¹⁴¹

Os astrócitos, através de prolongamentos citoplasmáticos, envolvem os vasos do parênquima encefálico. Esses prolongamentos possuem alta densidade de receptores

purinérgicos P2Y, canais de potássio e aquaporina-4, o que indica seu papel fundamental na sinalização gliovascular e na regulação da permeabilidade à água da barreira hematoencefálica. Os astrócitos também estão implicados na manutenção da integridade de toda a unidade neurovascular, através da secreção de substâncias antioxidantes.¹³⁹⁻¹⁴¹

O pericito é uma célula de origem mesenquimal com fenótipo fagocítico-contrátil que se interpõe entre as células endoteliais e os prolongamentos astrocíticos e é implicada em diversas funções associadas à autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, à angiogênese e à manutenção da integridade da parede vascular.¹³⁹⁻¹⁴¹

Os neurônios também participam de maneira indispensável na sinalização neurovascular através da secreção de neurotransmissores que modulam a liberação de substâncias vasoativas por processos astrocíticos.¹³⁹⁻¹⁴¹

Já a micróglia e outras células inflamatórias atuam na modulação deste sistema através da secreção de citocinas, da expressão de moléculas de adesão e da produção de substâncias vasoativas implicadas na fisiopatogenia de diversas doenças como a esclerose múltipla.¹³⁹⁻¹⁴⁰

É imprescindível reconhecer que as funções da barreira hematoencefálica vão muito além do que é sabido, pois se trata de um sistema altamente complexo e multirregulado que envolve as estruturas centrais da barreira (endotélio, astrócitos e periquitos) e também diversos outros elementos, como neurônios, células hematológicas e micróglia, formando, assim, uma unidade morfofuncional – a unidade neurovascular.¹³⁹⁻¹⁴¹

No entanto, no caso do PRES descrevemos uma situação bastante rara em que ocorre uma modificação da permeabilidade da barreira hematoencefálica por um período de tempo, seguido pela recuperação dessa alteração de permeabilidade com reversibilidade do quadro neurológico. A reversibilidade da alteração de permeabilidade da barreira hematoencefálica já foi descrita em estudos experimentais prévios de crises convulsivas.¹⁴² A reversibilidade do aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica é vista em poucas situações clínicas. Quando ocorrem lesões orgânicas, como em processos expansivos, infecciosos e vasculares, a permeabilidade da barreira hematoencefálica permanece persistentemente aumentada. Nesses casos, existe uma alteração do substrato anatômico da barreira hematoencefálica que inclui um sinergismo funcional entre vários elementos teciduais. É importante ressaltarmos que a variação da permeabilidade da barreira hematoencefálica pode ocorrer devido a mecanismos imunológicos assim como devido a elevações de níveis tensionais além do limite de autorregulação.

Assim, é fundamental discutir a possibilidade da quebra da barreira hematoencefálica ocorrer devido a alterações na autorregulação cerebral. O papel da pressão arterial pode ter

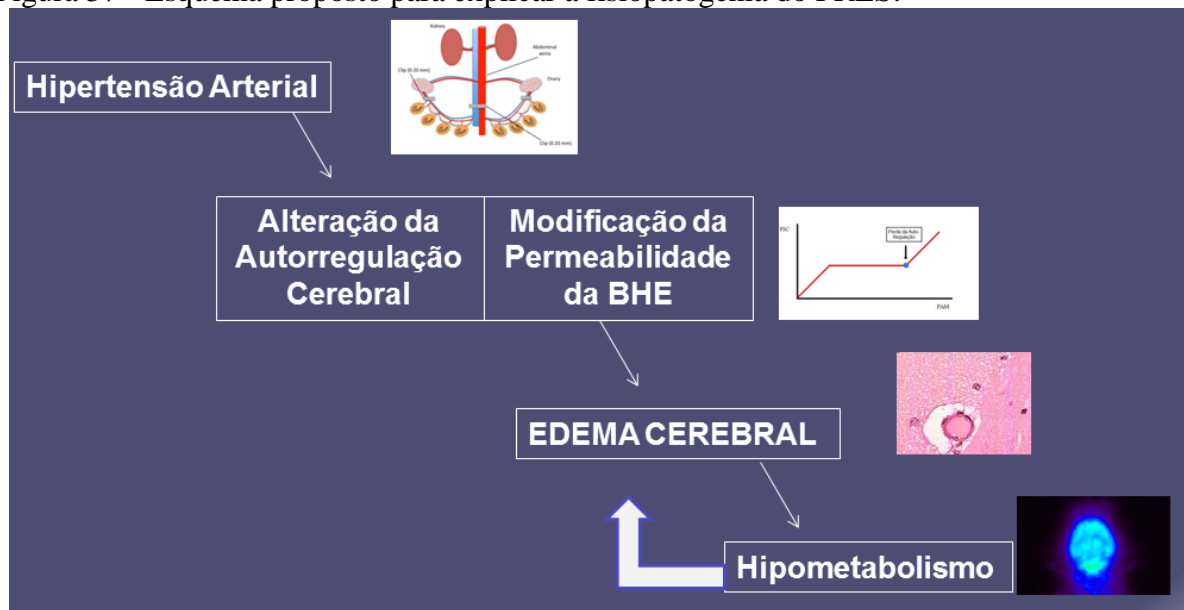
uma implicação bastante importante na gênese da alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica no PRES, uma vez que muitos dos relatos de caso descritos os níveis tensionais são bastante elevado.³

Em nosso estudo experimental anterior realizado com o modelo RUPP verificamos uma elevação considerável dos níveis de pressão arterial dos animais submetidos à RUPP quando comparados ao grupo controle. No entanto, os níveis de pressão arterial não foram o fator determinante exclusivo para a quebra da barreira hematoencefálica, pois os animais que apresentaram pigmentação pelo azul de Evans não necessariamente foram os animais com maiores níveis de pressão arterial.⁹⁵

Uma informação importante de discutir é que estamos propondo esse modelo experimental como um modelo para o estudo do PRES desencadeado por distúrbios gestacionais. Uma das explicações para o PRES ter uma maior predisposição para acometer a circulação posterior encefálica é a menor densidade de receptores autonômicos nas artérias que compõe esse sistema, o que pode levar uma maior dificuldade nos mecanismos de autorregulação da vasculatura encefálica.^{64,67} O maior acometimento da circulação posterior encefálica no PRES é bem estabelecido^{1,3}; no entanto, no modelo que propusemos as alterações encontradas ocorreram de maneira difusa em todo encéfalo das ratas.⁹⁵ Existem algumas diferenças na circulação encefálica de humanos e ratos que podem explicar essas diferenças.¹⁴³ A diferença na densidade de receptores autonômicos entre a circulação anterior e posterior também é descrita em ratos.¹⁴⁴ Entretanto, alterações anatômicas no polígono de Willis (com um grande número de potenciais variações em ratos) e uma menor espessura da camada média da parede vascular são descritas em ratos.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Outro fator a ser considerado é a possibilidade de o valor de pressão arterial atingida na realização desse modelo experimental ter sido elevada o suficiente para alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica tanto na circulação posterior como anterior.

A figura 37 resume a provável evolução fisiopatológica do PRES, que propusemos nesse trabalho. A hipertensão arterial determinaria perda da autorregulação cerebral e modificações da permeabilidade da barreira hematoencefálica com o consequente edema cerebral (avaliado em estudo anatomo-patológico) que desencadearia um hipometabolismo cerebral (avaliado pelo microPET-CT, no qual já detectamos a reversibilidade desse fenômeno após o parto).⁹⁵

Figura 37 - Esquema proposto para explicar a fisiopatogenia do PRES.



É possível que no PRES o mecanismo desencadeador não seja único; podendo também ser ele diferente conforme o cenário (devido as diferentes etiologias) em que ocorre essa síndrome. As alterações hemodinâmicas, a autorregulação cerebral, o edema vasogênico, o dano endotelial e neuronal estão implicados na gênese dessa síndrome, juntamente com alterações metabólicas. Sendo assim, a real fisiopatologia do PRES permanece enigmática e é um desafio para pesquisadores que trabalham com neurologia vascular.

7 CONCLUSÕES

1. No presente estudo, encontramos uma tendência de um padrão de menor metabolismo cerebral em ratas Wistar submetidas à RUPP quando comparado às ratas do grupo controle antes da realização do parto utilizando microPET-CT com ^{18}F -FDG para essa avaliação. Após o parto, ocorre uma inversão e o grupo de animais submetidos à RUPP passa a ser o de maior metabolismo em comparação aos animais do grupo controle utilizando a mesma técnica para aferição do metabolismo de glicose.

2. Ao compararmos os exames de microPET-CT realizados no grupo dos animais submetidos a RUPP antes e após o parto, verificamos a ocorrência de uma redução do metabolismo de glicose no encéfalo dos animais no exame pré-parto e um aumento do metabolismo de glicose no encéfalo dos animais no exame pós-parto dos animais que foram submetidos à RUPP, sendo que esses achados apresentam diferenças significativas.

Essas modificações não são vistas no grupo de animais controle, o qual mantém pouca variação entre os exames realizados antes e após o parto.

3. O azul de Evans impregna o tecido cerebral dos animais submetidos à RUPP mesmo após o período de sete dias da realização do parto. As alterações microscópicas (edema e alargamento dos espaços perivasculares) também persistem.

Nosso trabalho permitiu identificar algumas diferenças entre os dois grupos estudados, e o provável início da reversibilidade do fenômeno. A maior dificuldade no entendimento da síndrome como o PRES é o desconhecimento da fisiopatologia decorrente da ausência de modelos experimentais. Nossa pesquisa experimental propõe um modelo para o estudo do PRES relacionado a distúrbios hipertensivos gestacionais, que em nossa série clínica é o principal desencadeador dessa síndrome.

8 PERSPECTIVAS

Através de estudos experimentais como este (de fase pré-clínica), poderemos propor futuros protocolos a serem realizados em humanos com o foco na prevenção do PRES em populações de risco ou tratamento para abreviar período de sintomas.

Com os resultados deste trabalho, algumas possibilidades de futuras pesquisas surgem como o teste de medicações focando a reversão mais precoce das alterações evidenciadas nos exames do microPET-CT.

Além do ^{18}F -FDG, o uso de carbono-11 é um método que pode auxiliar na investigação de distúrbios que acometam a barreira hematoencefálica ou que permita melhor o entendimento das causas de lesões estruturais definitivas ao encéfalo.

O uso de outros radiotraçadores como o PK-11195, na busca de algum componente inflamatório nesse modelo é outra importante perspectiva que se abre na busca do melhor entendimento sobre mecanismos inflamatórios que podem estar implicados na gênese do PRES e de alterações de barreira hematoencefálica que apresentem mecanismos inflamatórios.

Paralelamente ao conhecimento da evolução das modificações encefálicas em ratas prenhas submetidas ao procedimento RUPP, a avaliação do peso, a realização de testes de desempenho motor e de memória nos filhotes das ratas submetidas à RUPP talvez permita detectar eventual dano no desenvolvimento dos filhotes em seu período intra-útero.

REFERÊNCIAS

1. Hinchey J, Caves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996 Feb 22;334(8):494-500.
2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(7):1199-206.
3. Marrone LC, Gadonski G, Diogo LP, Brunelli JP, Martins WA, Laguna GO, Bahlis LF, Filho JR, da Costa BE, Poli-de-Figueiredo CE, Marrone AC, da Costa JC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: differences between pregnant and non-pregnant patients. *Neurol Int*. 2014;6(1):5376.
4. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):155-64.
5. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol*. 2012 Jul;19(7):935-43.
6. Colosimo C Jr, Fileni A, Moschini M, Guerrini P. CT findings in eclampsia. *Neuroradiology* 1985;27(4):313-17.
7. Naheedy MH, Biller J, Schiffer M, Azar-Kia B, Gianopoulous J, Zarandy S. Toxemia of pregnancy: cerebral CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1985;9(3):497-501.
8. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: is there a difference between pregnant and non-pregnant patients? *Eur Neurol*. 2009;62(3):142-8.
9. Siebert E, Bohner G, Endres M, Liman TG. Clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: does age make a difference? A retrospective comparison between adult and pediatric patients. *PLoS One*. 2014 Dec 16;9(12):e115073.
10. Siebert E, Spors B, Bohner G, Endres M, Liman TG. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: radiological and clinical findings - a retrospective analysis of a German tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Mar;17(2):169-75.
11. Ni J, Zhou LX, Hao HL, Liu Q, Yao M, Li ML, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: a retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging*. 2011 Jul;21(3):219-24.
12. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 1992 Apr 2;326(14):927-32.
13. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and

- classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*. 1997 Sep 15;157(6):715-25.
14. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Nov; 52(5):805-6.
 15. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014;65(4):137-49.
 16. Cunningham FG, Gant NF, Cox SM, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams obstetrics: textbook and study guide*. 21st ed. New York: McGraw Hill; 2001.
 17. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Nov;179(5):1359-75.
 18. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke*. 1997 May;28(5):1082-5.
 19. Waldron RL 2nd, Abbott DC, Vellody D. Computed tomography in preeclampsia-eclampsia syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1985 May-Jun;6(3):442-3.
 20. Raroque HG Jr, Orrison WW, Rosenberg GA. Neurologic involvement in toxemia of pregnancy: reversible MRI lesions. *Neurology*. 1990 Jan;40(1):167-9.
 21. Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):468.e1-6.
 22. Delefosse D, Samain E, Helias A, Regimbeau JM, Deval B, Farah E, et al. Late onset of cortical blindness in a patient with severe preeclampsia related to retained placental fragments. *Anesthesiology*. 2003 Jan;98(1):261-3.
 23. Marano E, Scuteri N, Vacca G, Orefice G. HELLP syndrome with reversible posterior leukoencephalopathy. *Neurol Sci*. 2003 Jun;24(2):82-4.
 24. Negro A, Zuccoli G, Regolisti G, Mastrangeli S, Rossi E. Reversible posterior leukoencephalopathy associated with postpartum HELLP syndrome. *Eur J Intern Med*. 2005 Aug;16(4):291-3.
 25. Dilek NO, Gulay K, Emel U, Forta H. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *Neurol India*. 2009 Jul-Aug;57(4):497-9.
 26. Kur JK, Esdaile JM. Posterior reversible encephalopathy syndrome: an underrecognized manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2178-83.
 27. Magnano MD, Bush TM, Herrera I, Altman RD. Reversible posterior leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Jun;35(6):396-402.

28. Primavera A, Audenino D, Mavilio N, Cocito L. Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2001 May;60(5):534-7.
29. Thaipisuttikul I, Phanthumchinda K. Recurrent reversible posterior leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol*. 2005 Feb;252(2):230-1.
30. Marrone L, Streck Ade S, Staub HL, de Freitas CZ, Costa J, Gadonski G, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and systemic lupus erythematosus: report of two cases. *Rev Bras Reumatol* 2012 Oct;52(5):804-10.
31. Merayo-Chalico J, Apodaca E, Barrera-Vargas A, Alcocer-Varela J, Colunga-Pedraza I, González-Patiño A, et al. Clinical outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicentric case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Mar 24. pii: jnnp-2014-310145. doi: 10.1136/jnnp-2014-310145. [Epub ahead of print].
32. Marrone LCP, Marrone BF, de la Puerta Raya J, Gadonski G, da Costa JC. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol*. 2011 Feb 16;4(1): 82-7.
33. Porcello Marrone LC, Marrone BF, Pascoal TA, Schilling LP, Soder RB, Ferreira SS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with FOLFOX Chemotherapy. *Case Rep Oncol Med* 2013;2013:306983.
34. Cooney MJ, Bradley WG, Symko SC, Patel ST, Groncy PK. Hypertensive encephalopathy: complication in children treated for myeloproliferative disorders: report of three cases. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):711-6.
35. Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):152-9.
36. Sánchez-Carpintero R, Narbona J, López de Mesa R, Arbizu J, Sierrasesúmaga L. Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children. *Pediatr Neurol*. 2001 Feb;24(2):145-8.
37. Pihko H, Tyni T, Virkola K, Valanne L, Sainio K, Hovi L, et al. Transient ischemic cerebral lesions during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1993 Nov;123(5):718-24.
38. Marrone LC, Marrone BF, Brunelli JP, Martins WA, Kalil-Neto F, Marrone AC, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with acute lymphoblastic leukaemia: a multifactorial scenario. *J J Neur Neurosci*. 2014;1(2):009.
39. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Nov-Dec;27(10):2179-90.
40. Sasson SC, Oon A, Chagantri J, Brew BJ, Carr A. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in an HIV-1 infected patient with disseminated varicella zoster virus: a case report. *BMC Infect Dis*. 2013 Aug 2;13:396.

41. Nightingale S, Wood C, Ainsworth J. The posterior reversible encephalopathy syndrome in HIV infection. *BMJ Case Rep.* 2012 Jun 25;2012. pii: bcr0120125647. doi: 10.1136/bcr.01.2012.5647.
42. Guerriero S, Ciracì L, Centoducati T, Pignatelli F, Lamargese V, Salvati A, et al. Bilateral visual loss as presenting symptom of posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with HIV/tuberculosis coinfection: a case report. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2012;2012:850176.
43. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, et al. Tokyo Stem Cell Transplantation Consortium. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004 Aug;10(8):561-8.
44. Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, Giralt SA, Hosing C, Ippoliti C, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2003 Jul;122(1):128-34.
45. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo).* 1987 Sept;40(9):1256-65.
46. Kanekiyo T, Hara J, Matsuda-Hashii Y, Fujisaki H, Tokimasa S, Sawada A, et al. Tacrolimus-related encephalopathy following allogeneic stem cell transplantation in children. *Int J Hematol.* 2005 Sep;81(3):264-8.
47. Kaczmarek I, Groetzner J, Meiser B, Mueller M, Landwehr P, Ueberfuhr P, et al. Impairment of the blood-brain barrier can result in tacrolimus-induced reversible leucoencephalopathy following heart transplantation. *Clin Transplant.* 2003 Oct;17(5):469-72.
48. Apuri S, Carlin K, Bass E, Nguyen PT, Greene JN. Tacrolimus associated posterior reversible encephalopathy syndrome - a case series and review. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014 Feb 18;6(1):e2014014.
49. Singh K, Gupta R, Kamal H, Silvestri NJ, Wolfe GI. Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to blood transfusion. *J Clin Neurosci.* 2015 Mar;22(3):592-4.
50. Grelat M, Deboux JB, Sautreaux JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome after depletive lumbar puncture: a case report. *J Med Case Rep.* 2014 Jul 25;8:261.
51. Gopalakrishnan CV, Vikas V, Nair S. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a case of postoperative spinal extradural haematoma: case report and review of literature. *Asian Spine J.* 2011 Mar;5(1):64-7.
52. Yi JH, Ha SH, Kim YK, Choi EM. Posterior reversible encephalopathy syndrome in an untreated hypertensive patient after spinal surgery under general anesthesia -A case report. *Korean J Anesthesiol.* 2011 May;60(5):369-72.
53. Loh HH, Tan CHH. Acute renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome following multiple wasp sting: a case report. *Med J Malaysia.* 2012 Feb;67:133-5.

54. Porcello Marrone LC, Marrone BF, Neto FK, Costa FC, Thomé GG, Aramburu MB, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Following a Scorpion Sting. *J Neuroimaging*. 2013 Oct;23(4):535-6.
55. Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, Hasso AN, Thompson JR. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology*. 1988;30(1):59-64.
56. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke*. 1984 May-Jun; 15(3):413-6.
57. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jun;29(6):1043-9.
58. Auer LM. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Experimental data and their clinical relevance with special reference to neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1978;27:1-111.
59. Strandgaard S, Sengunpta D, Mackenzie ET. The lower and upper limits for autoregulation of cerebral blood flow. In: Laghmitt TW, McHenry Jr LC, Reivich M, Wollman H, editors. *Cerebral circulation & metabolism*. Berlin: Springer; 1975. p.3-6.
60. Robertson DM, Dinsdale HB, Ayashi T, Tu J. Cerebral lesions in adrenal regeneration hypertension. *Am J Pathol*. 1970 Apr;59(1):115-32.
61. Dinsdale HB, Robertson DM, Chiang TY, Mukherjee SK. Hypertensive cerebral microinfarction and cerebrovascular reactivity. *Eur Neurol*. 1971-1972;6(1):29-33.
62. Dinsdale HB, Robertson DM, Haas RA. Cerebral blood flow in acute hypertension. *Arch Neurol*. 1974 Aug;31(2):80-7.
63. Johansson BB. The blood-brain barrier and cerebral blood flow in acute hypertension. *Acta Med Scand Suppl*. 1983;678:107-12.
64. Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009. (Colloquim Series in Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function).
65. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol*. 1902 May 28;28:220-31.
66. Ekström-Jodal B, Häggendal E, Johansson B, Linder LE, Nilsson NJ. Acute arterial hypertension and blood-brain barrier: an experimental study in dogs. In: Laghmitt TW, McHenry Jr LC, Reivich M, Wollman H. *Cerebral circulation and metabolism*. Berlin: Springer-Verlag; 1975. p 7-9.
67. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 2006 Mar;100(3):1059-64.
68. Handa Y, Caner H, Hayashi M, Tamamaki N, Nojyo Y. The distribution pattern of the sympathetic nerve fibers to the cerebral arterial system in rat as revealed by antegrade labeling with WGA-HRP. *Exp Brain Res*. 1990;82(3):493-8.

69. Terranova S, Kumar JD, Libman RB. Posterior reversible encephalopathy syndrome mimicking a left middle cerebral artery stroke. *Open Neuroimag J*. 2012;6:10-2.
70. Adikari M, Priyangika D, Marasingha I, Thamotheram S, Premawansa G. Post-streptococcal glomerulonephritis leading to posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. *BMC Res Notes*. 2014 Sep 13;7:644.
71. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004 Apr;14(2):89-96.
72. Koch S, Rabinstein A, Falcone S, Forteza A. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Jun-Jul;22(6):1068-70.
73. Mukherjee P, McKinstry RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2001 Jun;219(3):756-65.
74. Provenzale JM, Petrella JR, Cruz LC Jr, Wong JC, Engelter S, Barboriak DP. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Sep;22(8):1455-61.
75. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke*. 1997 May;28(5):1082-5.
76. Stevens CJ, Heran MK. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol*. 2012 Dec;85(1020):1566-75.
77. Donmez FY, Basaran C, Kayahan Ulu EM, Yildirim M, Coskun M. MRI features of posterior reversible encephalopathy syndrome in 33 patients. *J Neuroimaging*. 2010 Jan;20(1):22-8.
78. de Havenon A, Joos Z, Longenecker L, Shah L, Ansari S, Digre K. Posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement. *Neurology*. 2014 Nov 25;83(22):2002-6.
79. Liman TG, Bohner G, Endres M, Siebert E. Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jul;130(1):34-9.
80. Roy S, Gandhi AK, Jana M, Julka PK. Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome after chemotherapy in hematologic malignancy-posterior reversible encephalopathy syndrome can strike twice!!! *J Cancer Res Ther*. 2014 Apr-Jun;10(2):393-6.
81. Abe T, Tokuda Y. Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome of the brainstem in a hypertensive patient with end-stage renal disease. *J Emerg Trauma Shock*. 2014 Jul;7(3):242-3.
82. Sawicka K, Szczyrek M, Jastrzębska I, Prasal M, Zwolak A, Jadwiga D. Hypertension: the silent killer. *J Pre-Clin Clin Res*. 2011;5(2):43-6.
83. Sharifian M. Hypertensive encephalopathy. *Iran J Child Neurol*. 2012 Summer;6(3):1-7.

84. Karapanayiotides T, Meuli R, Devuyst G, Piechowski-Jozwiak B, Dewarrat A, Ruchat P, et al. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke*. 2005 Jan;36(1):21-6.
85. Rezende MT, Spelle L, Mounayer C, Piotin M, Abud DG, Moret J. Hyperperfusion syndrome after stenting for intracranial vertebral stenosis. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):e12-4.
86. Araki CT, Babikian VL, Cantelmo NL, Johnson WC. Cerebrovascular hemodynamic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1991 Jun;13(6):854-60.
87. Schroeder T, Sillesen H, Boesen J, Laursen H, Sorensen P. Intracerebral haemorrhage after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg*. 1987 Feb;1(1):51-60.
88. Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, et al. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2001 Jul;32(7):1567-73.
89. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 2;146(1):34-44.
90. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke*. 1988 Sep;19(9):1159-70.
91. Dodick DW, Brown RD Jr., Britton JW, Huston J. 3rd. Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm. *Cephalalgia*. 1999 Mar;19(2):118-23.
92. Calabrese LH, Gragg LA, Furlan AJ. Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20(12):2046-50.
93. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F, Dubuis PY. Postpartum cerebral angiopathy: reversible vasoconstriction assessed by transcranial Doppler ultrasounds. *Eur Neurol*. 1989;29(2):102-5.
94. Agarwal R, Davis C, Altinok D, Serajee FJ. Posterior reversible encephalopathy and cerebral vasoconstriction in a patient with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Neurol*. 2014 May;50(5):518-21.
95. Porcello Marrone LC, Gadonski G, de Oliveira Laguna G, Poli-de-Figueiredo CE, Pinheiro da Costa BE, Lopes MF, et al. Blood-brain barrier breakdown in reduced uterine perfusion pressure: a possible model of posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Sep;23(8):2075-9.
96. Gadonski G, LaMarca BB, Sullivan E, Bennett W, Chandler D, Granger JP. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of interleukin 6. *Hypertension*. 2006 Oct;48(4):711-6.
97. LaMarca BB, Bennett WA, Alexander BT, Cockrell K, Granger JP. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor-alpha. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4):1022-5.

98. Granger JP, LaMarca BB, Cockrell K, Sedeek M, Balzi C, Chandler D, et al. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia. *Methods Mol Med*. 2006;122:383-92.
99. LaMarca B, Speed J, Fournier L, Babcock SA, Berry H, Cockrell K, et al. Hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor-alpha blockade. *Hypertension*. 2008 Dec;52(6):1161-7.
100. Ay I, Francis JW, Brown RH Jr. VEGF increases blood-brain barrier permeability to Evans blue dye and tetanus toxin fragment C but not adeno-associated virus in ALS mice. *Brain Res*. 2008 Oct 9;1234:198-205.
101. Freedman FB, Johnson JA. Equilibrium and kinetic properties of the Evans blue-albumin system. *Am J Physiol*. 1969 Mar;216(3):675-81.
102. Warrington JP, Fan F, Murphy SR, Roman RJ, Drummond HA, Granger JP, et al. Placental ischemia in pregnant rats impairs cerebral blood flow autoregulation and increases blood-brain barrier permeability. *Physiol Rep*. 2014 Aug 28;2(8). pii: e12134. doi: 10.14814/phy2.12134.
103. Singhal T. Positron emission tomography applications in clinical neurology. *Semin Neurol*. 2012 Sep;32(4):421-31.
104. Uslu L, Donig J, Link M, Rosenberg J, Quon A, Daldrup-Link HE. Value of 18F-FDG PET and PET/CT for evaluation of pediatric malignancies. *J Nucl Med*. 2015 Feb;56(2):274-86.
105. Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs know. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):487-500.
106. Dave N, Chow LM, Gudlesky GA, LaSance K, Qi X, Desai PB. Pre-clinical pharmacological evaluation of letrozole as a novel treatment for gliomas. *Mol Cancer Ther*. 2015 Apr;14(4):857-64.
107. Mu S, Wang J, Zhou G, Peng W, He Z, Zhao Z, et al. Transplantation of induced pluripotent stem cells improves functional recovery in Huntington's disease rat model. *PLoS One*. 2014 Jul 23;9(7):e101185.
108. Singhal T. Positron emission tomography applications in clinical neurology. *Semin Neurol*. 2012 Sep; 32(4):421-431.
109. Zheleznyak A, Garbow JR, Neeman M, Lapi SE. Preclinical positron emission tomographic imaging of acute hyperoxia therapy of chronic hypoxia during pregnancy. *Mol Imaging* 2015;14:366-372.
110. Sols A, Crane RK. Substrate specificity of brain hexokinase. *J Biol Chem*. 1954 Oct;210:581-95.
111. Dienel GA. Fueling and imaging brain activation. *ASN Neuro*. 2012 Jul 20;4(5). pii: e00093. doi: 10.1042/AN20120021.

112. Nienartowicz A, Link S, Moll W. Adaptation of the uterine arcade in rats to pregnancy. *J Dev Physiol.* 1989 Aug;12:101-8.
113. Schiffer WK, Mirrione MM, Biegon A, Alexoff DL, Patel V, Dewey SL. Serial microPET measures of the metabolic reaction to a microdialysis probe implant. *J Neurosci Methods.* 2006 Sep 15;155(2):272-84.
114. Baptista PPA, Saur L, Bagatini PB, Greggio S, Venturin GT, Vaz SP, et al. Antidepressant effects of ketamine are not related to 18F-FDG metabolism or tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the ventral tegmental area of Wistar rats. *Neurochem Res.* 2015 Jun;40(6):1153-64.
115. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology.* 1990 Jan;1(1):43-6.
116. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ.* 1998 Apr 18;316(7139):1236-8.
117. Henriksen O, Gideon P, Sperling B, Olsen TS, Jørgensen HS, Arlien-Søborg P. Cerebral lactate production and blood flow in acute stroke. *J Magn Reson Imaging.* 1992 Sep-Oct;2(5):511-7.
118. Tanaka K, Dora E, Greenberg JH, Reivich M. Cerebral glucose metabolism during the recovery period after ischemia: its relationship to NADH-fluorescence, blood flow, EcoG and histology. *Stroke.* 1986 Sep-Oct;17(5):994-1004.
119. He J, Hsuchou H, He Y, Kastin AJ, Wang Y, Pan W. Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. *J Neurosci.* 2014 Oct 29;34(44):14697-706.
120. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Nov 16. pii: 0271678X15617172. [Epub ahead of print].
121. Price RS, Kasner SE. Hypertension and hypertensive encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:161-7.
122. Hammer ES, Cipolla MJ. cerebrovascular dysfunction in preeclamptic pregnancies. *Curr Hypertens Rep.* 2015 Aug;17(8):64.
123. Zunker P, Georgiadis AL, Czech N, Golombeck K, Brossmann J, Deuschl G. Impaired cerebral glucose metabolism in eclampsia: a new finding in two cases. *Fetal Diagn Ther.* 2003; 18(1):41-6.
124. Choi SJ, Lee JE, Oh S, Kim GM, Cho YS, Lee KH, et al. Maternal cerebral blood flow and glucose metabolism in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy.* 2012;31:177-88.
125. Pourdehnad M, Basu S, Duarte P, Okpaku AS, Saboury B, Hustinx R, et al. Reduced grey matter metabolism due to white matter edema allows optimal assessment of brain tumors on 18F-FDG-PET. *Hell J Nucl Med.* 2011 Sep-Dec;14(3):219-23.

126. Mou K1, Chen M, Mao Q, Wang P, Ni R, Xia X, et al. AQP-4 in peritumoral edematous tissue is correlated with the degree of glioma and with expression of VEGF and HIF-alpha. *J Neurooncol.* 2010 Dec;100(3):375-83.
127. Basu S, Alavi A. Molecular imaging (PET) of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2009 Nov;19(4):625-46.
128. Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, Alavi A. PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis. *Radiol Clin North Am.* 2005 Jan;43(1):35-47.
129. Shang H, Cui D, Yang D, Liang S, Zhang W, Zhao W. The radical scavenger edaravone improves neurologic function and perihematomal glucose metabolism after acute intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jan;24(1):215-22.
130. Lin X, Tang Y, Sun B, Hou Z, Meng H, Li Z, et al. Cerebral glucose metabolism: Influence on perihematomal edema formation after intracerebral hemorrhage in cat models. *Acta Radiol.* 2010 Jun;51(5):549-54.
131. Niyazi M, Geisler J, Siefert A, Schwarz SB, Ganswindt U, Garny S, et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother Oncol.* 2011 Apr;99(1):44-8.
132. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET\CT 1.0. *J Nucl Med.* 2006 May;47(5):885-95.
133. Maaloud N, Meister B. Protein components of the blood-brain barrier (BBB) in the brainstem area postrema-nucleus tractus solitarius region. *J Chem Neuroanat.* 2009 May;37(3):182-95.
134. Shinpo K, Hirai Y, Maezawa H, Totsuka Y, Funahashi M. The role of area postrema neurons expressing H-channels in the induction mechanism of nausea and vomiting. *Physiol Behav.* 2012 Aug 20;107(1):98-103.
135. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structural and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37:13-25.
136. Tournier N, Saba W, Goutal S, Gervais P, Valette H, Scherrmann JM, B, et al. Influence of P-Glycoprotein Inhibition or Deficiency at the Blood-Brain Barrier on 18F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-glucose (18F-FDG) Brain Kinetics. *AAPS J.* 2015 May;17(3):652-9.
137. Neuwelt E, Abbott NJ, Abrey L, Banks WA, Blakley B, Davis T, et al. Strategies to advance translational research into brain barriers. *Lancet Neurol.* 2008 Jan;7:84-96.
138. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72(3-4):132-41.
139. Neuwelt E, Abbott NJ, Abrey L, Banks WA, Blakley B, Davis T, et al. Strategies to advance translational research into brain barriers. *Lancet Neurol.* 2008 Jan;7:84-96.

- 140.Saunders NR, Dreifuss JJ, Dziegielewska KM, Johansson PA, Habgood MD, Møllgård K, et al. The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history. *Front Neurosci.* 2014 Dec 16;8:404.
- 141.Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Essentials of neural science and behavior.* Norwalk: Prentice Hall International; 1995.
- 142.Costa JC. Influencia de eletroconvulsões sobre a permeabilidade da barreira sangue-cérebro ao azul Tripan. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1972;30(1):1-7.
- 143.Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther.* 1995 Apr;66(1):149-73.
- 144.Tayebati SK, Di Tullio MA, Tomassoni D, Amenta F. Localization of the m5 muscarinic cholinergic receptor in rat circle of Willis and pial arteries. *Neuroscience.* 2003;122(1):205-11.
- 145.Kobayashi S, Tsukahara S, Sugita K, Nagata T. Adrenergic and cholinergic innervation of rat cerebral arteries. Consecutive demonstration on whole mount preparations. *Histochemistry.* 1981;70(2):129-38.

Anexo A – Carta de Aprovação da FAMED-PUCRS.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
COMISSÃO CIENTÍFICA

Porto Alegre, 17 de outubro de 2012.

Senhor(a) Pesquisador(a)

A Comissão Científica da Faculdade de Medicina e do Hospital São Lucas da PUCRS aprovou seu projeto intitulado "AVALIAÇÃO DA REVERSIBILIDADE DO EDEMA CEREBRAL E PERMEABILIDADE DA BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR".

O projeto, assim como todos os documentos que o acompanharam, os quais receberam a presente aprovação, devem ser submetidos ao Comitê de Ética para Uso de Animais/PUCRS, nas mesmas versões apresentadas a esta Comissão.

Atenciosamente

Prof. Bartira E Pinheiro da Costa
Coordenador da Comissão Científica
FAMED-HSL/PUCRS

Ao Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa



FACULDADE DE MEDICINA – HSL/PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – 3º andar – CEP 90610-000
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone: (51) 3320-3304 – Fax (51) 3320-3040
E-mail: nuclem@pucrs.br
www.pucrs.br/medicina



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
COMISSÃO CIENTÍFICA

PARECER DO RELATOR

1. Título: adequado, claro, conciso?

SIM

2. Introdução: fundamentação, justificativa e relevância adequadas e pertinentes? Hipótese é apresentada?

SIM

3. Objetivos: claros e adequados?

SIM.

4. Métodos

a. **Delineamento:** clareza, mascaramento,...

Adequado para o propósito do estudo.

b. **Pacientes ou material:** critérios de inclusão e exclusão, fatores de confusão,...

A metodologia está detalhada no projeto.

c. **Aferição das variáveis:** limitações, subjetividade,...

As variáveis a serem analisadas estão descritas no texto.

d. **Estatística:** cálculo do tamanho da amostra, valor de p, poder, testes estatísticos,...

O tamanho amostral consta no projeto (6 ratos por grupo (4 grupos)).

5. Referências bibliográficas: revisão da literatura, estudos prévios relevantes,...

Adequada.

6. Avaliação final

a. Aprovado 17.10.12

b. Retornar com modificações para avaliação

c. Reprovado

• **Questões específicas** (em caso de retorno para modificações):

BPC

Trícia Paheiro da Costa
Membro da Comissão Científica
FAMED - HSL - PUCRS

PUCRS

FACULDADE DE MEDICINA - HSL/PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 - P. 60 - 3º andar - CEP 90610-000
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3304 - Fax (51) 3320-3040
E-mail: nuclem@pucrs.br
www.pucrs.br/medicina

**Anexo B – Carta de aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Ofício 014/13 – CEUA.**



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Ofício 014/13 – CEUA

Porto Alegre, 13 de março de 2013.

Senhor Pesquisador:

A Comissão de Ética no Uso de Animais da PUCRS apreciou e aprovou seu Protocolo de Pesquisa, registro CEUA 12/00312, **“Avaliação da reversibilidade do edema cerebral e permeabilidade da barreira hemato-encefálica em um modelo experimental de síndrome da encefalopatia reversível posterior”**.

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Lembramos que é necessário o encaminhamento de relatório final quando finalizar esta investigação.

Atenciosamente,



Prof. Dra. Anamaria Gonçalves Feijó
Coordenadora da CEUA/PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA PARA O USO DE ANIMAIS

AVALIAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA

1.	TÍTULO DO PROJETO
TÍTULO: Avaliação da reversibilidade do edema cerebral e permeabilidade da barreira hemato-encefálica em um modelo experimental de síndrome da encefalopatia reversível posterior	
Projeto nº12/00312	
2.	AVALIADOR
<input checked="" type="checkbox"/> PUCRS <input type="checkbox"/> OUTROS _____	
Pesquisador: Jaderson Costa da Costa	
3.	AVALIAÇÃO
3.1	INTRODUÇÃO AO TRABALHO
3.1.1 Quanto ao histórico e a fundamentação do estudo, a introdução ao trabalho: <input checked="" type="checkbox"/> Está clara <input type="checkbox"/> Parcialmente clara <input type="checkbox"/> Insatisfatório <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/> Não disponível <ul style="list-style-type: none"> • Modificações propostas: 	
3.1.2 O estudo deixa claro o nível de importância de contribuição do mesmo ao campo de conhecimento em que se insere? <input checked="" type="checkbox"/> Está clara <input type="checkbox"/> Parcialmente clara <input type="checkbox"/> Insatisfatório <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/> Não disponível <ul style="list-style-type: none"> • Modificações propostas: 	
3.1.3 Os objetivos específicos do trabalho estão: <input checked="" type="checkbox"/> Claros <input type="checkbox"/> Parcialmente claros <input type="checkbox"/> Insatisfatórios <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/> Não disponível <ul style="list-style-type: none"> • Modificações propostas: 	
3.2	METODOLOGIA
3.2.1 O grau de adequação na descrição do delineamento proposto para o trabalho está: <input checked="" type="checkbox"/> Condizente com o referencial teórico observado na literatura <input type="checkbox"/> Não condizente	
3.2.2 O grau de adequação na descrição do estudo e da origem da amostra: <input checked="" type="checkbox"/> Informa quando e onde a pesquisa será realizada possibilitando comparação com os demais trabalhos da literatura e/ou repetição do trabalho por outros autores <input type="checkbox"/> Não informa quando a pesquisa será realizada <input type="checkbox"/> Não informa onde a pesquisa será realizada <input type="checkbox"/> Não informa quando e onde a pesquisa será realizada	
3.2.3 As aferições das variáveis a serem consideradas no estudo estão descritas de modo claro e dentro dos referenciais teóricos metodológicos propostos para o tipo de estudo previsto? <input checked="" type="checkbox"/> Sim, estão claras e de acordo com o referencial teórico e metodológico <input type="checkbox"/> Alguns pontos necessitam ser revistos e remodelados <input type="checkbox"/> Não, estão descritas de modo insatisfatório e/ou não considerando o referencial teórico metodológico exigido para o tipo de trabalho proposto	

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 60 sala 314
CEP: 90610-000
Fone/Fax: (51) 3320-3345
E-mail: ceua@pucrs.br



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA PARA O USO DE ANIMAIS

<p>3.2.4 A proposta de análise estatística dos resultados obtidos está: <input checked="" type="checkbox"/> Clara e satisfatória <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> Inadequada, devendo ser totalmente revista</p>
<p>3.3 ASPECTOS ÉTICOS</p> <p>Preocupação com: 1) Tamanho da amostra: sim 2) Analgesia: sim 3) Anestesia: sim 4) Eutanásia: sim 5) Controle das variáveis: Sim 6) Espécie adequada ao objetivo da pesquisa: sim</p>
<p>AVALIAÇÃO GERAL DO PROJETO</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Aprovado com recomendação <input type="checkbox"/> Pendente <input type="checkbox"/> Não aprovado</p> <p>Data: <u>12/03/2013</u></p>
<p>Questões levantadas pelo CEUA – PUCRS</p>



Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 60 sala 314
CEP: 90610-000
Fone/Fax: (51) 3320-3345
E-mail: ceua@pucrs.br

Anexo C – Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and systemic lupus erythematosus: report of two cases

BRIEF COMMUNICATION

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and systemic lupus erythematosus: report of two cases

Aline de Souza Streck¹, Henrique Luiz Staub², Caroline Zechlinski Xavier de Freitas¹, Luis Marrone³, Jaderson Costa⁴, Giovani Gadonski⁵

ABSTRACT

The posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a novel entity clinically manifested by headache, changes of sensorium, seizures, and visual loss. PRES pathogenesis has not been fully clarified. The entity can be associated to a variety of clinical conditions, mainly hypertension, renal insufficiency and immunosuppressive therapy. A possible link of autoimmune disorders with PRES has been recently hypothesized. We herein describe two cases of systemic lupus erythematosus whereby PRES was triggered by different factors.

Keywords: systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric manifestations, posterior encephalopathy syndrome.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

A posterior leukoencephalopathy characterized by transient headache, changes of mental status, seizures, and visual loss was originally described in 1996; white-matter vasogenic edema of occipital, and parietal lobes was a remarkable feature of those 15 patients then reported.¹ In 2000, Casey et al.² proposed the term posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) for this entity.

The pathogenesis of PRES is not yet fully understood. Auto-regulatory failure with resultant vasodilatation, as seen in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism. Vasospasm with ischemic abnormalities are also postulated.³ On magnetic resonance imaging (MRI), parieto-occipital subcortical T2 hyperintensity without enhancement is typical. Other structures such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes may also be involved. Abnormalities of the subcortical white-matter are the rule, but the cortex and the basal ganglia are eventually affected.⁴

PRES could result from a number of associated morbidities, including autoimmune disorders. To date, the issue has been rarely addressed in the Rheumatology scenario. We herein describe two cases of PRES in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Case 1: A 30-year-old Caucasian woman diagnosed with SLE at the age 19 was on methylprednisolone (MP) pulse therapy 1 g/daily due to an anti-DNA positive nephritis. On day four of the treatment the patient suddenly presented severe headache and right hemianopsia. Mental status was normal. At that time, her blood pressure was 160/80 mmHg and her creatinine was 1.31 mg/dL (six months before the creatinine was 0.72 mg/dL). Sodium and potassium levels were normal. A cranial computed tomography (CT) was unremarkable. A brain MRI with T2 and fluid-attenuated inversion recovery sequences (MRI-T2/FLAIR) showed a subcortical T2 hyperintensity without enhancement on both

Received on 11/01/2011. Approved on 06/27/2012. The authors declare no conflict of interest.

Department of Rheumatology, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.

1. Rheumatologist, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS

2. Rheumatologist; Professor of the Department of Rheumatology, Hospital São Lucas, PUCRS

3. Neurologist, Member of the Neurology Service of the Hospital São Lucas, PUCRS

4. Neurologist; Professor of the Department of Neurology of the Hospital São Lucas, PUCRS

5. Nephrologist, Member of the Nephrology Service of the Hospital São Lucas, PUCRS

Correspondence to: Henrique Luiz Staub, Av. Ipiranga, 6690/220 – Jardim Botânico, Porto Alegre, RS, Brazil. CEP: 90610-000. E-mail: henriquestaub@terra.com.br

occipital lobes (Figure 1). MP pulse therapy was interrupted, and analgesics were prescribed. The vision abnormalities improved after 72 hours and resolved within five days. After ten days, the patient was asymptomatic. Three weeks later a new brain MRI-T2/FLAIR showed no subcortical or cortical T2 hyperintensity in the occipital region.

Case 2: A 39-year old Caucasian woman with SLE diagnosed two years before was on low-dose prednisone and therapy with azathioprine due to thrombocytopenia. Owing to a recent episode of severe hemolytic anemia (hemoglobin 1.7 g/L), the patient was submitted to MP pulse therapy and intravenous immunoglobulin infusion. Subsequently, a bacterial pneumonitis and a catheter infection required intensive care and a long in-patient stay. After recovery, the patient was discharged from Hospital in a good general state. A week later, the patient returned to Hospital due to an acute cholangitis, which demanded endoscopic treatment followed by cholecystectomy. Subsequently, the patient evolved with

multiple intra-hepatic abscesses. After two weeks in the infirmary receiving antibiotics, the patient, who had concomitant autoimmune hemolysis, showed elevation of blood pressure, headache, seizure, and mental confusion. A cranial CT was normal, as well as the cerebrospinal fluid exam. The cerebral MRI-T2/FLAIR revealed typical features of PRES in the subcortex of occipital and parietal lobes (Figure 2). Neurological improvement was obtained by adjusting blood pressure levels. A brain MRI carried out two weeks later showed impressive regression of findings attributable to PRES (Figure 3). After one month, the patient died due to a refractory sepsis.

PRES is an enigmatic disorder potentially triggered by a variety of conditions, most commonly hypertensive crisis, renal insufficiency, and immunosuppressive therapy.⁵ Other possible etiologies include eclampsia,⁶ transplantation,⁷ and systemic infections.⁸ A 58-year-old woman receiving gemcitabine and cisplatin chemotherapy for a gallbladder tumor developed PRES, according to a 2009 report.⁹ Our group recently described a case of a 74-year-old woman with pancreatic tumor who also developed PRES after gemcitabine therapy.¹⁰ Of

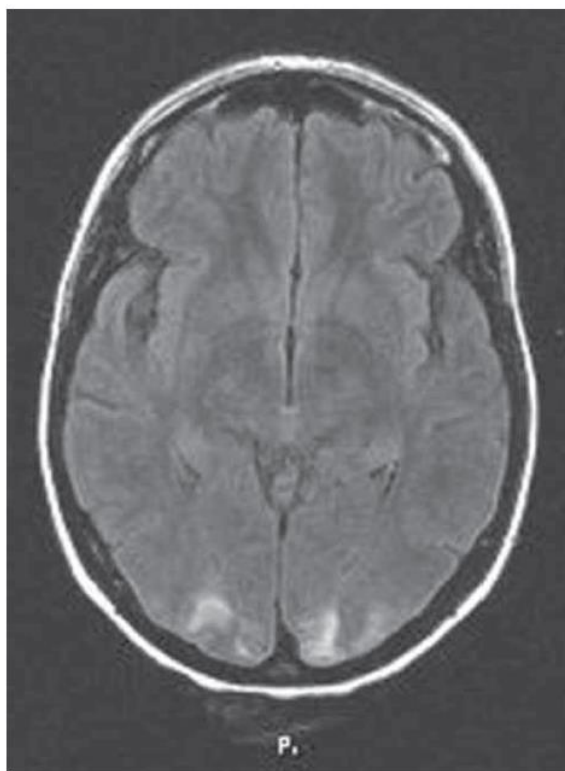


Figure 1
Brain MRI-T2/FLAIR showing subcortical T2 hyperintensity without enhancement in occipital lobes.

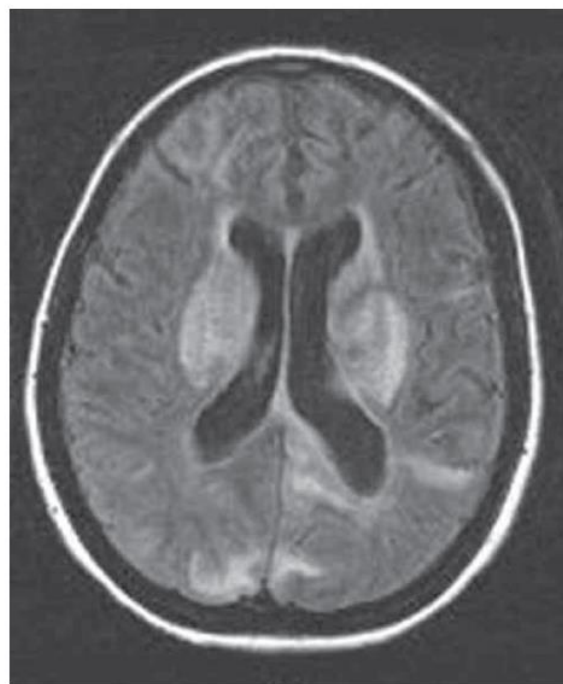


Figure 2
Brain MRI-T2/FLAIR showing T2 subcortical hyperintensity without enhancement in parieto-occipital lobes before treatment.

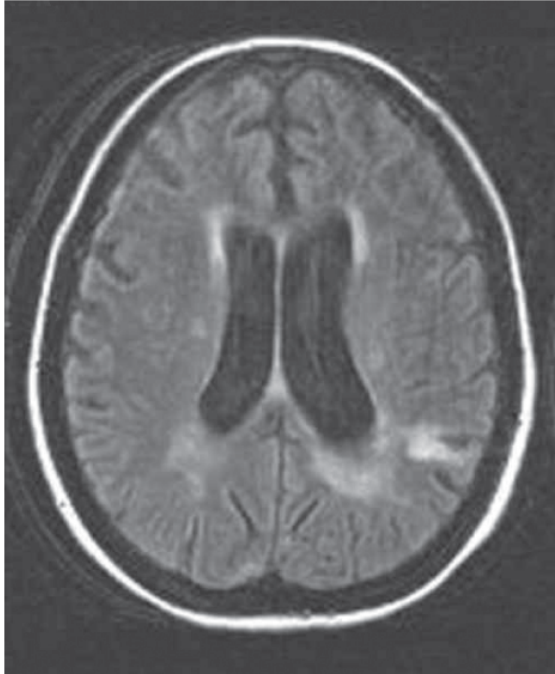


Figure 3
Brain MRI-T2/FLAIR after two weeks of treatment.

interest, in a series of 120 cases of PRES, autoimmune disorders were identified in 45% of the patients.¹¹

The first description of PRES in SLE patients is as recent as 2006. The pathogenesis of PRES in patients with SLE is probably multifactorial: hypertension, nephritis, disease activity and immunosuppressive drugs have all been implicated. The distinctive role of immune mechanisms in the physiopathology of PRES can be clouded by these concurrent conditions.¹²

In the first case herein reported, PRES was diagnosed in a patient with active lupus nephritis undergoing MP pulse therapy. Both renal disease and MP infusion could be triggered PRES in this case, but the rapid neurological improvement after withdrawal of MP favored the last hypothesis. In the second

patient, PRES appeared to be associated to active disease (hemolysis), infection (hepatic abscesses), and a hypertensive crisis, probably the latter being more relevant given the clinical response to anti-hypertensive drugs. Of interest, visual changes were present only in the first case. In the second case, differently from the first, parietal lesions were seen in addition to occipital changes.

Looking at the recent literature, PRES manifested by seizures and loss of vision was reported in a case of SLE in 2007.¹³ In 2008, four new cases of PRES were described in adults with SLE.¹⁴ A woman with lupus nephritis and PRES developed intraparenchymal and subarachnoid hemorrhage, according to a 2010 report.¹⁵ Recently, Balint syndrome (a disorder of inaccurate visually guided saccades, optic ataxia, and simultanagnosia) presented as PRES in a SLE patient.¹⁶ Of note, two reports accounted for the occurrence of PRES in juvenile SLE.^{17,18}

Varaprasad *et al.*¹⁹ reviewed the features of 13 patients with SLE and PRES from 2006–2010: all had active disease and hypertension. Six patients had PRES as part of their initial presentation of SLE, and nine had nephritis. Four patients were on cyclophosphamide therapy when they developed PRES.¹⁹ Of interest, an association of PRES with lupus activity had already been postulated.^{11,20}

Even though the classical neuro-lupus includes seizures and psychosis, a number of other features such as myelopathy, optic neuropathy, meningitis, cognitive dysfunction, and antiphospholipid-related cerebral infarction could be seen in SLE.²¹ PRES has been claimed as a particular form of neurological manifestation of SLE with characteristic MRI findings and a usual good outcome. Antihypertensive, antiepileptic, and supportive care are the mainstay of treatment.^{12,22}

In summary, we herein report the first two cases of PRES in Brazilian patients with SLE. MP pulse therapy, disease activity, hypertension, and infection were possible triggers. In practical terms, patients with SLE presenting headache, altered sensorium, seizures and visual loss should be suspected of PRES. Whether the intrinsic mechanisms leading to PRES in SLE patients are associated to comorbidities or to the disease itself, it should be solved in the future.

Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) e lúpus eritematoso sistêmico: relato de dois casos

REFERENCES

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A *et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334(8):494–500.

Streck *et al.*

2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(7):1199–206.
3. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002; 8(1):22–34.
4. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004; 14(2):89–96.
5. Petrović B, Kostić V, Sternić N, Kolar J, Tasić N. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131(11–12):461–6.
6. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM *et al.* Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000; 217(2):371–6.
7. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(5):924–30.
8. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(10):2179–90.
9. Kwon EJ, Kim SW, Kim KK, Seo HS, Kim do Y. A case of gemcitabine and cisplatin associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cancer Res Treat* 2009; 41(1):53–5.
10. Marrone LC, Marrone BF, de la Puerta Raya J, Gadonski G, da Costa JC. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol* 2011; 4(1):82–7.
11. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5):427–32.
12. Kur JK, Esdaile JM. Posterior reversible encephalopathy syndrome – an underrecognized manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33(11):2178–83.
13. Ozgencil E, Gülücü C, Yalçın S, Alanoglu Z, Unal N, Oral M *et al.* Seizures and loss of vision in a patient with systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 2007; 65(7):274.
14. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Combes A, Tieuilié N *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus* 2008; 17(2):139–47.
15. Chen HA, Lin YJ, Chen PC, Chen TY, Lin KC, Cheng HH. Systemic lupus erythematosus complicated with posterior reversible encephalopathy syndrome and intracranial vasculopathy. *Int J Rheum Dis* 2010; 13(4):e79–82.
16. Kumar S, Abhayambika A, Sundaram AN, Sharpe JA. Posterior reversible encephalopathy syndrome presenting as Balint syndrome. *J Neuroophthalmol* 2011; 31(3):224–7.
17. Punaro M, Abou-Jaoude P, Cimaz R, Ranchin B. Unusual neurologic manifestations (II): posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the context of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16(8):576–9.
18. Muscal E, Traipe E, de Guzman MM, Myones BL, Brey RL, Hunter JV. MR imaging findings suggestive of posterior reversible encephalopathy syndrome in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Radiol* 2010; 40(7):1241–5.
19. Varaprasad IR, Agrawal S, Prabu VN, Rajasekhar L, Kanikannan MA, Narsimulu G. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011; 38(8):1607–11.
20. Baizabal-Carvallo JF, Barragán-Campos HM, Padilla-Aranda HJ, Alonso-Juarez M, Estañol B, Cantú-Brito C *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(4):359–63.
21. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(2):273–98.
22. Ishimori ML, Pressman BD, Wallace DJ, Weisman MH. Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? *Lupus* 2007; 16(6):436–43.

Anexo D – Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome

Case Reports in
Oncology

Case Rep Oncol 2011;4:82–87
DOI: 10.1159/000324581

Published online:
February 16, 2011

© 2011 S. Karger AG, Basel
ISSN 1662–6575
www.karger.com/cro

82

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 License (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution for non-commercial purposes only.

Gemcitabine Monotherapy Associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Luiz Carlos Porcello Marrone^{a, b, d} Bianca Fontana Marrone^e
Julia de la Puerta Raya^d Giovanni Gadonski^{b, d}
Jaderson Costa da Costa^{a, c, d}

^aInstituto do Cérebro, ^bHospital São Lucas, and ^cDepartment of Neurology, Faculdade de Medicina, all at ^dPontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, and ^eDepartment of Oncology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Key Words

Posterior reversible encephalopathy syndrome · Gemcitabine · Chemotherapy

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome is a clinicoradiologic entity that may present with headaches, altered mental status, seizures and visual loss as well as specific neuroimaging findings. We report a case of a 74-year-old woman receiving adjuvant gemcitabine chemotherapy as monotherapy for a stage IIa pancreatic adenocarcinoma, who developed posterior reversible encephalopathy syndrome.

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual loss and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the posterior occipital and parietal lobes of the brain [1–6].

The pathophysiology of PRES remains unclear. Two pathophysiologic mechanisms have been proposed regarding cerebral autoregulation: cerebral vasospasm, which results in cytotoxic edema [7, 8], and vasodilatation, which results in vasogenic edema [3, 9, 10]. The latter is more favored by most experimental and clinical data [11–15]. The pathophysiology of PRES also implicates endothelial dysfunctions, such as preeclampsia or cytotoxic therapies, especially in cases without severe hypertension [1, 16, 17].

Luiz Carlos Porcello Marrone

Instituto do Cérebro, Hospital São Lucas
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Avenida Ipiranga 6690, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS 90160-090 (Brazil)
Tel. +55 51 9682 8472, E-Mail lcpmarrone@gmail.com

KARGER

Numerous factors can trigger this syndrome, the most common being acute elevation of blood pressure, abnormal renal function and immunosuppressive therapy [1]. Other possible etiologies are eclampsia [7, 18–21], lupus [22, 23], transplantation [24], neoplasia and chemotherapy treatment [25], systemic infections [26], and acute or chronic renal disease [27, 28].

Gemcitabine has been associated with PRES; nevertheless, the contributory effects of other drugs administered simultaneously with or previously to gemcitabine are not well clarified [29]. The purpose of this report is to present a case treated with gemcitabine as monotherapy.

Case Report

A 74-year-old woman was diagnosed with pancreatic cancer without evidence of metastasis. She underwent pancreaticoduodenectomy, which revealed no regional lymph node metastases or microscopic residual disease (T3 N0 M0). After 4 weeks, the patient was started on her first course of adjuvant treatment with gemcitabine (1,000 mg/m² on days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle). Her ECOG performance status was 1.

One day after the beginning of the third chemotherapy cycle, the patient developed severe headache. After a few hours, she experienced a tonic-clonic seizure and visual blurring. At that time, her blood pressure was 170/90 mm Hg and her creatinine level was 1.4 mg/dl (2 months before, it was 1.0 mg/dl). A head computed tomography was obtained, which showed mild focal hypodensity in both occipital lobes without any evidence of brain metastasis. In addition, a brain magnetic resonance imaging (MRI; T2 and fluid-attenuated inversion recovery image sequences) was performed, which revealed a subcortical T2 hyperintensity without enhancement, apparent on both the occipital and temporal lobes ([fig. 1](#)).

The patient was treated with phenytoin and had no further seizures. After 10 days, the patient was asymptomatic and after 2 weeks, she underwent a follow-up brain MRI, which showed no cortical or subcortical T2 hyperintensity ([fig. 2](#)).

Discussion

The cause of PRES is not yet understood. Hypertension with failed autoregulation and hyperperfusion remains a popular consideration for developing brain edema [1]. The suggested pathophysiologic mechanisms are cerebral vasospasm with resulting ischemia within the involved territories and a breakdown in cerebrovascular autoregulation with ensuing interstitial extravasation of fluid [8].

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of an edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes [1, 3, 30, 31]. However, other structures such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be affected [5, 32–34].

No single antineoplastic class or agent has been consistently associated with PRES, although some chemotherapeutic agents may cause direct CNS microvascular injury [35]. PRES is more likely to be encountered after high-dose multidrug cancer therapy, typically in hematopoietic malignancies [36–39].

Gemcitabine is a nucleoside analogue antineoplastic agent structurally similar to cytarabine that is approved by the US Food and Drug Administration for the use in non-small cell lung, breast, ovarian, and pancreatic cancers [40]. It is unclear if gemcitabine can cross the blood-brain barrier [41]. Neurologic toxicities with gemcitabine are uncommon and include peripheral neuropathy and somnolence in 3 and 9% of patients, respectively [42]. Few data are available showing the association of PRES and gemcitabine. Gemcitabine-associated PRES was first identified in 2001 in the treatment of non-small cell carcinoma of the lung [29]. Two studies demonstrated the association of PRES and gemcitabine in gallbladder and pancreatic cancer treatment [35, 43]. This case is the first report of PRES associated with gemcitabine monotherapy in a treatment with adjuvant intent.

Conclusion

PRES is an entity not well known by neurologists and radiologists. Due to the poor knowledge of this syndrome, i.e. its cause and pathophysiology are not yet fully defined, it is sometimes not recognized. However, because of the increasing number of neuroimaging studies that have been conducted as well as of therapies that can induce PRES (which increases the number of patients treated with chemotherapy or immunosuppression), this phenomenon is becoming increasingly common.

Our report demonstrates that gemcitabine per se is associated with PRES, independent of other drugs.

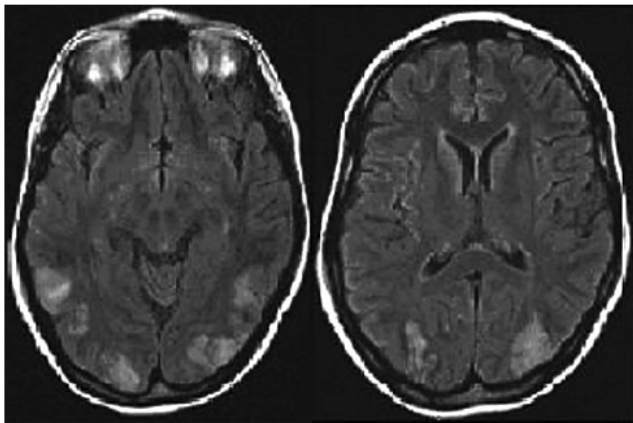


Fig. 1. Brain MRI showing the subcortical edema in the occipital and temporal lobes.

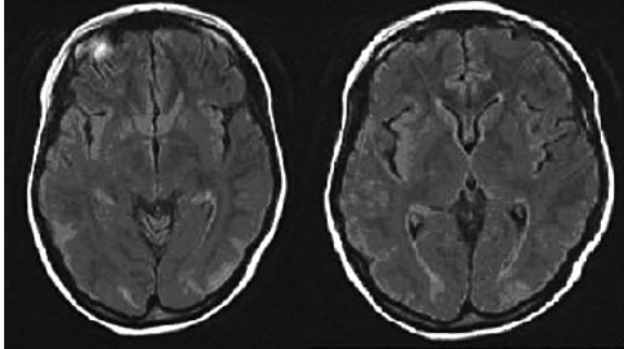


Fig. 2. Brain MRI showing a reduction of the subcortical edema.

References

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494–500.
- Sheth RD, Riggs JE, Bodenstenier JB, Gutierrez AR, Ketonen LM, Ortiz OA: Parietal occipital edema in hypertensive encephalopathy: a pathogenic mechanism. *Eur Neurol* 1996;36:25–28.
- Hauser RA, Lacey DM, Knight MR: Hypertensive encephalopathy: magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol* 1988;45:1078–1083.
- Weingarten K, Barbut D, Filippi C, Zimmerman RD: Acute hypertensive encephalopathy: findings on spin-echo and gradient-echo MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:665–670.
- Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, Holman BL: Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:379–383.
- Fisher M, Maister B, Jacobs R: Hypertensive encephalopathy: diffuse reversible white matter CT abnormalities. *Ann Neurol* 1985;18:268–270.
- Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, Hasso AN, Thompson JR: CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology* 1988;30:59–64.
- Port JD, Beauchamp NJ Jr: Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:253–267.
- Strandgaard S, Paulson OB: Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413–416.
- Nag S, Robertson DM, Dinsdale HB: Cerebral cortical changes in acute experimental hypertension: an ultrastructural study. *Lab Invest* 1977;36:150–161.
- Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F: Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *Am J Neuroradiol* 1998;19:859–862.
- Mukherjee P, McKinstry RC: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001;219:756–765.
- Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH: Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke* 1997;28:1082–1085.

- 14 Coley SC, Porter DA, Calamante F, Chong WK, Connelly A: Quantitative MR diffusion mapping and cyclosporine-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1507–1510.
- 15 Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369–1376.
- 16 Donaldson JO: The brain in eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994;13:115.
- 17 Roberts JM, Redman CWG: Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447–1451; erratum 1993;342:504.
- 18 Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT: Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371–376.
- 19 Colosimo C Jr, Fileni A, Moschini M, Guerrini P: CT findings in eclampsia. *Neuroradiology* 1985;27:313–317.
- 20 Naheedy MH, Biller J, Schiffer M, Azar-Kia B, Gaianopoulos J, Zarandy S: Toxemia of pregnancy: cerebral CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:497–501.
- 21 Ishimori ML, Pressman BD, Wallace DJ, Weisman MH: Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? *Lupus* 2007;16:436–443.
- 22 Punaro M, Abou-Jaoude P, Cimaz R, Ranchin B: Unusual neurologic manifestations (II): posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the context of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:576–579.
- 23 Baizabal-Carvalho JF, Barragán-Campos HM, Padilla-Aranda HJ, Alonso-Juarez M, Estañol B, Cantú-Brito C, García-Ramos G: Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:359–363.
- 24 Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW: Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:924–930.
- 25 Hourani R, Abboud M, Hourani M, Khalifeh H, Muwakkit S: L-asparaginase-induced posterior reversible encephalopathy syndrome during acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *Neuropediatrics* 2008;39:46–50.
- 26 Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J: Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2179–2190.
- 27 Onder AM, Lopez R, Teomete U, Francoeur D, Bhatia R, Knowbi O, Hizaji R, Chandar J, Abitbol C, Zilleruelo G: Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1921–1929.
- 28 Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G: Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care* 2006;4:133–136.
- 29 Russell MT, Nassif AS, Cacayorin ED, Awwad E, Perman W, Dunphy F: Gemcitabine-associated posterior reversible encephalopathy syndrome: MR imaging and MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging* 2001;19:129–132.
- 30 Duncan R, Hadley D, Bone I, Symonds EM, Worthington BS, Rubin PC: Blindness in eclampsia: CT and MR imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:899–902.
- 31 Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T: MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:651–659.
- 32 Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL: Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89–96.
- 33 Sanders TG, Clayman DA, Sanchez-Ramos L, Vines FS, Russo L: Brain in eclampsia: MR imaging with clinical correlation. *Radiology* 1991;180:475–478.
- 34 De Klippel N, Sennesael J, Lamote J, Ebinger G, de Keyser J: Cyclosporin leukoencephalopathy induced by intravenous lipid solution. *Lancet* 1992;339:1114.
- 35 Rajasekhar A, George TJ Jr: Gemcitabine-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case report and review of literature. *Oncologist* 2007;12:1332–1335.
- 36 Cooney MJ, Bradley WG, Symko SC, Patel ST, Groncy PK: Hypertensive encephalopathy: complication in children treated for myeloproliferative disorders – report of three cases. *Radiology* 2000;214:711–716.
- 37 Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB: Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:152–159.
- 38 Sánchez-Carpintero R, Narbona J, López de Mesa R, Arbizu J, Sierrasesúmaga L: Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2001;24:145–148.
- 39 Pihko H, Tyni T, Virkola K, Valanne L, Sainio K, Hovi L, Saarinen UM: Transient ischemic cerebral lesions during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;123:718–724.

- 40 Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–2413.
- 41 Plunkett W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grundewald R, Gandhi V: Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol* 1995;22(suppl 11):3–10.
- 42 Gemzar_ (gemcitabine HCl for injection) [package insert]. Indianapolis, Eli Lilly and Company, 2006.
- 43 Kwon EJ, Kim SW, Kim KK, Seo HS, Kim do Y: A case of gemcitabine and cisplatin associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cancer Res Treat* 2009;41:53–55.

Anexo E – Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with FOLFOX chemotherapy.

Hindawi Publishing Corporation
Case Reports in Oncological Medicine
Volume 2013, Article ID 306983, 3 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/306983>



Case Report

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated with FOLFOX Chemotherapy

Luiz Carlos Porcello Marrone, Bianca Fontana Marrone, Tharick Ali Pascoal, Lucas Porcello Schilling, Ricardo Bernardi Soder, Sheila Schuch Ferreira, Giovanni Gadonski, and Jaderson Costa da Costa

Hospital São Lucas/Instituto do Cérebro (Inscer), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Avenida Ipiranga 6690, 90610-000 Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence should be addressed to Luiz Carlos Porcello Marrone; lcpmarrone@gmail.com

Received 28 December 2012; Accepted 27 January 2013

Academic Editors: K. Aogi, C. Gennatas, C. V. Reyes, and J. M. Ribera

Copyright © 2013 Luiz Carlos Porcello Marrone et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, visual loss, and characteristic imaging pattern in brain MRI. The cause of PRES is not yet understood. We report a case of a 27-year-old woman that developed PRES after the use of FOLFOX 5 (oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin) chemotherapy for a colorectal cancer.

1. Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual loss and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain [1]. The cause of PRES is not yet understood.

Autoregulatory failure with resultant vasodilation, as seen in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism. On the other hand, vasospasm with ischaemic change is also observed in some patients [2, 3].

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes [1]. However, other structures (such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes) may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be involved [4].

Numerous factors can trigger the syndrome, most commonly: acute elevation of blood pressure, abnormal renal

function, and immunosuppressive therapy. Other possible etiologies are eclampsia, transplantation, neoplasia and chemotherapy treatment, systemic infections, and a renal disease, acute or chronic [1, 5].

2. Case Report

A 27-year-old woman with an advanced colorectal adenocarcinoma with peritoneal metastasis (T3N1M1; clinical stage IV) was admitted in the emergency room due to abdominal pain, vomiting, and suspect of intestinal obstruction. She was submitted to resection of the primary tumor 3 months before the admission and she underwent the second cycle of chemotherapy with FOLFOX 5 (oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin).

She was without fever and her blood pressure was 200/120 mmHg. In the basic blood test, there were no abnormalities except an increased of creatinine (1.9 mg/dL, previous creatinine was 0.7 mg/dL three months ago).

During the hospital stay she presented two seizures and after the second seizure she developed confusional mental state that progressed to obtundation. In her clinical examination, there was no focal neurologic deficit; however the

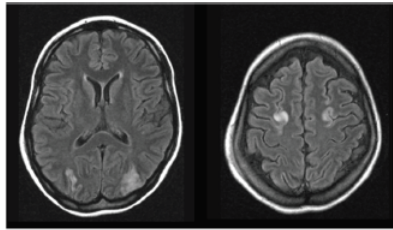


FIGURE 1: Brain MRI-FLAIR showing an increase of signal in both occipital and frontal lobes.

patient was poorly cooperative secondary to her confusional state. The patient was submitted to a gradual reduction of the blood pressure and it was initiated with anticonvulsive drugs (valproate sodium 1000 mg/day).

A brain MRI (FLAIR/T2) was performed two days after the onset seizure. This first brain MRI showed an increase of signal in both occipital and frontal lobes (in watershed zones), with a symmetric pattern (Figure 1). After three days, when the patient became more awake, she reported a bilateral visual disturbance that persisted for one week.

After ten days, a new brain MRI was performed that shows no evidence of edema or other abnormalities. Three months after the situation described, the patient died due to complications of cancer.

3. Discussion

This syndrome was firstly described by Hinchey and colleagues as a clinicoradiologic entity with numerous triggers. In 2000, Casey et al. established the term posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). The pathophysiology is usually associated with cerebral blood flow autorregulation disruption and/or endothelial dysfunction. Cytotoxic medications can cause endothelial dysfunction. Hypertension is the main cause of PRES. However, PRES is not associated with hypertension in 20 to 30% of patients, and a lack of hypertension does not rule out the possibility of PRES [1, 6].

Previous reports described the association between chemotherapy and antiangiogenic drugs with PRES. No single antineoplastic class or agent has been consistently associated with PRES although some chemotherapeutic agents may cause direct CNS microvascular injury. There are few articles in the literature that report the correlation between PRES, cancer and neoplastic treatments (like chemotherapy).

FOLFOX (oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin) was approved by the US Food and Drug Administration as indicated for first-line therapy for advanced colorectal cancer in 2000. One of the most common adverse effects of the FOLFOX is the neuropathy [7].

The relationship between PRES and FOLFOX was not well established. In a review performed in Pubmed, we found two cases that showed the use of FOLFOX preceding this syndrome [8, 9].

In 2007, Skelton and colleagues reported a case of PRES in a 19-year-old woman with metastatic adenocarcinoma of

the rectum who received modified FOLFOX6 chemotherapy. She presented seizures and altered mental status ten days after the start of fourth cycle of chemotherapy. Her blood pressure was increased at 170/110 mmHg with and increased creatinine (1.5 mg/dL). Brain MRI demonstrated a hyperintensity in the white matter of the posterior hemispheres. One week after the hospitalization, a follow-up MRI on the brain revealed a dramatic improvement in the MRI image abnormalities, and this was consistent with a resolving picture of PRES [8].

In 2011, Kim et al. reported a case of a 52-year-old woman with advanced gastric cancer, presented with low-back pain due to spinal metastasis at the 4th lumbar vertebra. The primary tumor was not resectable, and 10 cycles of chemotherapy with FOLFOX had been completed. An elective surgical spinal decompression and stabilization was scheduled. Twenty-three days after the end of chemotherapy, a generalized tonic-clonic seizure occurred. Her systolic blood pressure was 166 mmHg at the time of the seizure and no electrolyte abnormality was observed. After the seizure, a brain computed tomography was conducted, with no definite abnormality. One day after the seizure a brain MRI was conducted, and a signal change was observed in both parieto-occipital lobes in T2-weighted and FLAIR images. As a result of typical imaging features, PRES was diagnosed. An antiepileptic drug was administered and no more seizures were reported [9].

In this paper, we showed a new case of PRES after the use of FOLFOX with imaging findings not yet described in this situation. In this case, hypertension and/or renal failure can be another trigger for this syndrome. The first brain MRI of our patient showed typical increased signal intensity in both occipital lobes but also revealed a watershed/junctional pattern of distribution affecting the superior frontal sulcus of frontal lobes.

In typical PRES, the parietal and occipital lobes are most commonly affected, followed by the frontal lobes. However, in watershed imaging distribution of PRES, three hemispheric pattern variants involving cortex, subcortical, and deep white matter to varying degrees may be encountered with similar frequency: holo-hemispheric (23%), superior frontal sulcus (27%), and primary parietal-occipital (22%) [10]. These demarcate border zones between anterior, middle, and posterior circulations and reflect the junctional/watershed nature of PRES. There is a fourth imaging pattern distribution named "partial or asymmetric expression of the primary patterns" (28%), which occurs when the previous three forms are found in a partial way or asymmetric fashion. Here, we describe the first reported case of PRES with a watershed pattern affecting both superior frontal sulci after the use of FOLFOX.

PRES caused by cytotoxic medications should be managed with control of hypertension, management of seizures, and withdrawal medication. The initial aim of treatment in hypertension is to lower the diastolic pressure to about 100 mmHg, with the maximum initial fall in BP not exceeding 25 percent of the presenting value. More aggressive lowering may reduce the blood pressure below the autoregulatory range, possibly leading to ischemic events. Oral antihypertensive agents are not usually effective in lowering the blood

pressure to an appropriate range in hypertensive crises to prevent and treat PRES.

Patients should also receive antiepileptic medications that can probably be safely tapered as symptoms and neuroimaging findings resolve, usually after one to two weeks. In some cases patients have reported seizures months after PRES, and these patients were maintained on antiepileptic drug therapy.

Removal of the cytotoxic drug is usually recommended in cases of PRES associated with cytotoxic agents. It is not recommended that agents known to induce PRES be reintroduced, as recurrence has been reported in this setting.

In summary, PRES is an entity not well known by neurologists and oncologists and the delay in diagnosis can lead to a worse clinical recovery. Due to the increase in the number of neuroimaging studies that have been conducted as well as the increase of cases of patients submitted to chemotherapies treatments that can induce PRES, this syndrome is becoming more frequent. A peculiar neuroimaging pattern observed by T2/FLAIR signal alteration is first reported in FOLFOX chemotherapy.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

References

- [1] J. Hinchey, C. Chaves, B. Appignani et al., "A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome," *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, no. 8, pp. 494–500, 1996.
- [2] R. D. Sheth, J. E. Riggs, J. B. Bodenstener, A. R. Gutierrez, L. M. Ketonen, and O. A. Ortiz, "Parietal occipital edema in hypertensive encephalopathy: a pathogenic mechanism," *European Neurology*, vol. 36, no. 1, pp. 25–28, 1996.
- [3] R. A. Hauser, D. M. Lacey, and M. R. Knight, "Hypertensive encephalopathy: magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions," *Archives of Neurology*, vol. 45, no. 10, pp. 1078–1083, 1988.
- [4] P. W. Schaefer, F. S. Buonanno, R. G. Gonzalez, and L. H. Schwamm, "Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia," *Stroke*, vol. 28, no. 5, pp. 1082–1085, 1997.
- [5] O. Ogunneye, J. A. Hernandez-Montfort, Y. Ogunneye, I. Ogu, and D. Landry, "Parainfluenza virus infection associated with posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report," *Journal of Medical Case Reports*, vol. 6, article 89, 2012.
- [6] S. O. Casey, R. C. Sampaio, E. Michel, and C. L. Truwit, "Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery mr imaging in the detection of cortical and subcortical lesions," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 21, no. 7, pp. 1199–1206, 2000.
- [7] R. M. Goldberg, D. J. Sargent, R. F. Morton et al., "A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 1, pp. 23–30, 2004.
- [8] M. R. Skelton, R. M. Goldberg, and B. H. O'Neil, "A case of oxaliplatin-related posterior reversible encephalopathy syndrome," *Clinical Colorectal Cancer*, vol. 6, no. 5, pp. 386–388, 2007.
- [9] C. H. Kim, C. H. Kim, C. K. Chung, and T. A. Jahng, "Unexpected seizure attack in a patient with spinal metastasis diagnosed as posterior reversible encephalopathy syndrome," *Journal of Korean Neurosurgical Society*, vol. 50, no. 1, pp. 60–63, 2011.
- [10] W. S. Bartynski and J. F. Boardman, "Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 28, no. 7, pp. 1320–1327, 2007.

Anexo F – Posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia: A multifactorial scenario.



Journal of Neurology and Clinical Neuroscience

Case Report

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Child with Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Multifactorial Scenario

Luiz Carlos Porcello Marrone, MD¹; Bianca Fontana Marrone, MD¹; João Pedro Farina Brunelli¹; William Alves Martins¹; Felipe Kalil-Neto; Antônio Carlos Huf Marrone, MD, PhD¹; Jaderson Costa da Costa, MD, PhD¹.

¹Department of Neurology Hospital São Lucas / Instituto do Cérebro – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

*Corresponding author: Dr. Luiz Carlos Porcello Marrone, MD; Department of Neurology, Hospital São Lucas-PUCRS, Avenida Ipiranga 6690 room 220, Porto Alegre-RS Brazil, Tel: 90610-000, Email: lcpmarrone@gmail.com

Received: 08-27-2014

Accepted: 09-05-2014

Published: 09-27-2014

Copyright: © Marrone

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome is a clinicoradiologic disorder characterized by seizures, altered mental status, headaches and visual disturbance that is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain. The most common neuroimaging presentation of PRES is the parieto-occipital subcortical T2 hyperintensity without enhancement. We report a case of seven years old boy that developed PRES during a clinical scenario with many possible triggers.

Keywords: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES, Chemotherapy, Acute Lymphoblastic Leukaemia, Tumour Lysis Syndrome, Blood Brain Barrier.

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, seizures, altered mental status, and visual disturbance that is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain. This edema is potentially reversible in totality, but in some cases it can persist without recovery [1,2].

During the last years this syndrome was also called by reversible occipitoparietal encephalopathy, hyperperfusion encephalopathy, hypertensive encephalopathy, posterior leukoencephalopathy, reversible posterior cerebral oedema syndrome and potentially reversible encephalopathy. PRES has gained substantial recognition since its initial description by Hinchey et al in 1996 [1]. In 2000, Casey proposes the term Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) [3].

The most common neuroimaging presentation of PRES is the

parieto-occipital subcortical T2 hyperintensity without enhancement; however, other structures (such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes) may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be involved. In children, frontal lesions are reported to occur as frequently as parietal lesions [1,4-5].

Despite PRES has been widely studied in adults, clinical spectrum in the pediatric population are limited, mainly because it's heterogeneous presentation. Few data are available in literature about incidence or prevalence of PRES in children. Case series suggest that PRES is more common in women, even when pregnant patients are excluded; and this syndrome can occur in patients of all age [6].

Case Report

A 7 year old patient with the diagnosis of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) was admitted to the hospital for persistent

pancytopenia and fever, following chemotherapy. Treatment with intravenous fluids along with cefepime for febrile neutropenia was begun. Also, innumerable counts of plaquets transfusions were made. On 30th day of admission, oliguria developed, with a creatinine level rising to 1.46 (Normal Range: 0.70-1.20), an ionic calcium of 11 (NR: 4.4-5.1), phosphorus of 5.6 (NR: 2.5-4.5) and a uric acid level of 10.3 (NR: 3.5-8.5), receiving a diagnosis of tumour lysis syndrome.

He was admitted to ICU and started on pamidronate, hyperhydration, bicarbonate and pulsotherapy with metilprenidolone (10mg/kg). On the third day of pulsotherapy, his creatinine raised to 1.86 and his blood pressure reached 163/109 mmHg (range systolic blood pressure - 163-126 and diastolic 112-74). He started to complain of increased difficult seeing and developed full cortical blindness in a matter of hours. Also, a partial seizure was noted in his left side, along with increasing mental confusion. A brain CT scan was ordered and showed low-densities predominating in the occipital areas. Brain MRI demonstrated hyper-intensities in the frontal, parietal and predominantly occipital areas, with increased signal on fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion-weighted imaging (DWI) and decreased perfusion on apparent diffusion coefficient (ADC) in the occipital areas. (Figure-1 and Figure-2) A diagnosis of PRES was made and immediate discontinuation of pulsotherapy and establishment of blood pressure control were obtained.

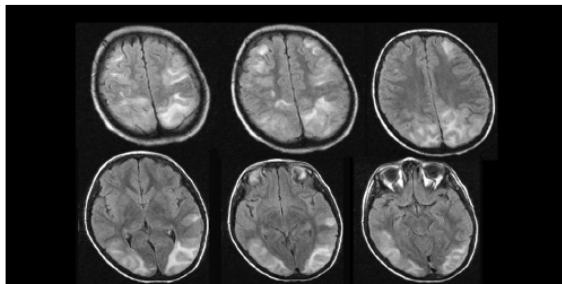


Figure 1: Brain MRI (FLAIR) showing an increase of signal in both hemispheres, predominantly in posterior zones.

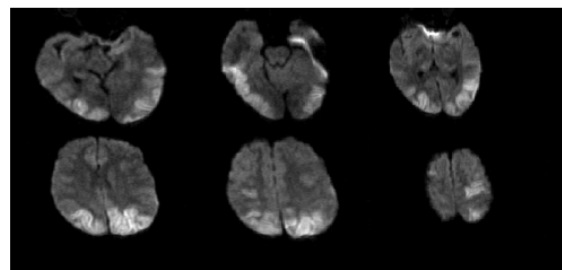


Figure 2: Brain MRI (DWI) showing an increase of signal in both hemispheres, predominantly in posterior zones.

Continuous focal seizures on his left face and arm began, which were controlled with diazepam. In the following days, his mental status, seizures and hemiparesis improved, but he remained with visual deficits. Nowadays, the patient persists with visual changes and follows in medical monitoring.

Discussion

The cause of PRES is unclear. Autoregulatory failure with resultant vasodilatation, as seen in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism [1,7-8].

PRES is commonly seen in the setting of hypertension; probably due to a breakdown of autoregulation. PRES usually presents in the set of sudden or severe hypertension. Acute elevations on blood pressure interfere with brain vessels autoregulatory capacity, resulting in vasodilatation and hyperperfusion, along with capillary leakage and edematization, a striking resemblance to hypertensive encephalopathy. However, PRES can occur without hypertension, suggesting endothelial dysfunction (such as caused by cytotoxic drugs) play an essential role in disrupting blood brain barrier [9].

Numerous factors can trigger the syndrome, most commonly: acute elevation of blood pressure, abnormal renal function and immunosuppressive therapy [1]. Other possible etiologies are eclampsia [10-12], transplantation [13], neoplasia and chemotherapy treatment [4,14,15] and renal disease acute or chronic [16].

Siebert and colleagues studied 18 patients younger than 18 years old with PRES. Acute kidney dysfunction, haematologic malignancies and immunosuppression were the most common precipitant factors. In this serie, mean blood pressure was 140/73 mmHg, and for children this is quite elevated, since they are prone to develop failure of brain vessels autoregulation at a lower blood pressure threshold than adults. One interesting fact in this study is that frontal and parietal edema was more frequent than occipital location, which gives name to the syndrome [6].

Our patient had several reasons to develop PRES. First, acute kidney dysfunction due to tumour lysis syndrome (TLS) and hypercalcemia led to an important raise in blood pressure. Second, chemotherapy is known to be a cause of PRES [4,14]. Third, high dose corticosteroid therapy might also be implicated in the fisiopathogenia. By last, infection along with neutropenia certainly contributed to an increased inflammatory state. are known to damage endothelial cells, precipitating vasodilatation and disruption of blood brain barrier. Also, to our knowledge, only 3 cases of TLS [17-19] in association to PRES had been published, one of which in a 63 year old man with LLA who died during the course of PRES [17].

The treatment of PRES is not clear; however we think that the use of antihypertensive therapy like in hypertensive emergency cases and eliminate the possible cause/triggers (like drugs, immunosuppressive agents) could be the key of an adequate treatment and for a good outcome. Treatment of hypertension and seizures, and withdrawal of causative agents are the mainstays of therapy in PRES.

Although PRES is reversible in most patients, it is not uncommon to see residual lesions on follow-up imaging and persistent symptoms. In a serie of 53 patients with PRES, the complete resolution of radiological lesion occurred in 58% of the cases [20]. Our patient remained with visual deficits despite adequate therapy. Another point to be considered is that PRES, a usually benign pathology, is seen in complex and eventually life-threatening situations [1,20-22], requiring immediate suspicion along with control of precipitating factors. Rather than relief, the diagnosis of PRES must be seen as a marker of potentially serious illness. PRES remains an enigmatic syndrome.

References

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996, 334: 494-500.
- Porcello Marrone LC, Marrone BF, Gadonski G, Huf Marrone AC, da Costa JC. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012, 10(9): 614-615.
- Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000, 21: 1199-1206.
- Marrone LC, Marrone BF, de la Puerta Raya J, Gadonski G, da Costa JC. Gemcitabine Monotherapy Associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Case Rep Oncol.* 2011, 4: 82-87.
- Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging.* 2004, 14: 89-96.
- Siebert E, Spors B, Bohner G, Endres M, Liman TG. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: Radiological and clinical findings – A retrospective analysis of a German tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013, 17(2): 169-175.
- Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist.* 2002, 8: 22-34.
- Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008, 29: 447-455.
- Auer LM. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy: experimental data and their clinical relevance with special reference to neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1978, 27: 1-111.
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology.* 2000, 217: 371-376.
- Colosimo C Jr, Fileni A, Moschini M, Guerrini P. CT findings in eclampsia. *Neuroradiology.* 1985, 27: 313-317.
- Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, Hasso AN, Thompson JR. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology.* 1988, 30: 59-64.
- Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008, 29(5): 924-930.
- Porcello Marrone LC, Marrone BF, Pascoal TA, Schilling LP, Soder RB, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated with FOLFOX Chemotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2013, 2013: 306983.
- Sengupta S, Benkers T, Blitstein M, Palmer E, Plotkin SR, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Complicating Newly-Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014, 14(4): e111-3.
- Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care.* 2006, 4(2): 133-136.
- Greenwood, M.J.; Dodds, A.J., Garrick, R.; Rodriguez, M. Posterior leukoencephalopathy in association with the tumour lysis syndrome in acute lymphoblastic leukaemia - a case with clinicopathological correlation. *Leukemia & Lymphoma.* 2003, 44(4): 719-721.
- Ozkan A, Hakyemez B, Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, et al. Tumor lysis syndrome as a contributory factor to the development of reversible posterior leukoencephalopathy. *Neuroradiology.* 2006, 48(12): 887-892.
- Kaito E, Terae S, Kobayashi R, Kudo K, Tha KK, et al. The role of tumor lysis in reversible posterior leukoencephalopa-

thy syndrome. *Pediatr Radiol.* 2005, 35(7): 722-727.

20. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, et al. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol.* 2012, 19(7): 935-943.

21. Porcello Marrone LC, Marrone BF, Neto FK, Costa FC, Thomé GG, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Following a Scorpion Sting. *J Neuroimaging.* 2013, 23(4): 535-536.

22. Marrone LC, Gadonski G, Diogo LP, Brunelli JP, Martins WA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: differences between pregnant and non-pregnant patients. *Neurol Int.* 2014, 6(1): 5376.

Anexo G – Posterior reversible encephalopathy syndrome following a scorpion sting.

Case Report

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Following a Scorpion Sting

Luiz Carlos Porcello Marrone, MD, Bianca Fontana Marrone, MD, Felipe Kalil Neto, MD, Francisco Cosme Costa, MD, Gustavo Gomes Thomé, MD, Martin Brandolt Aramburu, Lucas Porcello Schilling, MD, Tharick Ali Pascoal, MD, Giovani Gadonski, MD, PhD, Antônio Carlos Huf Marrone, MD, PhD, Jaderson Costa da Costa, MD, PhD

From the Department of Neurology, Hospital São Lucas/Instituto do Cérebro — Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil.

ABSTRACT

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinoradiologic entity not yet understood, that is present with transient neurologic symptoms and particular radiological findings. The most common imaging pattern in PRES is the presence of edema in the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres. The cause of PRES is unclear. We report a case of 13-year-old male who was stung by a scorpion and developed a severe headache, visual disturbance, and seizures and had the diagnosis of PRES with a good outcome. Numerous factors can trigger this syndrome, most commonly: acute elevation of blood pressure, abnormal renal function, and immunosuppressive therapy. There are many cases described showing the relationship between PRES and eclampsia, transplantation, neoplasia and chemotherapy treatment, systemic infections, renal disease acute, or chronic. However, this is the first case of PRES following a scorpion sting.

Keywords: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), scorpion sting, seizure, brain MRI, cerebral autoregulation, oedema, *Tityus bahiensis*.

Acceptance: Received January 10, 2012, and in revised form December 11, 2012. Accepted for publication February 23, 2013.

Correspondence: Address correspondence to Luiz Carlos Porcello Marrone, Hospital São Lucas/Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Avenida Ipiranga 6690 (room 220) – CEP, 90610-000 Porto Alegre, RS Brazil. E-mail: lcpmarrone@gmail.com.

Funding Statement: None.
Conflict of Interest: None.

J Neuroimaging 2013;23:535-536.
DOI: 10.1111/jon.12017

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual loss and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain.¹

The cause of PRES is not yet understood. Autoregulatory dysfunction, as suggested in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism. On the other hand, vasospasm with ischaemic change is also observed in some patients.^{2,3}

The most common imaging pattern in PRES is the presence of edema in the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern.¹ However, other structures (such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes) may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be involved.⁴

Of around 1,500 species of scorpions worldwide, only 30 are potentially dangerous to human.⁵ The incidence and severity vary around the world; in Brazil, *Tityus bahiensis* is one of the most venomous scorpions and is responsible for most of the accidents that occur in our country.⁶ There is no relationship between PRES and scorpion sting in the literature.

Case Report

A male 13-year-old patient, previously healthy, was stung by a scorpion (*Tityus bahiensis*) in his right foot. Two hours after the sting, he initiated with severe headache, vomiting, and visual disturbance. He was relocated to a Basic Health Unit, where he presented two seizures 12 hours after the sting, and after these seizures, he developed an altered mental state. On examination, he was obtunded, afebrile, heart rate 92 per minute and his blood pressure was 90/60 mmHg. After 4 hours, he was hemodynamically stable (blood pressure 130/80 mmHg) and was relocated to another hospital where he received an acute treatment (vaccine tetanus, intravenous saline .9%, and

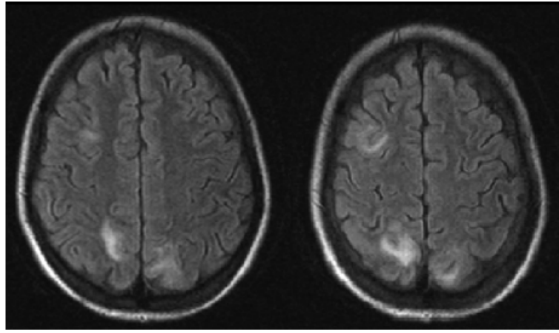


Fig 1. Brain MRI FLAIR showing an increase of signal in both occipital lobes and in right frontal lobe.

fenitoin). The creatinine was .83 and there was no other alteration in blood basic tests.

A brain MRI was performed that showed an increase of signal in both occipital lobes, with a symmetric pattern and in right frontal lobe (Fig 1).

After 5 days, the patient was totally asymptomatic and a new brain MRI was performed 3 weeks after the first that shows no evidence of edema or other abnormalities.

Discussion

Since the first large series of PRES described by Hinchey in 1996, many papers were published; however, the precise pathophysiological mechanism remains unclear.¹ In 2000, Casey et al proposed the term PRES.⁷ Numerous factors have been seen in the setting of PRES or in association with PRES including: acute elevation of blood pressure, abnormal renal function, and immunosuppressive therapy.¹ Other possible etiologies are eclampsia,⁸ transplantation, neoplasia and chemotherapy treatment,⁹ systemic infections, renal disease acute, or chronic.¹⁰

We conducted a review of the Pubmed in May 2012 and found only one case that shows the relationship between insect bites/sting and PRES. Loh and colleagues report a case of a 29-year-old woman who presented acute renal failure and PRES after a multiple wasp sting.¹¹

Scorpion sting has many clinical manifestations, such as pain sensation at the sting site, followed by itch, erythema, local tissue swelling, and ascending hyperesthesia, that persists for several weeks, and is the last symptom to resolve before the victim recovers. Hyperthermia, tachypnea, tachycardia, hypertension, arrhythmia, and other symptoms are also described.¹²

The most common neurological manifestations are ptosis, dysphagia, pharyngeal reflex loss or muscle spasm, paralysis, and seizure. Scorpion sting can cause cerebrovascular accidents by various mechanisms such as venom-induced autonomic disorders leading to hypertension, hypotension, disseminated intravascular coagulation, or vasculitis.

There are few reports about central neurological manifestation and the venom of scorpion. Dube and colleagues reported a case of intracerebral bleed following scorpion sting.¹³

PRES is commonly seen in the setting of hypertension or endothelial dysfunction; probably due to a breakdown of autoreg-

ulation. The autoregulation is an intrinsic function of the vasculature of the brain, designed to maintain a stable blood flow independent of the variation of blood pressure. In animal models, when a severe increase in blood pressure beyond the upper limit of autoregulation was caused, occur an arteriolar dilation, injury to the capillary bed, vasogenic edema, and vessel injury with altered artery morphology.¹⁴ The upper limits of autoregulation range among the patients. This limit depends primary on the capillary hydrostatic pressure, under the influence of the systolic blood pressure, the integrity of blood-brain barrier, and other situations (various disease and neurotoxic agents).¹⁵

In this case, we think that variation of blood pressure and endothelial dysfunction due to scorpion venom can lead to a breakdown of cerebral autoregulation. Another potential cause in this case could be systemic immune trigger in the setting of scorpion venom. This clinical report demonstrated that scorpion sting can lead to a PRES.

References

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494-500.
- Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8:22-34.
- Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447-455.
- Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89-96.
- Prendini L. Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy and standards for peer review in online publishing. *Cladistics* 2005;21:446-494.
- Lourenço GA, Lebrun I, Dorce VAC. Neurotoxic effects of fraction isolated from *Tityus bahiensis* scorpion venom. *Toxicol* 2002;40:149-157.
- Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1199-1206.
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000; 217:371-376.
- Marrone LC, Marrone BF, Raya JP, et al. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol* 2011;4:82-87.
- Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(10):2179-2290.
- Loh HH, Tan CHH. Acute renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome following multiple wasp sting: a case report. *Med J Malaysia* 2012;67:133-135.
- Petrichevich VL. Scorpion Venom and the inflammatory response. *Mediators Inflamm* 2010; doi:10.1155/2010/903295.
- Dube S, Sharma VK, Dubey TN, et al. Fatal intracerebral haemorrhage following scorpion sting. *J Indian Med Assoc* 2011;109(3):194-195.
- Auer LM. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy: experimental data and their clinical relevance with special reference to neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1978;27:1-111.
- Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol* 2011;31(2):202-215.

Anexo H – Posterior reversible encephalopathy syndrome: differences between pregnant and non-pregnant patients.



Posterior reversible encephalopathy syndrome: differences between pregnant and non-pregnant patients

Luiz Carlos Porcello Marrone,¹

Giovani Gadonski,²

Luciano Passamani Diogo,¹

João Pedro Farina Brunelli,¹

William Alves Martins,¹

Gabriela de Oliveira Laguna,¹

Laura Fuchs Bahlis,¹

João Rubião Hoefel Filho,³

Bartira Ercília Pinheiro da Costa,²

Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo,²

Antônio Carlos Huf Marrone,¹

Jaderson Costa da Costa¹

¹Service of Neurology, ²Service of Nephrology and ³Service of Radiology, Instituto do Cérebro, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

dominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain.¹ The cause of PRES is not yet understood. Auto-regulatory failure with resultant vasodilation, as seen in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism. On the other hand, vasospasm with ischemic change is also observed in some patients.^{2,3}

Several factors can trigger the syndrome, most commonly: acute elevation of blood pressure, abnormal renal function and immunosuppressive therapy.¹ Other possible etiologies are eclampsia,⁴⁻⁷ transplantation,⁸ neoplasia and chemotherapy treatment,⁹ systemic infections,¹⁰ renal disease acute or chronic.^{11,12}

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes (Figure 1).¹ However, other structures (such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes) may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be involved.¹³

Pre-eclampsia (PE) is one of the most common situations described in association with PRES. PE is a multisystem disorder that complicates 3-8% of pregnancies in Western countries,^{14,15} and has a complex pathophysiology. Defective invasion of the spiral arteries by cytotrophoblast cells is observed during pre-eclampsia.¹⁶ The crucial issue to understand is that the prime mover of PE is abnormal placentation. Two common theories appear to be interlinked, a genetic theory and an immunological theory.¹⁷ Clinical and laboratory tests are intended to define and determine the severity of PE. Headaches, tinnitus, visual disorders, brisk tendon reflexes, and vigilance disorders are related to cerebral edema; oliguria to acute renal failure; uterine contraction, vaginal bleeding to placental abruption; vomiting to HELLP syndrome (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count); and epigastric pain to subcapsular hepatic hematoma; and dyspnea to cardiac failure. Eclampsia, the major neurological complication of pre-eclampsia, is defined as a convulsive episode or any other sign of altered consciousness arising in a setting of PE, and which cannot be attributed to a pre-existing neurological condition. Delivery is the only curative treatment for PE.¹⁸

Materials and Methods

We realized a study on 38 cases of PRES (18

Correspondence: Luiz Carlos Porcello Marrone, Hospital São Lucas, Instituto do Cérebro, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga 6690, room 220, Porto Alegre, 90610-000 RS, Brazil.
Tel. +55.519.682.8472 - Fax: +55.513.320.5144
E-mail: lcpmarrone@gmail.com

Key words: posterior reversible encephalopathy syndrome, reversible leukoencephalopathy, eclampsia/pre-eclampsia, brain magnetic resonance image, cerebral autoregulation.

Contributions: the authors contributed equally.

Conflict of interests: the authors declare no potential conflict of interests.

Received for publication: 28 February 2014.

Revision received: 6 March 2014.

Accepted for publication: 7 March 2014.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright L.C. Porcello Marrone et al., 2014
Licensee PAGEPress, Italy
Neurology International 2014; 6:5376
doi:10.4081/ni.2014.5376

pregnant and 20 non-pregnant patients), that were admitted to the Neurologic Service of Hospital São Lucas-PUCRS (Brazil) or that were assisted in other units of the same hospital by our services. All the patients underwent a brain magnetic resonance image (MRI): 36 patients (94.73%) were submitted to two brain MRI; 1 was submitted to one brain MRI plus one brain CT; and the other one realized only one exam. The following data was evaluated: age, sex, previous diseases and past medical history, use of medications, the neurologic manifestations, the highest blood pressure during the neurologic presentation, the highest creatinine during the period of observation and the neuroimage alterations in brain MRI.

The highest blood pressure was measured during the 48 hours before the neurologic manifestation and the highest creatinine was analyzed during a mean period of two week before the neurologic manifestation. All the brain MRI were analyzed by a neurologist, who had no contact with the patient's clinical data. We analyzed the data using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). We applied Chi-square test or Exact Fischer test for comparing data with non-parametric distribution and the Student t test for comparison of means. A P value <0.05 was considered significant. All of the procedures and protocols executed in this study were approved by the Institutional Ethics Committee from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical-radiologic entity not yet understood, that presents with transient neurologic symptoms and particular radiological findings. Few papers show the differences between pregnant and non-pregnant patients. We review the cases of 38 women diagnosed with PRES, in order to find significant differences between pregnant (18) and non-pregnant (20) patients. We found differences among the age of patients (25.83 years old in pregnant and 29.31 years old in non-pregnant; $P=0.001$); in the mean of highest systolic blood pressure, that was higher in non-pregnant group (185:162 mmHg; $P=0.121$); and in creatinine levels that was higher in non-pregnant group (3.47:1.04 mg/dL; $P=0.001$). To our knowledge, just a few papers analyzed whether PRES syndrome presented in the same way in pregnant and non-pregnant patients. The differences and the possible pathophysiology of this syndrome still remain enigmatic.

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual loss; it is associated with white matter vasogenic edema pre-



Results

It was performed a review of 38 cases of patients with the diagnosis of PRES, that were assisted in Hospital São Lucas-PUCRS. Among this 38 cases, with mean age 25.11 years old (range from 2 to 74) and 78.9% of female, there were three children, that were excluded of some analyzes. The children were excluded of analyze of the creatinine and blood pressure, because in our opinion, their age didn't premises us to include them in some evaluations (creatinine level and blood pressure). By the way, it was identified 34 patients (eighteen were pregnant or in puerperium period). The other group was composed by four patients with lupus, four with neoplasia in chemotherapy,^{9,19} four with glomerulonephritis, two patients with hypertension, two patients in use of Tacrolimus after renal transplantation, two patients with Hemolytic Uremic syndrome, one after scorpion sting and one patient with alteration of renal function.²⁰

The mean age of the group of pregnant patients was 25.83 years old and was 29.31 years old in the other group. The group of non-pregnant patients was composed by five men and eleven women.

There was an important difference in the highest systolic blood pressure among both groups. In the non-pregnant group the mean highest systolic blood pressure was 185 mmHg and in the pregnant group was 162 mmHg, but without statistical difference.

The mean creatinine was 3.47 mg/dL in the non-pregnant patients and was 1.04 mg/dL in the pregnant patients.

The most common symptom was headache in both groups 78.8% overall (reported by 88.9% of the pregnant patients and 70% of non-pregnant patients); followed by visual disturbance 65.8% overall (66.7% of pregnant patients and 65% of non-pregnant patients); seizure 63.2% overall (50% in pregnant group and 75% in non-pregnant group) and mental status alteration (22% of pregnant patients and 52% of non-pregnant patients).

The alterations in all patients and the neuroimaging findings are described in Table 1.

Discussion and Conclusions

Since 1985, neuro-radiologic findings had been described in the presence of eclampsia and other pregnant dysfunctions.⁵ After its first description in 1996, many papers were published; however the precise pathophysiological mechanism remains unclear.¹ In 2000, Casey *et al.* proposer the term Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome.²¹ Few papers analyzed if the syndrome presented in

pregnant patients was the same described in the other patients with PRES.

In our group of patients, there was a difference in creatinine level; both of them with higher value in non-pregnant group. Even excluding the patient with renal disease (in case of creatinine level analyzes), the difference between the groups remains.

In 2009, Roth explored the differences between pregnant patients and non pregnant patients in a very interesting paper. Studying 21 patients, Roth described few differences in both groups, like headache was more reported by pregnant patients (87.5%) than non-pregnant patients (30.8%) and visual disturbance that was also more reported in pregnant patients than in non-pregnant patients (75% vs 46.2%). In this study, the mean age of pregnant patients was 22 years old and was 49 years old in the group of non-pregnant

patients. The blood pressures of both groups were very similar.²²

Liman and colleagues performed the investigation of the mean arterial pressure in different groups of patients with PRES and found in infection (131 mmHg), auto-immunes disorders (123 mmHg), eclampsia (119 mmHg) and chemotherapy (110 mmHg).²³ Liman also reported that preeclampsia-eclampsia patients had significantly less severe edema, less cytotoxic edema, hemorrhage and contrast enhancement, while more frequent complete resolution of edema and less frequent residual structural lesions were seen on follow-up imaging.²⁴ PRES is commonly seen in the setting of hypertension; probably due to a breakdown of autoregulation.

The autoregulation is an intrinsic function of the vasculature of the brain, designed to maintain a stable blood flow independent of

Table 1. Differences among pregnant and non-pregnant patients.

	Pregnant	Non-Pregnant	P
Age	25.83	29.31	0.001*
Highest systolic blood pressure, mmHg*	162	185	0.121
Patients systolic blood pressure >160 mmHg, %	66.7	81	0.308
Patients systolic blood pressure >180 mmHg, %	16.7	61.9	0.004*
Highest creatinine, mg/dL*	1.04	3.47	0.001*
Headache (%)	88.9 (16)	70 (14)	0.154
Seizure (%)	50 (9)	75 (15)	0.111
Visual disturbance (%)	66.7 (12)	65 (13)	0.914
Altered mental status (%)	22 (4)	55 (11)	0.039*
Magnetic resonance findings (%)			
Occipital	83.3 (15)	100 (20)	0.057
Parietal	55.6 (10)	65 (13)	0.552
Frontal	27.8 (5)	30 (6)	0.565
Temporal	22.2 (4)	30 (6)	0.587

*Patients with less than 12 years old were excluded of analysis.

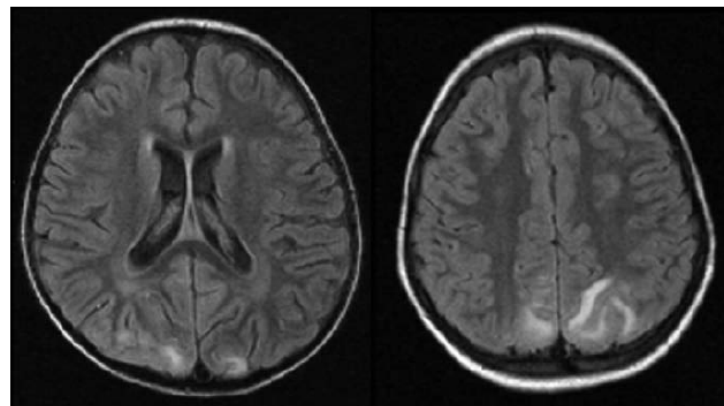


Figure 1. Brain magnetic resonance imaging (FLAIR) showing an increase of signal in both parieto-occipital lobes.

the variation of blood pressure. In animal models, when a severe increase in blood pressure beyond the upper limit of autoregulation was caused, occur an arteriolar dilation, injury to the capillary bed, vasogenic edema and vessel injury with altered artery morphology.²⁵ The upper limits of autoregulation range among the patients. This limits depends primary on the capillary hydrostatic pressure, under the influence of the systolic blood pressure, the integrity of blood-brain barrier and other situations (like medications).²⁶

Evaluating the differences of blood pressure among pregnant and non-pregnant patients, we demonstrated that pregnant patients present breakdown of cerebral autoregulation with lower mean arterial blood pressure. We speculate that the pregnant patients had different triggers of the other patients and the fact of the delivery is the curative treatment for PE can represent the finish of the stimulus for the brain vasogenic edema. Is it the reason that causes differences in the pregnant patients when compared with non-pregnant patients? This paper contributes showing differences of blood pressure and creatinine in this both groups. The precise pathophysiology mechanism of this syndrome remains enigmatic.

References

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8:22-34.
- Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447-55.
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371-6.
- Colosimo C Jr, Fileti A, Moschini M, Guerrini P. CT findings in eclampsia. *Neuroradiology* 1985;27:313-7.
- Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, et al. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology* 1988;30:59-64.
- Naheedy MH, Biller J, Schiffer M, et al. Toxemia of pregnancy: cerebral CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:497-501.
- Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:924-30.
- Marrone LC, Marrone BF, Raya JP, et al. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol* 2011;4:82-7.
- Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2179-90.
- Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1921-9.
- Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care* 2006;4:133-6.
- Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89-96.
- Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens* 2010;28:1349-55.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
- Fisher SJ, McMaster M, Roberts M, eds. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. Amsterdam: Academic Press, Elsevier; 2009.
- Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med* 2008;36:38-58.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, et al. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-74.
- Porcello Marrone LC, Marrone BF, Pascoal TA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with FOLFOX Chemotherapy. *Case Rep Oncol Med* 2013;2013:306983.
- Porcello Marrone LC, Fontana Marrone B, Kaili Neto F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome following a scorpion sting. *J Neuroimaging* 2013;23:535-6.
- Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1199-06.
- Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: is there a difference between pregnant and non-pregnant patients? *Eur Neurol* 2009;62:142-8.
- Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol* 2012;259:155-64.
- Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, et al. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol* 2012;19:935-43.
- Auer LM. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy: experimental data and their clinical relevance with special reference to neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1978;27:1-111.
- Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol* 2011;31:202-15.

Anexo I – PRES with asymptomatic spinal cord involvement. Is this scenario more common than we know?

Citation: *Spinal Cord Series and Cases* (2016) **3**, 15001; doi:10.1038/scsandc.2015.1
 © 2016 International Spinal Cord Society All rights reserved 2058-6124/16



www.nature.com/scsandc

CASE REPORT

PRES with asymptomatic spinal cord involvement. Is this scenario more common than we know?

LCP Marrone, WA Martins, JPF Brunelli, H Fussiger, GF Carvalho, JRH Filho, RB Soder, M Schuck, FS Viola, ACH Marrone and JC da Costa

INTRODUCTION: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is an entity characterized by neurologic symptoms such as headaches, altered mental status, seizures and visual changes, and it is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the posterior occipital and parietal lobes of the brain.

CASE REPORT: A 19-year-old patient developed PRES after the use of chemotherapy for a testicular teratocarcinoma and after the development of a blood pressure elevation.

DISCUSSION: Few cases described the involvement of the spinal cord in this syndrome. In the majority of these cases, the spinal cord involvement was asymptomatic or with few symptoms of spinal cord disease.

Spinal Cord Series and Cases (2016) **3**, 15001; doi:10.1038/scsandc.2015.1; published online 7 January 2016

INTRODUCTION

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic syndrome that is characterized by headaches, altered mental status, seizures and visual disturbance, and it is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the posterior occipital and parietal lobes of the brain.¹

Many factors can act as triggers of this syndrome; the most common factors are the acute elevation of blood pressure, such as during eclampsia, abnormal renal function and immunosuppressive therapy.^{1,2} Other possible etiologies already described are autoimmune diseases (lupus)³, allogeneic bone marrow and solid organ transplantation^{4,5}, neoplasia and chemotherapy treatment^{6,7}, systemic infections, sepsis^{8,9} and exposure to venom.³⁻¹⁰

The pathophysiology of PRES remains unclear; however, it appears to be related to cerebral autoregulation failure. The cerebral autoregulation maintains the cerebral blood flow constant over a range of mean blood pressures by arteriolar vasoconstriction and vasodilatation.¹¹ If the upper limit of cerebral autoregulation is exceeded, the arteriolar system will dilate leading to brain hyperperfusion and blood-brain barrier disruption, allowing a cerebral edema.^{11,12}

The most common radiological presentation of PRES is an increase of signal in T2-fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) in both parieto-occipital lobes.^{1,2} There are a few cases in literature that describe the spinal cord involvement in this syndrome.

CASE REPORTS

We report the case of a 19-year-old patient with a history of testicular teratocarcinoma treated with local surgery and BEP (bleomycin, cisplatin and etoposide) chemotherapy who was submitted to an extensive resection of paraaortic lymph nodes. After this procedure, he developed a stenosis in his right renal artery and secondary hypertension. On admission, his creatinine level raised to 2.35 mg dl⁻¹, and it came back to normal values a week later. Two months later he came to the emergency room

complaining of headache, nausea and a central scotoma in the left eye. On examination, blood pressure levels were 180/140 mm Hg, heart rate was 85 and his temperature was normal. Partial third-nerve palsy was evident, along with gait ataxia and bilateral optic disc edema, retinal hemorrhages and vasospasm. Mental status and muscular strength were unremarkable.

Laboratory studies showed a creatinine value of 1.01 mg dl⁻¹, and undetectable B-HCG and alpha-fetoprotein. His laboratory test results were as follows: uric acid, 4.6 mg dl⁻¹; LDH, 614 U l⁻¹; sodium, 138 meq l⁻¹; and potassium, 3.6 meq l⁻¹. Initial brain CT scan did not show any abnormalities.

He was admitted and was started on intravenous antihypertensive drugs to control the severely elevated blood pressure.

We performed brain magnetic resonance imaging (MRI) studies that demonstrated bilateral basal ganglia and brain stem increase of signal in FLAIR, suggestive of PRES. The brain MRI also showed a cyst in the left temporal lobe (Figure 1). Because of involvement of the brain stem, we performed a cervical spinal cord MRI to evaluate the extension of the lesion, and this MRI showed an increase of signal in T2 in the interior of the cervical spinal cord. (Figure 2) Despite extensive edematous lesions on the spinal cord, he remained without sensitive and motor deficits. After his BP and creatinine peaked to 240/140 and 1.54 mg dl⁻¹, respectively, his condition started to improve quickly, which completely resolved his neurological symptoms.

Two weeks later a control MRI did not show any permanent lesion. Nowadays, 6 months after the episode, he is currently on blood pressure medications and remains asymptomatic.

DISCUSSION

After Hinchey's paper in 1996, many new publications had reported clinical situations and drugs that can be directly or indirectly associated with PRES¹ Nowadays, PRES is a clinicoradiologic entity encountered in several clinical conditions. The increase in PRES descriptions in literature is becoming more common because of the elevation of the number of patients in

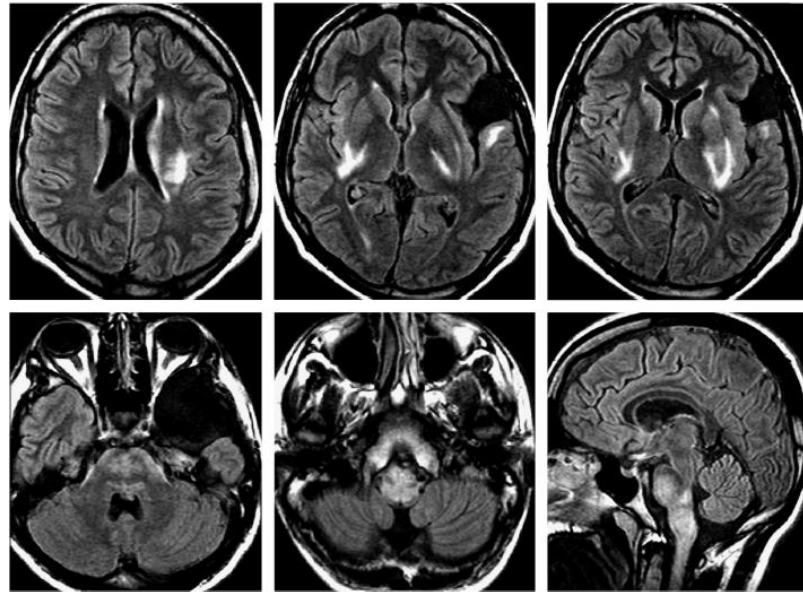


Figure 1. Brain MRI showing an increase of signal in T2/Flair in bilateral basal ganglia and brain stem.

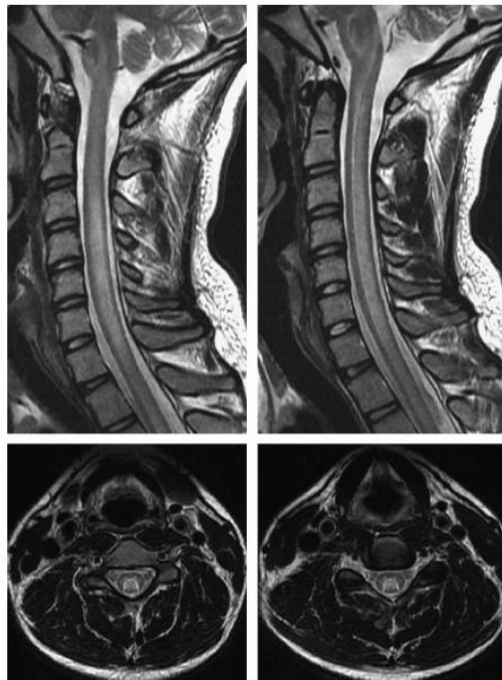


Figure 2. Cervical MRI demonstrated an increase of signal in T2 in the interior of the spinal cord.

chemotherapy and in the use of immunosuppressive agents, as well as the widespread of MRI technology.

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of an edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes. However, other structures such as the brain stem, cerebellum and frontal and temporal lobes may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter the cortex and the basal ganglia may also be affected. The reversibility of the clinical manifestation and the improvement in the neuroimage exams are 'hallmarks' of the PRES.^{1,8,13} There are a few cases in literature that report the involvement of the spinal cord in this syndrome.¹⁴⁻¹⁸

The elevation of blood pressure was reported in the cases of spinal cord involvement in PRES. In the case described in this paper, the patient was exposed to many triggers for PRES: elevation of blood pressure, acute renal failure and chemotherapy.¹⁴⁻¹⁸

Another interesting topic is that PRES involves predominantly the white matter of the brain, and in the brain stem and spinal cord the lesions described affect the gray matter. Normally, patients with spinal cord lesion had alterations in neurological examination (sensitive and motor deficits). However, in this case and in other previously described cases, there were no neurological deficits related to spinal cord lesion. There is only one case that describes a neurological signal (Babinski sign) in a patient with spinal cord involvement.¹⁴⁻¹⁷

The prediction for posterior brain regions is not yet understood. Probably, the low sympathetic innervation in posterior circulation leads to the prediction for this topography.¹⁹ Typically, PRES occurs predominantly in vertebro-basilar artery topography

distribution. The cervical spinal cord is irrigated by the anterior spinal arteries (that are branches of vertebral arteries).²⁰

In the experience of our group, we evaluated 51 patients during the past 5 years and this is the first case of spinal cord injury in patients with PRES.

In the majority of these cases, the spinal cord involvement was asymptomatic or with few symptoms of spinal cord disease. We speculate that the involvement of the spinal cord is more common than we see described in literature, because spinal cord involvement leads to none or few symptoms, and there are few patients with PRES who were submitted to cervical spinal cord MRI.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A *et al*. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; **334**: 494–500.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; **29**: 1036–1042.
- Marrone L, Streck Ade S, Staub HL, de Freitas CZ, Costa J, Gadonski G. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and systemic lupus erythematosus: report of two cases. *Rev Bras Reumatol* 2012; **52**: 804–810.
- Sukumaran S, George B, Nair HP, Drobyski WR. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a consequence of high dose steroid administration after autologous PBSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010; **45**: 779–780.
- Cruz RJ Jr, DiMartini A, Akhavanheidari M, Iacovoni N, Boardman JF, Donaldson J *et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome in liver transplant patients: clinical presentation, risk factors and initial management. *Am J Transplant* 2012; **12**: 2228–2236.
- Marrone LC, Marrone BF, Raya JP, Gadonski G, Da Costa JC. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol* 2011; **4**: 82–87.
- Porcello Marrone LC, Marrone BF, Pascoal TA, Schilling LP, Soder RB, Ferreira SS *et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with FOLFOX chemotherapy. *Case Rep Oncol Med* 2013; **2013**: 306983.
- Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; **27**: 2179–2190.
- de Haro C, Ferrer R, Tercero A, Vallés J. Posterior reversible encephalopathy syndrome (pres) in sepsis. *Med Intensiva* 2012; **9**: 656–658.
- Porcello Marrone LC, Marrone BF, Neto FK, Costa FC, Thomé GG, Aramburu MB *et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome following a scorpion sting. *J Neuroimaging* 2013; **4**: 535–536.
- Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; **15**: 413–416.
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; **2**: 161–192.
- Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG *et al*. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; **51**: 1369–1376.
- Lapuyade B, Sibon I, Jeanin S, Dousset V. Spinal cord involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 35.
- Choh NA, Jehangir M, Rasheed M, Mira T, Ahmad I, Choh S. Involvement of the cervical cord and medulla in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Ann Saudi Med* 2011; **31**: 90–92.
- Briganti C, Caulo M, Notturmo F, Tartaro A, Uncini A. Asymptomatic spinal cord involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 2009; **73**: 1507–1508.
- Matiello M, Magana SM, Weinshenker BG. Asymptomatic spinal cord involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 2010; **74**: 1478–1479.
- de Havenon A, Joos Z, Longenecker L, Shah L, Ansari S, Digre K. Posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement. *Neurology* 2014; **83**: 2002–2006.
- Beausang-Linder M, Bill A. Cerebral circulation in acute arterial hypertension-protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand* 1981; **111**: 193–199.
- Lazorthes G, Gouaze A, Zadeh O, Santini JJ, Lazorthes Y, Burdin Ph. Arterial vascularization of the spinal cord. Recent studies of the anatomic substitution pathways. *J Neurosurg* 1971; **35**: 253–262.

Anexo J – Blood-brain barrier breakdown in reduced uterine perfusion pressure: a possible model of posterior reversible encephalopathy syndrome.

ARTICLE IN PRESS

Blood–Brain Barrier Breakdown in Reduced Uterine Perfusion Pressure: A Possible Model of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Luiz Carlos Porcello Marrone, MD,* Giovani Gadonski, MD, PhD,†
 Gabriela de Oliveira Laguna, MD,* Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, MD, PhD,†
 Bartira Ercilia Pinheiro da Costa, MD, PhD,† Maria Francisca Torres Lopes, MD,‡
 João Pedro Farina Brunelli, MD,* Luciano Passamani Diogo, MD, PhD,*
 Antônio Carlos Huf Marrone, MD, PhD,* and Jaderson Costa Da Costa, MD, PhD*

Background: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual disturbances and is associated with white matter vasogenic edema. There are no experimental models to study PRES brain changes. *Methods:* Twenty-eight pregnant Wistar rats were divided into 4 groups of 7: (1) pregnant-control; (2) reduced uterine perfusion pressure (RUPP); (3) invasive blood pressure (IBP); and (4) reduced uterine perfusion pressure plus invasive blood pressure (RUPP-IBP). The RUPP and RUPP-IBP groups were submitted to a reduction of uterine perfusion pressure at pregnancy days 13 to 15. The invasive mean arterial pressure of the IBP and RUPP-IBP groups was measured on day 20. The blood–brain barriers (BBBs) of all groups were analyzed using 2% Evans Blue dye on day 21. *Results:* RUPP rats had higher blood pressures and increased BBB permeability to Evans Blue dye compared with the control animals. Brain staining occurred in 11 of 14 RUPP rats and in none of the control groups ($P < .0001$). *Conclusions:* The pathophysiology of PRES remains unclear. Here, we described the use of RUPP rats as a potential model to better comprehend this syndrome. **Key Words:** Posterior reversible encephalopathy syndrome—blood–brain barrier—experimental model—reduction of uterine blood pressure—hypertension.

© 2014 by National Stroke Association

From the *Neurology Service, Hospital São Lucas and Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); †Nephrology Service, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); and ‡Pathology Service (Anatpat), Hospital Moínhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.

Received December 2, 2013; revision received March 5, 2014; accepted March 14, 2014.

Address correspondence to Luiz Carlos Porcello Marrone, MD, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Avenida Ipiranga 6690 (sala 220), CEP 90610-000 Porto Alegre-RS, Brazil. E-mail: lcpmarrone@gmail.com.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2014 by National Stroke Association

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.012>

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual loss. It associated with white matter vasogenic edema on radiologic imaging, predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain.¹ Numerous factors can trigger the syndrome, most commonly an acute elevation of blood pressure, renal dysfunction, and/or immunosuppressive therapy.¹ Pre-eclampsia (PE) is one of the most common syndromes that is associated with PRES. Other clinical conditions that are associated with PRES are transplantation,² cancer and chemotherapy treatment,³ systemic infections,⁴ and acute or chronic renal diseases.^{5,6}

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes.¹ However, other structures (such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes) may also be involved. The abnormality primarily affects the subcortical white matter, but the cortex and the basal ganglia may also be involved.⁷

The cause of PRES is unknown. Autoregulatory failure with resultant vasodilation, as observed in hypertensive encephalopathy, is often suggested as the underlying mechanism.⁸ On the other hand, vasospasm with ischemic changes is also observed in some patients.^{8,9} To our knowledge, a PRES animal model evaluating the underlying mechanisms of this serious syndrome has not yet been established. A well-established model of PE in rats is the reduced uterine perfusion pressure (RUPP), which is associated with arterial hypertension, increased urinary protein excretion, reduced glomerular filtration rate and renal plasma flow, and decreased litter size and pup weight.^{10,11}

The blood–brain barrier (BBB) of RUPP animals has not been previously examined. We hypothesize that altered permeability is present and that this model may be proposed to study PRES.

Methods

All the studies were performed in age-matched, timed pregnant Wistar rats. The animals were housed in a temperature-controlled room (23°C) with a 12:12-hour light:dark cycle. All the experimental procedures and protocols executed in this study were approved by the Institutional Animal Care and Ethics Committee from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Twenty-eight pregnant rats were divided in 4 groups: (1) pregnant-control group (n = 7); (2) RUPP group (n = 7); (3) invasive blood pressure (IBP) group (n = 7); and (4) reduced uterine perfusion pressure plus invasive blood pressure (RUPP-IBP) group (n = 7).

Protocol for RUPP

The animals of the 2 groups (RUPP and RUPP-IBP) were submitted to the intervention to reduce the uterine perfusion pressure.

From day 13 to day 15 of pregnancy, the pregnant rats were anesthetized with 5% of ketamine and 2% of xylazine by intraperitoneal injection. The abdominal cavity was approached via a midline incision. The lower abdominal aorta was exposed, and a silver clip (.2 mm interdiameter) was placed around the aorta above the iliac bifurcation and below the renal arteries as previously described.^{10,12,13}

This procedure has been shown to reduce the uterine perfusion pressure in the gravid rat by 40%.¹⁴ The

compensation of blood flow to the placenta occurs in pregnant rats by an adaptive increase in the ovarian blood flow. Consequently, a silver clip (.2 mm interdiameter) was also placed on the main uterine branches of both the right and left ovarian arteries.¹⁵

The RUPP rats in which the clipping procedure resulted in maternal death (n = 1) or total reabsorption (n = 3) of the fetuses were excluded from the study. All the other animals had at least 8 pups.

Protocol for Measurement of Invasive Blood Pressure

The animals of the 2 groups (mean invasive blood pressure and RUPP-IBP) were submitted to the measurement of mean arterial pressure (MAP).

On day 20, an arterial catheter was placed in the carotid artery under anesthesia. On day 21, the measurement of MAP in the conscious rat was performed using a pressure transducer. The arterial pressure was monitored with a pressure transducer connected to the Kananda arterial pressure recording device (Dr. Marcio Flavio Dutra Moraes, Belo Horizonte, Brazil). Kananda is a device that transforms blood pressure measurements via sphygmomanometer into records on a microcomputer in real time.¹⁶

The measured blood pressure values were transferred to the Excel 2007 software to calculate the MAP of these groups.

Evaluation of the BBB by Evans Blue and Brain Tissue Processing

The BBB permeability was evaluated in all the animals using Evans Blue at day 21. Evans Blue dye (2% wt/vol in .9% NaCl) was intravenously administered (3 mL/kg) via the tail vein at the start of a 3-hour perfusion. At the end of perfusion, the rats were transcardially perfused with 250 mL cold phosphate buffered saline to remove the intravascular Evans Blue dye. The brains were then removed and rapidly frozen in a -20°C freezer.

Brain Evaluation

All the rat brains were macroscopically evaluated by a pathologist who was unaware of the groups. After this analysis, the brains were prepared for a microscopic evaluation using an Olympus CH-30 electronic microscope (Olympus, Tokyo, Japan). The brains were cut into 30 µm coronal sections with a cryostat for microscopic evaluation.

Statistical Analysis

Data were analyzed using Statistical Package for the Social Science version 16.0 (SPSS/IBM–Chicago, IL). The results are presented as the mean and standard deviation. The comparisons between the groups were performed using Student *t* test or the chi-square test.

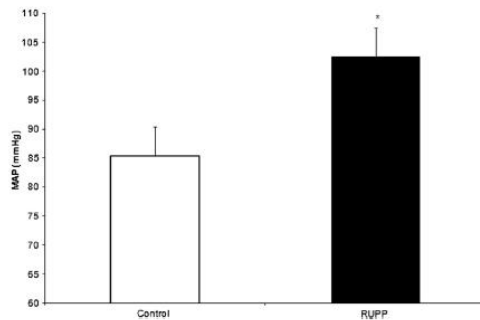


Figure 1. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) group mean arterial pressure (MAP) increased significantly compared with the control group (102.5 ± 8.3 mm Hg vs 85.4 ± 2.2 mm Hg, $P < .002$).

Results

The MAP in the RUPP group was significantly higher than that of the controls (102.5 ± 8.3 mm Hg vs 85.4 ± 2.2 mm Hg, $P < .002$; Fig 1).

The BBB permeability was examined in the 28 rats from the 4 groups. Evans Blue dye was detected in

brain parenchyma in the 2 groups that were submitted to reduced uterine perfusion pressure (RUPP and RUPP-IBP). Evans Blue was present in the parenchyma of 6 of the 7 animals in the RUPP group and 5 of the 7 in the RUPP-IBP group. Only 1 hemispheric brain staining was observed in 2 animals from each of the RUPP groups.

In the control groups (pregnant-control and IBP groups), there was no staining of the brain. Brain staining occurred in 11 of the 14 RUPP or RUPP-IBP brains (Fisher exact test, $P < .0001$). Macroscopic examination revealed an intense diffused uptake, especially of the blue pigment in the cortex of the RUPP brains (Fig 2).

On microscopic examination, histologic differences were observed between the RUPP and the controls. RUPP animals had an increased perivascular space, which was not present in the pregnant-controls or IBP (Fig 2). An interesting observation on microscopic examination was that the cell density was reduced in the group submitted to RUPP when compared with the groups that were not subjected to RUPP (7.9 ± 1.1 cells per field \times 10.6 ± 1.5 cells per field, $P < .0001$).

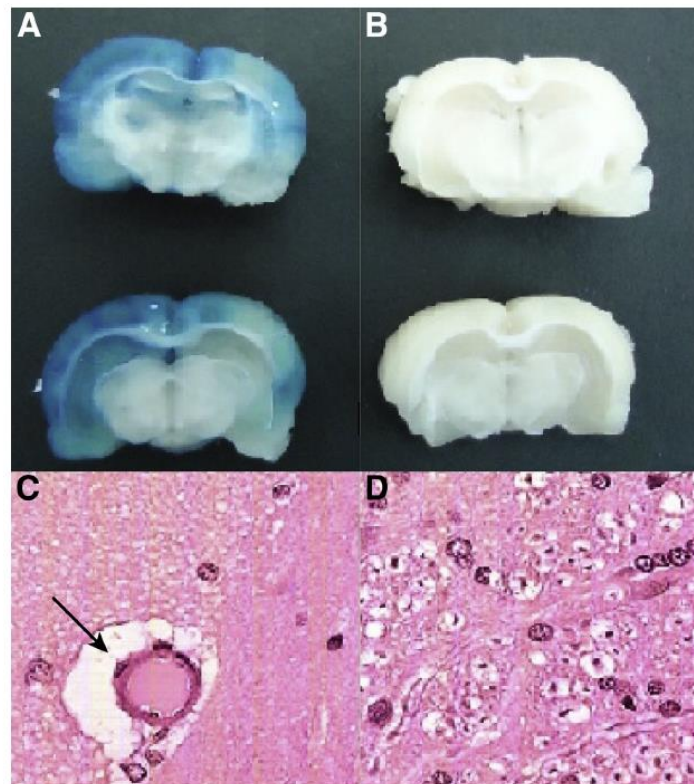


Figure 2. Macroscopic and microscopic samples. Brain slices from animals subjected to reduced uterine perfusion pressure (RUPP) after staining with Evans Blue in the RUPP group (A) and the control group (B); histologic sections stained with hematoxylin and eosin ($400\times$) RUPP animal (C) vs control animal (D). Lower cell density and increased perivascular space (arrowhead) in RUPP animal (C).

Discussion

For the first time, we have demonstrated the altered BBB permeability in the RUPP model of PE. We suggest that this model may be used to further investigate the pathophysiologic mechanisms involved in PRES.

The search for an experimental model that simulated PRES made us consider using a PE animal model. In our experience, PE is the most frequent cause of PRES at São Lucas Hospital (Porto Alegre, Brazil). The RUPP model is an established model for the study of the physiopathologic features of PE and is an excellent opportunity to examine the brain. The changes found in the brains of the RUPP animals, arising from the breakdown of the BBB, were confirmed with the macroscopic and microscopic identification of Evans Blue dye in the cerebral cortex.

An acute increase in blood pressure is a frequent finding in PRES and a typical aspect in the RUPP model. The mechanism involved in the BBB breakdown is not clear. According to Brewer et al,¹⁷ PRES is the primary central nervous system injury in patients with eclampsia. Some of the changes in normal pregnancy include substantially increased levels of vasoangiogenic growth factors and cytokines in the maternal circulation. However, during normal pregnancy, the BBB adapts to prevent these circulating permeability factors from entering the brain and thus leading to vasogenic brain edema. Interestingly, plasma from pre-eclamptic women has been found to increase the BBB permeability. This suggests that an increase in BBB permeability could permit the passage of damaging antivascular and antiendothelial proteins into the brain to cause the neurologic complications of eclampsia.

PRES is commonly observed in the setting of hypertension, most likely because of a breakdown of cerebral blood flow autoregulation. The cerebral blood flow autoregulation is an intrinsic function of the brain, which is designed to maintain a stable blood flow independent of the variation of blood pressure. In animal models, an arteriolar dilation, injury to the capillary bed, vasogenic edema, and vessel injury with altered artery morphology would occur when a severe increase in blood pressure beyond the upper limit of autoregulation was caused.¹⁸

The histologic evaluation of the brains allowed us to verify that the Evans Blue dye was only found in animals that were subjected to the RUPP model. Some changes may be evidenced in the RUPP samples in which there is a persistently expanded perivascular space that appears to be empty and without any dye stains; this may correspond to perivascular edema. The lower cell density may also indicate that these cells are more spaced by interstitial edema in the RUPP groups.

In humans, the abnormal findings are mainly in the posterior areas of the brain for unknown reasons. The anterior cerebral circulation, via carotids and arteries, has more autonomic receptors than the posterior circulation via the

vertebrabasililar system.^{19,20} This fact can be a potential difference that leads to the predominance of PRES in the posterior lobes. If the cerebral autoregulation is more sensible in the posterior circulation, this predisposes patients to an autoregulation breakdown in this vascular zone. In this model, all the encephalic parenchyma showed an increased permeability of the BBB because this vascular difference is not present in Wistar rats.^{3,7} In addition, a difference in the brain territories is not described in rats. We speculate that this may explain the lack of preference for alteration in the posterior regions of the rat brain.

The reversibility of the increased permeability of the BBB is observed in a few clinical situations. When tissue damage occurs as a result of brain tumors, infection, and vascular disorders, the permeability of the BBB remains persistently increased. In these cases, there is a change in the anatomic substrate of the BBB that includes a functional synergism between the various tissue elements.²¹ The reversibility of transient BBB permeability was observed in previous experimental studies that induced seizures in rats, suggesting functional changes in the permeability of the BBB. Thus, the electrophysiologic changes determined by the seizures could explain the changes in the selectivity of the BBB to dyes.²² The major limitation of this model is that we were unable to verify the reversibility of cerebral edema. The reduced uterine perfusion was obtained by a mechanical mechanism; the clip was permanent. We believe that the evaluation of the reversibility of cerebral edema development and evolution could be monitored with the help of neuroimaging evaluations in the future.

In summary, the physiopathology of PRES remains enigmatic. In this article, we suggested for the first time the use of the RUPP model as a PRES model, which we believe will be crucial for a better comprehension of this syndrome.

References

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
2. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:924-930.
3. Marrone LC, Marrone BF, Raya JP, et al. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol* 2011;4:82-87.
4. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2179-2190.
5. Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1921-1929.
6. Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care* 2006; 4:133-136.

ARTICLE IN PRESS

BLOOD-BRAIN BARRIER BREAKDOWN IN PRES

5

7. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89-96.
8. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8:22-34.
9. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447-455.
10. Alexander BT, Kassab SE, Abrams SR, et al. Renal protein expression of neuronal NOS is reduced in a rat model of pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 1999;34:368. Abstract.
11. Crews JK, Herrington JN, Granger JP, et al. Decreased endothelium-dependent vascular relaxation during reduction of uterine perfusion pressure in pregnant rat. *Hypertension* 2000;35:367-372.
12. Gadonski G, LaMarca BB, Sullivan E, et al. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of interleukin 6. *Hypertension* 2006;48:711-716.
13. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H1-H8.
14. Eder DJ, McDonald MT. A role for brain angiotensin II in experimental pregnancy-induced hypertension in laboratory rats. *Clin Exp Hyper Hyper Preg* 1987;B6:431-451.
15. Nienartowicz A, Link S, Moll W. Adaptation of the uterine arcade in rats to pregnancy. *J Dev Physiol* 1989;12:101-108.
16. Cardoso LM, Pedrosa ML, Silva ME, et al. Baroreflex function in conscious rats submitted to iron overload. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:205-214.
17. Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstetrics Gynecol* 2013;208:468.e1-6.
18. Auer LM. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy: experimental data and their clinical relevance with special reference to neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl* 1978;27:1-111.
19. Cipolla MJ, Bishop N, Chan SL. Effect of pregnancy on autoregulation of cerebral blood flow in anterior versus posterior cerebrum. *Hypertension* 2012;60:705-711.
20. Aukes AM, Bishop N, Godfrey J, et al. The influence of pregnancy and gender on perivascular innervation of rat posterior cerebral arteries. *Reproductive Sci* 2008;15:411-419.
21. Gilbert J, Dukes M, LaMarca B, et al. Effects of reduced uterine perfusion pressure on blood pressure and metabolic factors in pregnant rats. *Am J Hypertens* 2007;20:686-691.
22. Costa JC. Influencia de Eletroconvulsões sobre a permeabilidade da barreira sangue-cérebro ao azul Tripan. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1972;30:1-7.

Anexo K - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Clinical differences in patients with exclusive involvement of Posterior Circulation compared to anterior or global involvement

Luiz Carlos Porcello Marrone, MD
William Alves Martins
Magno Tauceda Borges
Bruna Carvalho Rossi
João Pedro Farina Brunelli
Viviane Maria Vedana
Nathalia Missima
Ricardo Bernardi Soder, MD, PhD
Antônio Carlos Huf Marrone, MD, PhD
Jaderson Costa da Costa, MD, PhD

Neurology Department of Hospital São Lucas and Instituto do Cérebro (Inscer) – Pontfícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Correspondence:

Hospital São Lucas and Instituto do Cérebro (Inscer) – Pontfícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Avenida Ipiranga 6690 (sala 220)
FAX: (55)(51)33203218
E-mail: lcpmarrone@gmail.com

Abstract

Introduction: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic syndrome not yet understood, that's present with transient neurologic symptoms and particular radiological findings. There are no articles that describe the clinical differences between patients with PRES that involve carotid and vertebro-basilar circulation.

Methods: We review the cases of 54 patients with diagnosis of PRES. The patients were divided in two groups (1- exclusively in posterior zones and 2- anterior plus posterior zones or exclusively anterior zones). The clinical differences between these two groups were evaluated.

Results: We evaluated 54 patients with posterior reversible encephalopathy syndrome with a mean age of 28,5 years old (9 men and 45 women). The mean of the systolic blood pressure among patients with lesions only in posterior zones was 162.1 mmHg and 179.2 mmHg in the other group. The most common symptoms in the two groups were headache and visual disturbances.

Discussion: The higher blood pressure to develop PRES with involvement of carotid vascular territory is one of the most important differences between the two groups. This difference probably occurs because a large number of autonomic receptors in carotid artery when compared with vertebra-basilar system.

Key words: Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES, cerebral autoregulation, cerebral edema, blood pressure.

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinico-radiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual disturbance and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the posterior occipital and parietal lobes of the brain. [1]

Many factors can act as a trigger of this syndrome, the most common are the acute elevation of blood pressure, like during eclampsia, abnormal renal function and immunosuppressive therapy. [1,2] Other possible etiologies already described are autoimmune diseases [3], allogeneic bone marrow and solid organ transplantation [4,5], neoplasia and chemotherapy treatment [6,7] and systemic infections. [8]

The pathophysiology of PRES remains unclear. Two pathophysiologic mechanisms have been proposed regarding cerebral autoregulation: cerebral vasospasm, which results in cytotoxic edema [7,8], and vasodilatation, which results in vasogenic edema. [3,9-10]

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of an edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes. [1,3,11-12] (Figure 1) However, other structures such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be affected. [5,12-13]

The majority of the articles published about PRES are case reports or small series; few papers explore the differences between some subgroups of this disorder.

Methods

It was performed a review of 59 cases of PRES that were admitted in the Neurologic Service of Hospital São Lucas-PUCRS or that were assisted in other units of the same hospital by our service from February 2009 to December 2015. All patients were submitted to a brain magnetic resonance image (MRI). Of these 59 patients, 5 were excluded for being younger than 12-years-old.

It was evaluated the following data: age, sex, previous diseases, the neurologic manifestations, the highest blood pressure during the neurologic presentation, the highest creatinine during the period of observation and the neuroimaging alterations in brain MRI.

A neurologist/neuroanatomist with more than 40 years of experience (Marrone ACH), who had no contact with the patient's clinical data, analyzed all the brain MRI to evaluate the anatomic distribution of the lesions [1- exclusively in posterior zones (vertebrobasilar vascular territory) and 2- anterior (carotid vascular territory) plus posterior zones or exclusively anterior zones].

The highest blood pressure was measured during the 48 hours before the neurologic manifestation and the highest creatinine was analyzed during a mean period of two week before the neurologic manifestation.

We analyzed our data using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19 was used. We applied Chi-square test or Mann-Whitney for comparing data with non-parametric distribution. A p value of <0.05 was considered significant. All of the procedures and protocols executed in this study were approved by the Institutional Ethics Committee from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Results

We evaluated 54 patients with posterior reversible encephalopathy syndrome with a mean age of 28.5 years old (9 men and 45 women). Most common etiologies were disorders related to pregnancy (57.4%), followed by hypertensive crisis (11.1%), autoimmune disorders (11.1%) and others.

The patients were divided in two groups (1- exclusively in posterior zones and 2- anterior plus posterior zones or exclusively anterior zones). Nineteen patients had only cerebral alterations in posterior zones and 35 patients had involvement of anterior zones (4 patients had lesions in only in the anterior zones).

Among the 19 patients with only posterior zones involvement, 14(73.3%) had disorders related to pregnancy; and among 35 patients with anterior zones involvement 18 (51.4%) had disorders related to pregnancy ($p=0.112$; $\chi^2=2.527$).

The mean value of the systolic blood pressure among patients with lesions only in posterior zones was 162.1mmHg and 179.2mmHg in the other group ($p=0.01$; Mann-Whitney).

The most common symptoms in the two groups were headache and visual disturbances, with 87% and 74.1%, respectively. Headache was the only symptom significantly more common among less extensive PRES (100% x 87%; $p=0.036$, $\chi^2=4.366$).

The main important differences of these two groups are represented in table 1.

Discussion

Since the first description of PRES in 1996, many articles were published; however the precise pathophysiological mechanism remains unclear. [1] In 2000, Casey et al proposed the term Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). [14] Few papers analyzed if the location of the brain MRI alterations causes differences in symptoms and prognosis or have an association with the possible triggers for this disorder. [15]

The cause of PRES is not yet complete understood. Two theories try to explain the physiopathology of PRES. The vasogenic theory suggests that an increase in blood pressure exceeding the cerebrovascular autoregulatory limits leads to vasodilation followed by disruption of the blood-brain barrier. The endothelial theory suggests that the factor that leads to blood-brain barrier disruption is endothelial damage.

In this study, we also demonstrate that the level of blood pressure had relation with the location of the alteration in brain MRI. It is necessary a higher blood pressure to develop a blood-brain barrier disruption in the anterior circulation zones. The autonomic system is important to the control of cerebral autoregulation. The lack of autonomic innervation in the posterior vessels could explain the PRES topographic predilection for posterior zones. [16] This clinical scenario is more favorable to the vasogenic physiopathology theory.

In a rat model of pre-eclampsia, we demonstrated that the mean blood pressure had a particular importance in the blood brain barrier disruption in the evaluation of a possible model of PRES. [17]

Liman and colleagues performed the investigation of the mean arterial pressure in different groups of patients with PRES and found in infection (131mmHg), auto-immune disorders (123mmHg), eclampsia (119mmHg) and chemotherapy (110mmHg). [18] In a previous paper of our group, we identified that the systolic blood pressure necessary to cause PRES in a group of pregnant patients is inferior to the systolic blood pressure in patients with other causes not related with pregnancy (162mmHg x 185mmHg). [19]

In a cohort of 50 patients, Kastrup described that 66.5% of lesions in PRES affected the anterior circulation and only 6% showed isolated occipital involvement. [15] This contrasts with our findings, which showed similar rates of anterior circulation lesion (64.8%) but much higher rate of isolated occipital edema (35.2%). One possible explanation is the low rate of pregnant-related PRES in their cohort (16.1%) as compared to ours (59.3%). Pregnancy-related PRES comprised 73.3% of isolated occipital involvement, thus explaining in part this discrepancy. Other studies corroborate the high frequency of PRES in pregnant patients, [19,20] including the study of Brewer and colleagues which raises the hypothesis that PRES is the pathophysiological substrate of eclampsia. [19]

There are some anatomic-physiological differences between carotid and vertebro-basilar circulation that can explain why PRES occurs so easily in occipital regions and at lower pressures thresholds. One important difference is autonomic innervation. [16] Density of autonomic innervation is much higher in the anterior circulation, providing better control of cerebral autoregulation in the vascular territory. This would lead the vertebro-basilar circulation more susceptible to abrupt blood pressure variations and blood-brain-barrier disruption. Also, it explains how higher pressures also affects the carotid or anterior circulation, bypassing this 'autonomic advantage'.

We speculate that the alteration in anterior zones is a hallmark of severity in PRES. This fact probably has a direct relation with the higher blood pressure to develop PRES with involvement of carotid vascular territory showed in this paper.

Reference:

- 1 Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494–500.
2. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: Fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:1036-42.
3. Marrone L, Streck Ade S, Staub HL, de Freitas CZ, Costa J, Gadonski G. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and systemic lupus erythematosus: report of two cases. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(5):804-10.
4. Sukumaran S, George B, Nair HP, Drobyski WR. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a consequence of high dose steroid administration after autologous PBSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(4):779-80.
5. Cruz RJ Jr, DiMartini A, Akhavanheidari M, Iacovoni N, Boardman JF, Donaldson J, Humar A, Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome in liver transplant patients: clinical presentation, risk factors and initial management. *Am J Transplant* 2012;12(8):2228-36.
6. Marrone LC, Marrone BF, Raya JP, Gadonski G, Da Costa JC. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol* 2011; 4:82-87.
7. Porcello Marrone LC, Marrone BF, Pascoal TA, Schilling LP, Soder RB, Ferreira SS, Gadonski G, Da Costa JC. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with FOLFOX chemotherapy. *Case Rep Oncol Med* 2013. (doi 10.1155\2013\306983. Epub 2013 Feb 27.
- 8 Port JD, Beauchamp NJ Jr: Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:253–267.
- 9 Strandgaard S, Paulson OB: Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413–416.
- 10 Nag S, Robertson DM, Dinsdale HB: Cerebral cortical changes in acute experimental hypertension: an ultrastructural study. *Lab Invest* 1977;36:150–161.
- 11 Duncan R, Hadley D, Bone I, Symonds EM, Worthington BS, Rubin PC: Blindness in eclampsia: CT and MR imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:899–902.
- 12 Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T: MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:651–659.
- 13 Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL: Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89–96.

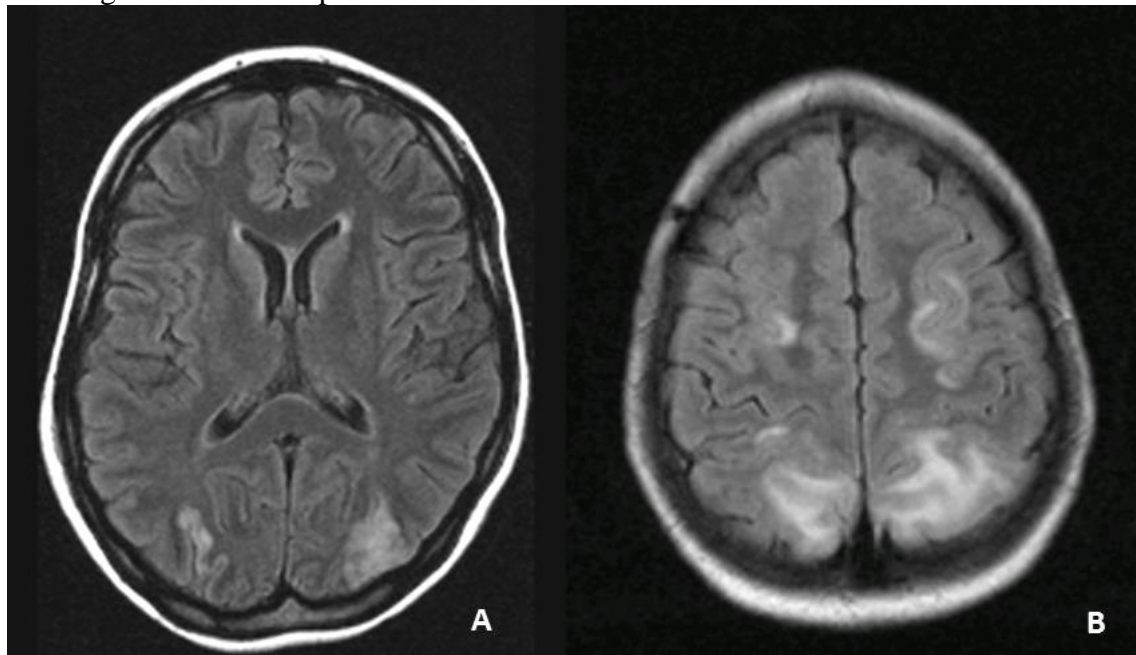
- 14 Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1199–1206.
- 15 Kastrup O, Schlamann M, Moeninghoff C, Forsting M, Goericke S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: The Spectrum of MR Imaging Patterns. *Clin Neuroradiol*. 2014 Feb 20. [Epub ahead of print].
- 16 Cipolla MJ. Chapter 3: Perivascular Innervation. In: *The cerebral circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael (CA), 2009.
- 17 Porcello-Marrone LC, Gadonski G, Laguna GO, Poli-de-Figueiredo CE, Da Costa BEP, Lopes MFT, Brunelli JPF, Diogo LP, Marrone ACH, Da Costa JC. Blood-Brain Barrier in Reduced Uterine Perfusion Pressure: A Possible Model of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(8):2075-2079.
- 18 Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol* (2012) 259:155-164.
- 19 Marrone LC, Gadonski G, Diogo LP, Brunelli JP, Martins WA, Laguna Gde O, Bahlis LF, Filho JR, da Costa BE, Poli-de-Figueiredo CE, Marrone AC, da Costa JC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: differences between pregnant and non-pregnant patients. *Neurol Int*. 2014 Mar 24;6(1):5376.
- 20 Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, LaMarca B, Martin JN. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia Jr. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):468.e1-6.

Table 1: Differences between involvement of posterior and anterior circulation in PRES.

	Posterior circulation	Anterior circulation	P value
Age	26.6 +- 10.4	29.5 +- 13.9	0.643 (Mann-Whitney)
Gender - Female Male	17 (89.5%) 2 (10.5%)	28 (80%) 7 (20%)	0.372 ($\chi^2=0.796$)
Pregnancy	14 (73.7%)	18 (51.4%)	0.112 ($\chi^2=2.527$)
Systolic blood pressure	162.1 +- 23.1	179.2+- 25.3	0.01 (Mann-Whitney)*
Mean arterial pressure	115.4 +- 14.7	126.2 +- 16.4	0.009 (Mann-Whitney)*
BBB break > 180mmHg	3 (15.8%)	16 (45.7%)	0.028 ($\chi^2= 4.836$)*
Creatinine	1.62 +- 2.5	1.94 +-2.9	0.379 (Mann-Whitney)
Headache	19 (100%)	47 (87%)	0.037 ($\chi^2=4.366$)*
Visual alterations	16 (84.2%)	24 (68.6%)	0.210 ($\chi^2=1.568$)
Seizure	7 (36.8%)	20 (57.1%)	0.154 ($\chi^2=2.030$)
Altered state of consciousness	5 (26.3)%	17 (48.6)%	0.112 ($\chi^2= 2.527$)
Total	19 (35.2%)	35 (68.2%)	-----

*P<0.05 – significantly differences between groups.

Figure 1: Brain MRI (FLAIR): (A): PRES showing in posterior circulation; (B): PRES showing in anterior and posterior circulation.



Anexo L – Evaluation of the Glucose Cerebral Metabolism with ¹⁸F-FDG microPET-CT and Blood Brain Barrier Disruption in a rat model of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Luiz Carlos Porcello Marrone, MD (1,2)
Giovani Gadonski, MD, PhD (3)
João Pedro Farina Brunelli (1)
William Alves Martins (1)
Samuel Greggio(2)
Gianina Teribele Venturin(2)
Gabriela de Oliveira Laguna (2)
Louise Mross Hartmann (2)
Marcos Vinícius Fortes Alba (2)
Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, MD, PhD (3)
Bartira Ercilia Pinheiro da Costa, MD, PhD (3)
Mario Wagner (4)
Antônio Carlos Huf Marrone, MD, PhD (1,2)
Jaderson Costa da Costa, MD, PhD (1,2)

- (1) Neurology Service – Hospital São Lucas – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) – Brazil.
- (2) Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) – Brazil.
- (3) Nephrology Service – Hospital São Lucas– Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) – Brazil.

Abstract

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic syndrome characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual disturbance and is associated with particular neuroimage findings. Disorders related to pregnancy are one of the most common causes of PRES. In a rat model of pre-eclampsia, it was demonstrated that the mean blood pressure had a particular importance in the blood brain barrier disruption in the evaluation of a possible model of PRES.

Methods

Pregnant rats were divided in two groups: Reduction of Uterine Perfusion Pressure (RUPP) group (n:10) and pregnant control group (n:6) . Animals of the RUPP group underwent the procedure to reduce uteroplacental perfusion pressure. The animals of both groups were submitted to two microPET-CT scans with ^{18}F -FDG (before and after the delivery) and seven after the delivery, we evaluate the permeability of blood brain barrier using Evans blue.

Results

Evaluating the results of microPET-CT scans with ^{18}F -FDG in the ten animals that were submitted to RUPP procedure in comparison with the six pregnant controls animals, there is a cerebral hypometabolism in the microPET-CT realized in period before the delivery in the group of rats that underwent RUPP. In the postpartum period this result is inversed and the group of animals subjected to the procedure presents a cerebral hypermetabolism when compared to control group. In 8 of 10 animals (80%) that were submitted to RUPP procedure had the Evans blue pigment in brain parenchyma, which was not found in any of six animals of the control group.

Conclusion

In this study we described a pattern of lower glucose cerebral metabolism in Wistar rats submitted to RUPP procedure before the delivery and an inversion of this result after the delivery. It is possible that hypertension leads to blood brain barrier disruption that causes cerebral edema. During the period of cerebral edema, the brain has a reduction of glucose cerebral metabolism. The correction of the level of glucose cerebral metabolism demonstrated in the microPET-CT with ^{18}F -FDG, can be the beginning of the resolution of the other alterations.

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic syndrome characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual disturbance and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the posterior occipital and parietal lobes of the brain. [1]

The most common radiological presentation of PRES is an increase of signal in T2-FLAIR in both parieto-occipital lobes. [1,2] However, other structures such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be affected. [3,4]

The pathophysiology of PRES remains unclear, however it appears to be related to cerebral vascular autoregulation failure. The cerebral autoregulation maintains the cerebral blood flow constant over a range of mean blood pressure by arteriolar vasoconstriction and vasodilatation. [5] If the upper limit of cerebral autoregulation is exceeded, the arteriolar system will dilate leading to brain hyperperfusion and blood brain barrier disruption allowing a cerebral edema. [5,6] Many factors can act as a trigger of this syndrome, the most common are the acute elevation of blood pressure, like during eclampsia, abnormal renal function and immunosuppressive therapy. [1,2]

In a previous paper of our group, we identified disorders related to pregnancy as the most common cause of PRES. In this study, the systolic blood pressure reported in beginning of PRES symptoms in a group of pregnant patients was inferior to the systolic blood pressure in patients with other causes not related with pregnancy (162mmHg x 185mmHg). This difference may represent a facility for developing PRES in this group of patients. [7]

In a rat model of pre-eclampsia, Porcello-Marrone and colleagues (OU we) demonstrated that the mean blood pressure had a particular importance in the blood brain barrier disruption in the evaluation of a possible model of PRES. [8] A very similar results were described by Warrington and colleagues. [9] In this model, it was performed the procedure named: “Reduction of Uterine Perfusion Pressure (RUPP)”, that is a well established model associated with arterial hypertension; increased urinary protein excretion; reduced in glomerular filtration rate and renal plasma flow; decreased litter size and pup weight. [10,11]

The aim of this study is to evaluate the potential of reversibility of the cerebral modification (glucose cerebral metabolism and blood brain barrier disruption) in the rat model of RUPP.

Methods

All the studies were performed in age-matched, timed pregnant Wistar rats. The animals were housed in a temperature-controlled room (23°C) with a 12:12-hour light:dark cycle. Sixteen pregnant rats were divided in 2 groups: (1) pregnant-control group (n: 6) and (2) RUPP group (n:10).

All the experimental procedures and protocols executed in this study were approved by the Institutional Animal Care and Ethics Committee from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Protocol for RUPP

The animals of the group RUPP were submitted to the intervention to reduce the uterine perfusion pressure. From day 13 to day 15 of pregnancy, the pregnant rats were anesthetized with 5% of ketamine and 2% of xylazine by intraperitoneal injection. The abdominal cavity was approached via a midline incision. The lower abdominal aorta was exposed, and a silver clip (.2mm interdiameter) was placed around the aorta above the iliac bifurcation and below the renal arteries as previously described. [11,12]

This procedure showed to reduce the uterine perfusion pressure in the gravid rat by 40%. The compensation of blood flow to the placenta occurs in pregnant rats by an adaptive increase in the ovarian blood flow. Consequently, a silver clip (.2 mm interdiameter) was also placed on the main uterine branches of both the right and left ovarian arteries. [12,13]

The RUPP rats in which the clipping procedure resulted in maternal death or total reabsorption of the fetuses were excluded from the study. All the other animals had at least 6 pups.

MicroPET-CT

All animals were transported to the Preclinical Research Center in Instituto do Cérebro-PUCRS at least 24 hours before the microPET scans. The rats were individually anesthetized using a mixture of isoflurane and medical oxygen (3-4% induction and 2-3% maintenance dose) and 1mCi of ^{18}F -FDG was administered through the tail vein.

The animals were returned to the home cage for a 30 minute period of conscious tracer uptake. After the uptake period, the rat was placed in a head-first prone position and scanned with the TriumphTM MicroPET (TriFoil Imaging Inc, Northridge, CA, USA) under inhalatory anesthesia. For radiotracer readings, one hour list mode static acquisitions were acquired with the field of view centered on the rat's brain. Each reconstructed microPET image was spatially normalized into an ^{18}F -FDG template [14] using brain normalization in PMOD v3.6 and the Fusion Toolbox (PMOD Technologies, Zurich, Switzerland). The glucose cerebral metabolism was expressed as standard uptake values (SUVs) in whole brain. [15,16]

Evaluation of the Blood Brain Barrier by Evans Blue and Brain Tissue Processing

The blood brain barrier permeability was evaluated in all the animals using Evans Blue seven days after the delivery. Evans Blue dye (2% wt/vol in .9% NaCl) was intravenously administered (3 ml/kg) via the tail vein at the start of a 3-hour perfusion. At the end of perfusion, the rats were transcidentally perfused with 250 mL cold phosphate buffered saline to remove the intravascular Evans Blue dye. The brains were then removed and rapidly frozen in a -20°C freezer.

Brain Evaluation

All the rat brains were macroscopically evaluated. After this analysis, the brains were prepared for a microscopic evaluation using an Olympus CH-30 electronic microscope (Olympus, Tokyo, Japan). The brains were cut into 30 mm coronal sections with a cryostat for microscopic evaluation.

Statistical Analysis

Categorical data were analyzed using Fisher's exact test. To analyze the quantitative variables concerning the cerebral glucose metabolism measures, we used the Student t test.

During the analysis, we do not realize the adjustment for multiple comparisons. Many authors consider that the application of the adjustment for multiple comparisons decreases the ability of an exploratory approach of generating hypotheses. [17,18]

The data were processed and analyzed using SPSS version 22.0. The significance level was defined as $\alpha = 0.05$.

Results

Evaluating the blood brain barrier disruption, Evans blue dye was detected in brain parenchyma in eight of ten (80%) rats of RUPP group and in none of the five rats of group control. ($p < 0.005$)

On evaluation of ^{18}F -FDG in the microPET-CT scans, we identified that animals of RUPP group had a reduction of glucose cerebral metabolism when compared to control group in the exam performed before the delivery. However, after the delivery, occurs an inversion of these results, and the RUPP group presents an elevation of glucose cerebral metabolism when compared to control group.

The values of glucose cerebral metabolism in whole brain evaluated by the microPET-CT scans were more similar in the group control (mean of group range from 2.553 SUV during the pregnancy to 2.441 SUV after the delivery); and had an increase in RUPP group (mean of group range from 2.269 SUV during the pregnancy to 2.661 SUV after the delivery). This difference was significantly. ($p = 0.039$)

If we exclude the animal of RUPP group that had no Evans blue dye detected in this analyze, the difference of glucose cerebral metabolism among the exams realized before and after the delivery increases (mean of group range from 2.331 SUV to 2.807 SUV; $p = 0.028$). (Figure 1)

Figure 2 shows a microPET-CT scans of a rat of RUPP group and a rat of a control group with their exams realized after e before the delivery.

Discussion

Previous articles established that in RUPP model occurs hypertension, increased urinary protein excretion; reduced in glomerular filtration rate and renal plasma flow; decreased litter size and pup weight. [10-12] Brain changes were posteriorly described, showing disruption in blood brain barrier and cerebral edema in rats submitted to RUPP. [8-9] There are no studies that shows the reversibility of these cerebral modifications.

In this paper, we tried to demonstrate the reversibility of these brain alterations in rats. There are some disorders (in particular, PRES) that are characterized by transitory changes during the pregnancy following by a complete or partial resolution of the clinical manifestations after the delivery. The resolution of this clinical situation probably is due the

correction of blood pressure. [1,7] The knowledge of these cerebral changes can help the clinicians to perform a better conduct to resolve these disorders.

In a previous article, Evans blue was already detected in RUPP rats brains in the ending of pregnancy. [8] In this study, Evans blue dye was detected seven days after the delivery in the brain parenchyma. This particular technique for evaluation of blood brain barrier possibly is not the best way to describe the reversibility of cerebral changes. However, it is possible that the same procedure realized with a large interval can lead us for another result. How many days blood brain barrier needs to reorganize in this situation?

Other possibility to answer this question is evaluating the glucose cerebral metabolism. It was already described that cerebral areas with edema present reduction of glucose metabolism. [19]

Evaluating the results of this study, we identified a modification of glucose cerebral metabolism (analyzed by ^{18}F -FDG microPET-CT scans) of pregnant rats that were submitted to RUPP, which was not identified in control group. We think that the changes in glucose cerebral metabolism can be the beginning of the resolution of brain alterations.

We speculate that hypertension leads to blood brain barrier disruption that causes cerebral edema. During the period of cerebral edema, the brain has a reduction of glucose cerebral metabolism. The normalization of the level of glucose cerebral metabolism after the delivery can be the beginning of the resolution of the other alterations.

New studies are necessary to elucidate the cerebral changes described in PRES and in this rat model. We think that this paper can contribute to a better understand of this syndrome and this relation with blood brain barrier and cerebral glucose metabolism. The cause of PRES is a question that remains enigmatic.

References:

- 1 Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494–500.
2. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: Fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:1036-42.
3. Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T: MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:651–659.
4. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL: Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89–96.
5. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; 15:413-416.
6. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2:161-192.
7. Marrone LC, Gadonski G, Diogo LP, Brunelli JP, Martins WA, Laguna Gde O, Bahlis LF, Filho JR, da Costa BE, Poli-de-Figueiredo CE, Marrone AC, da Costa JC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: differences between pregnant and non-pregnant patients. *Neurol Int.* 2014 Mar 24;6(1):5376.
8. Porcello-Marrone LC, Gadonski G, Laguna GO, Poli-de-Figueiredo CE, Da Costa BEP, Lopes MFT, Brunelli JPF, Diogo LP, Marrone ACH, Da Costa JC. Blood-Brain Barrier in Reduced Uterine Perfusion Pressure: A Possible Model of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2014;23(8):2075-2079.
9. Warrington JP, Fan F, Murphy SR, Roman RJ, Drummond HA, et al. Placental ischemia in pregnant rats impairs cerebral blood flow autoregulation and increases blood-brain barrier permeability. *Physiol Rep* 2014;2: e12134.
10. LaMarca BB, Bennett WA, Alexander BT, Cockrell K, Granger JP. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor-alpha. *Hypertension.* 2005 Oct;46(4):1022-5.
11. Gadonski G, LaMarca BB, Sullivan E, Bennett W, Chandler D, Granger JP. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of interleukin 6. *Hypertension* 2006 Oct; 48(4): 711-6.
12. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H1-H8.
13. Nienartowicz A, Link S, Moll W. Adaptation of the uterine arcade in rats to pregnancy. *J Dev Physiol* 1989; 12:101-108.

14. Schiffer, W.K., Mirrione, M.M., Beigon, A., Alexoff, D.L., Patel, V., et al. Serial microPET measures of the metabolic reaction to a microdialysis probe implant. *J Neurosci Methods*. 2006; 155:272-284.
15. Wyckhuys, T., Wyffels, L., Langlois, X., Schmidt, M., Stroobants, S., Staelens, S. The [18F] FDG μ PET readout of a brain activation model to evaluate the metabotropic glutamate receptor 2 positive allosteric modulator JNJ-42153605. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 350(2):375-386.
16. Artigo Leder
17. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. 1990 Jan;1(1):43-6.
18. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998 Apr 18;316(7139):1236-8.
19. Lin X, Tang Y, Sun B, Hou Z, Meng H, Li Z, Liu Q, Liu S. Cerebral glucose metabolism: Influence on perihematomal edema formation after intracerebral hemorrhage in cat models. *Acta Radiol*. 2010 Jun;51(5):549-54.

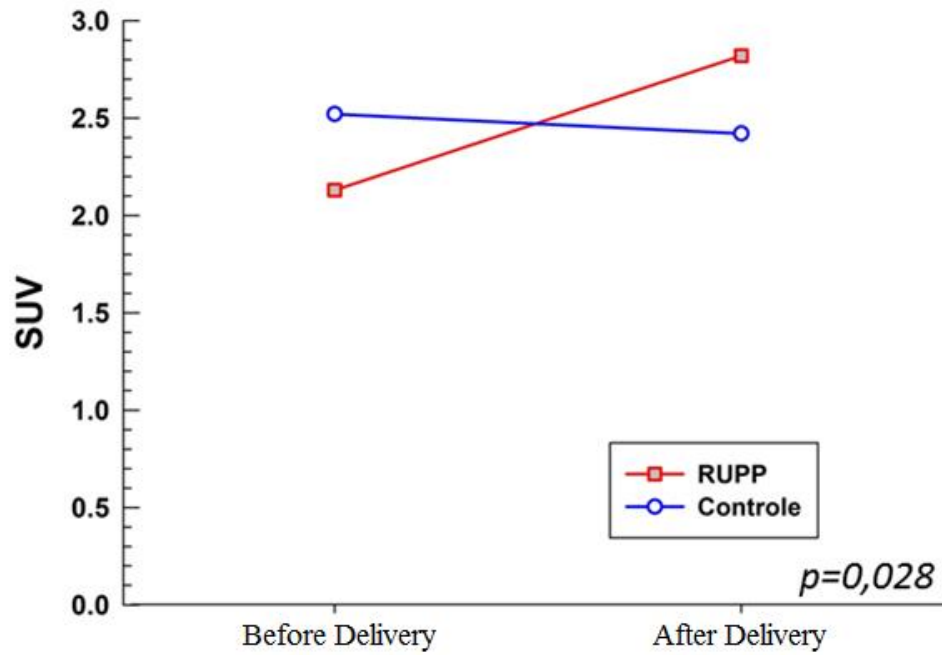


Figure 1: Mean of cerebral glucose metabolism (in SUV): mean of group Control range from 2.553 SUV during the pregnancy to 2.441 SUV after the delivery; mean of group RUPP range from 2.331 SUV during the pregnancy to 2.807 SUV after the delivery

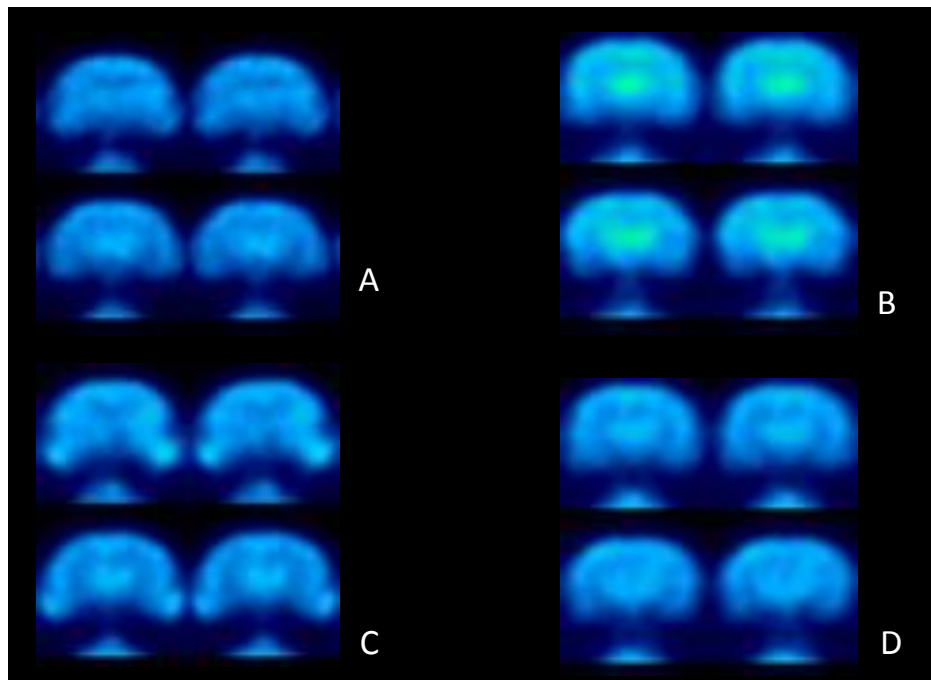


Figure 2: Brain microPET with ^{18}F -FDG. In (A) a RUPP rat before the delivery; in (B) a RUPP rat after the delivery; in (C) a Control rat before the delivery; and in (D) a Control rat after the delivery.

Anexo M - Metabolismo de glicose em SUV em todas áreas encefálicas estudadas em todos animais

Avaliação da variação do metabolismo de glicose em todas áreas encefálicas estudadas em todos animais

Área Encefálica	Média	limite inferior	limite superior	p
Total Group	,60900	,06400	1,15500	,03100
AcbCore_Shell_L_o	,69400	,08600	1,30300	,02800
AcbCore_Shell_R_o	,75400	,11300	1,39500	,02500
Amygdala_L_o	,52400	,03300	1,01600	,03800
Amygdala_R_o	,52700	,02200	1,03300	,04200
CaudatePutamen_L_o	,64900	-,00200	1,30100	,05100
CaudatePutamen_R_o	,64000	-,00900	1,29000	,05300
CortexAuditory_L_o	,57500	,03600	1,11400	,03800
CortexAuditory_R_o	,58700	,06800	1,10700	,03000
CortexCingulate_L_o	,71600	,06300	1,37000	,03400
CortexCingulate_R_o	,69700	,05600	1,33900	,03500
CortexEntorhinal_L_o	,58000	,08900	1,07200	,02400
CortexEntorhinal_R_o	,57600	,08500	1,06800	,02500
CortexFrontalAssociation_o	,59800	,14300	1,05300	,01400
CortexFrontal_o	,54500	,07600	1,01300	,02600
CortexInsular_L_o	,64100	,11000	1,17100	,02200
CortexInsular_R_o	,55500	,02800	1,08100	,04000
CortexMedialPrefrontal_L_o	,80000	,10500	1,49500	,02700
CortexMedialPrefrontal_R_o	,80100	,13400	1,46700	,02200
CortexMotor_L_o	,61200	,07700	1,14800	,02800
CortexMotor_R_o	,56200	,03000	1,09400	,04000
CortexOrbitofrontal_L_o	,79100	,19400	1,38800	,01300
CortexOrbitofrontal_R_o	,72000	,12700	1,31200	,02100
CortexParA_L_o	,61400	,07200	1,15700	,02900
CortexParA_R_o	,57700	,03900	1,11400	,03700
CortexRetrosplenial_L_o	,59700	,06200	1,13200	,03100
CortexRetrosplenial_R_o	,61300	,07400	1,15200	,02900
CortexSomatosensory_L_o	,63500	,07600	1,19400	,02900
CortexSomatosensory_R_o	,60400	,03800	1,16900	,03800
CortexVisual_L_o	,53800	,00800	1,06700	,04700
CortexVisual_R_o	,52800	,00500	1,05200	,04800
HippocampusAnteroDorsal_L_o	,66600	,07100	1,26200	,03100
HippocampusAnteroDorsal_R_o	,66600	,06300	1,27000	,03300
HippocampusPosterior_L_o	,51800	-,01900	1,05700	,05800
HippocampusPosterior_R_o	,50800	-,02300	1,03900	,05900
Hypothalamus_L_o	,60400	,08300	1,12400	,02600
Hypothalamus_R_o	,64400	,12900	1,15800	,01800
Olfactory_L_o	,70300	,13100	1,27500	,02000

Área Encefálica	Média	limite inferior	limite superior	p
Olfactory_R_o	,71400	,15500	1,27300	,01600
SuperiorColliculus_L_o	,69000	,03800	1,34300	,04000
SuperiorColliculus_R_o	,68800	,04800	1,32900	,03700
Midbrain_L_o	,65200	,05800	1,24600	,03400
Midbrain_R_o	,64900	,05200	1,24600	,03500
VTA_L_o	,61100	,09700	1,12600	,02300
VTA_R_o	,63600	,09400	1,17700	,02400
CBgrey_L_o	,50100	-,03300	1,03600	,06400
CBgrey_R_o	,48800	-,04200	1,02000	,06900
CBwhite_L_o	,61500	-,04700	1,27900	,06600
CBwhite_R_o	,59700	-,03700	1,23200	,06300
InferiorColliculus_L_o	,77300	,13000	1,41500	,02200
InferiorColliculus_R_o	,76200	,10500	1,41800	,02600
ThalamusWhole_L_o	,72600	,09300	1,36000	,02800
ThalamusWhole_R_o	,72800	,10100	1,35400	,02600
Pituitary_o	,51200	,11200	,91200	,01600
CBbloodflow_o	,62300	-,15800	1,40400	,10900
CentralCanalPAG_o	,57300	-,04500	1,19200	,06700
Pons_o	,58700	,13000	1,04500	,01500
Septum_o	,65600	,08000	1,23100	,02900
Medulla_o	,59500	-,01300	1,20500	,05500

Avaliação da variação do metabolismo de glicose em todas áreas encefálicas estudadas excluindo os animais do grupo RUPP que não apresentaram pigmentação pela Azul de Evans

Área Encefálica	Média	limite inferior	limite superior	p
Total Group	,63100	,00600	1,25500	0,048
AcbCore_Shell_L_o	,73900	,00800	1,47000	0,048
AcbCore_Shell_R_o	,79600	,03100	1,56100	0,043
Amygdala_L_o	,53900	-,04900	1,12800	0,069
Amygdala_R_o	,54300	-,06200	1,14900	0,073
CaudatePutamen_L_o	,65300	-,11400	1,42100	0,087
CaudatePutamen_R_o	,64900	-,11300	1,41100	0,087
CortexAuditory_L_o	,58700	-,01500	1,19000	0,055
CortexAuditory_R_o	,60300	,02400	1,18200	0,042
CortexCingulate_L_o	,79100	,04500	1,53600	0,04
CortexCingulate_R_o	,77000	,04900	1,49000	0,039
CortexEntorhinal_L_o	,59200	,01000	1,17300	0,047
CortexEntorhinal_R_o	,58600	,01100	1,16200	0,046
CortexFrontalAssociation_o	,68400	,18900	1,17900	0,011
CortexFrontal_o	,62100	,09300	1,15000	0,025
CortexInsular_L_o	,68400	,05100	1,31700	0,037
CortexInsular_R_o	,57900	-,04300	1,20200	0,065
CortexMedialPrefrontal_L_o	,85400	,02600	1,68200	0,044
CortexMedialPrefrontal_R_o	,85700	,05900	1,65500	0,038
CortexMotor_L_o	,67000	,08600	1,25500	0,029
CortexMotor_R_o	,61900	,03000	1,20700	0,041
CortexOrbitofrontal_L_o	,86200	,15300	1,57000	0,022
CortexOrbitofrontal_R_o	,77900	,08000	1,47700	0,032
CortexParA_L_o	,64100	,07000	1,21300	0,031
CortexParA_R_o	,59800	,02400	1,17200	0,043
CortexRetrosplenial_L_o	,61800	,06600	1,17100	0,031
CortexRetrosplenial_R_o	,64400	,09500	1,19300	0,025
CortexSomatosensory_L_o	,67800	,05800	1,29800	0,035
CortexSomatosensory_R_o	,64600	,01200	1,28100	0,046
CortexVisual_L_o	,55600	,01600	1,09600	0,045
CortexVisual_R_o	,55500	,00600	1,10300	0,048
HippocampusAnteroDorsal_L_o	,69900	,00400	1,39500	0,049
HippocampusAnteroDorsal_R_o	,69600	-,00400	1,39800	0,051
HippocampusPosterior_L_o	,53800	-,10000	1,17600	0,09
HippocampusPosterior_R_o	,53700	-,09200	1,16600	0,087
Hypothalamus_L_o	,63400	,02100	1,24600	0,044
Hypothalamus_R_o	,66800	,05200	1,28500	0,036
Olfactory_L_o	,74000	,05300	1,42600	0,037
Olfactory_R_o	,76100	,09200	1,42900	0,03
SuperiorColliculus_L_o	,70400	-,03900	1,44700	0,061
SuperiorColliculus_R_o	,71100	-,00300	1,42600	0,051

Área Encefálica	Média	limite inferior	limite superior	p
Midbrain_L_o	,64400	-,05100	1,34100	0,066
Midbrain_R_o	,64500	-,04800	1,33900	0,065
VTA_L_o	,60000	-,00090	1,20200	0,05
VTA_R_o	,63000	,00600	1,25400	0,048
CBgrey_L_o	,48800	-,10100	1,07800	0,095
CBgrey_R_o	,47300	-,10500	1,05100	0,099
CBwhite_L_o	,59800	-,14700	1,34400	0,105
CBwhite_R_o	,57700	-,13700	1,29200	0,103
InferiorColliculus_L_o	,80100	,08800	1,51400	0,031
InferiorColliculus_R_o	,80300	,08200	1,52300	0,032
ThalamusWhole_L_o	,75700	,02100	1,49400	0,045
ThalamusWhole_R_o	,75400	,03000	1,47900	0,043
Pituitary_o	,52800	,06000	,99500	0,03
CBbloodflow_o	,60600	-,29100	1,50400	0,165
CentralCanalPAG_o	,57400	-,13300	1,28300	0,102
Pons_o	,57900	,05800	1,10100	0,032
Septum_o	,66200	-,01800	1,34400	0,055
Medulla_o	,58900	-,14900	1,32700	0,105

**Avaliação da variação do metabolismo de glicose em todas áreas encefálicas estudadas
excluindo os animais com menor ninhada**

Área Encefálica	Média	limite inferior	limite superior	p
Total Group	,78500	,19600	1,37500	0,014
AcbCore_Shell_L_o	,88500	,21300	1,55600	0,015
AcbCore_Shell_R_o	,95600	,25100	1,66000	0,013
Amygdala_L_o	,69100	,16800	1,21500	0,015
Amygdala_R_o	,71100	,18900	1,23200	0,012
CaudatePutamen_L_o	,83600	,10600	1,56700	0,029
CaudatePutamen_R_o	,82300	,08800	1,55900	0,032
CortexAuditory_L_o	,73600	,13600	1,33600	0,021
CortexAuditory_R_o	,76400	,21300	1,31600	0,011
CortexCingulate_L_o	,91600	,19100	1,64000	0,018
CortexCingulate_R_o	,88300	,16700	1,59800	0,02
CortexEntorhinal_L_o	,75000	,21900	1,28000	0,011
CortexEntorhinal_R_o	,75500	,24500	1,26600	0,008
CortexFrontalAssociation_o	,66400	,11600	1,21200	0,022
CortexFrontal_o	,63500	,09200	1,17900	0,026
CortexInsular_L_o	,80300	,21700	1,38800	0,012
CortexInsular_R_o	,72700	,16000	1,29400	0,017
CortexMedialPrefrontal_L_o	1,03400	,27300	1,79500	0,013
CortexMedialPrefrontal_R_o	1,01700	,28200	1,75200	0,012
CortexMotor_L_o	,75400	,13900	1,36900	0,021
CortexMotor_R_o	,71200	,11200	1,31200	0,024
CortexOrbitofrontal_L_o	,93500	,23300	1,63600	0,014
CortexOrbitofrontal_R_o	,86700	,18200	1,55300	0,018
CortexParA_L_o	,75600	,13900	1,37300	0,021
CortexParA_R_o	,75100	,17100	1,33100	0,016
CortexRetrosplenial_L_o	,72800	,11700	1,33900	0,024
CortexRetrosplenial_R_o	,73600	,11900	1,35300	0,024
CortexSomatosensory_L_o	,78800	,15600	1,42000	0,019
CortexSomatosensory_R_o	,78300	,16800	1,39900	0,017
CortexVisual_L_o	,67400	,07400	1,27500	0,031
CortexVisual_R_o	,69300	,13100	1,25400	0,02
HippocampusAnteroDorsal_L_o	,84900	,19600	1,50200	0,016
HippocampusAnteroDorsal_R_o	,85000	,18100	1,52000	0,018
HippocampusPosterior_L_o	,68300	,10000	1,26700	0,026
HippocampusPosterior_R_o	,67100	,09200	1,25000	0,027
Hypothalamus_L_o	,76100	,20100	1,32100	0,012
Hypothalamus_R_o	,80000	,23100	1,36800	0,011
Olfactory_L_o	,86600	,21900	1,51200	0,014
Olfactory_R_o	,87400	,24000	1,50800	0,012
SuperiorColliculus_L_o	,90800	,21400	1,60200	0,015
SuperiorColliculus_R_o	,89500	,21900	1,57100	0,014
Midbrain_L_o	,84800	,21900	1,47700	0,013

Área Encefálica	Média	limite inferior	limite superior	p
Midbrain_R_o	,84400	,21100	1,47700	0,013
VTA_L_o	,77700	,22100	1,33300	0,011
VTA_R_o	,80900	,23900	1,38000	0,01
CBgrey_L_o	,67300	,10500	1,24200	0,024
CBgrey_R_o	,66700	,11400	1,22100	0,022
CBwhite_L_o	,83900	,14800	1,52900	0,021
CBwhite_R_o	,81700	,15900	1,47500	0,019
InferiorColliculus_L_o	,98000	,29800	1,66200	0,009
InferiorColliculus_R_o	,95500	,24300	1,66600	0,013
ThalamusWhole_L_o	,92800	,24300	1,61300	0,013
ThalamusWhole_R_o	,92200	,24800	1,59700	0,012
Pituitary_o	,55600	,07700	1,03500	0,027
CBbloodflow_o	,89700	,09300	1,70100	0,032
CentralCanalPAG_o	,78100	,14100	1,42100	0,021
Pons_o	,71900	,22200	1,21700	0,009
Septum_o	,83300	,19700	1,47000	0,015
Medulla_o	,85200	,26900	1,43500	0,008

Anexo N- Avaliação do metabolismo de glicose em todas áreas encefálicas estudadas em todos animais

nrato	RUPP1	RUPP2	RUPP3	RUPP4	RUPP5	RUPP6	RUPP7	RUPP8	RUPP9	RUPP10	Contr1	Contr2	Contr3	Contr4	Contr5	Contr6
Grouppré	2,74	2,73	1,48	2,21	1,87	1,84	2,66	2,62	2,42	1,97	2,46	2,81	2,20	2,26	3,04	2,34
AcbCore_Shell_L_opré	3,02	3,19	1,61	2,53	2,18	2,12	3,08	2,78	2,53	2,07	2,91	3,17	2,45	2,54	3,40	2,43
AcbCore_Shell_R_opré	3,15	3,28	1,64	2,58	2,21	2,12	3,16	2,80	2,56	2,10	2,99	3,29	2,52	2,57	3,46	2,43
Amygdala_L_opré	2,39	2,47	1,16	1,94	1,65	1,57	2,35	1,92	2,01	1,53	2,18	2,42	1,85	1,92	2,46	1,82
Amygdala_R_opré	2,47	2,48	1,19	2,01	1,62	1,58	2,33	2,04	1,95	1,55	2,22	2,46	1,88	1,91	2,49	1,82
CaudatePutamen_L_opré	3,26	3,35	1,72	2,66	2,26	2,15	3,09	2,91	2,75	2,22	2,99	3,32	2,58	2,69	3,53	2,62
CaudatePutamen_R_opré	3,32	3,32	1,75	2,69	2,29	2,23	3,18	2,97	2,72	2,12	3,01	3,37	2,64	2,72	3,59	2,60
CortexAuditory_L_opré	2,60	2,53	1,49	2,06	1,80	1,74	2,59	2,57	2,22	1,85	2,31	2,70	2,11	2,19	2,91	2,21
CortexAuditory_R_opré	2,54	2,41	1,42	2,00	1,61	1,66	2,37	2,48	2,17	1,82	2,18	2,49	2,05	2,16	2,79	2,10
CortexCingulate_L_opré	3,11	3,16	1,82	2,49	2,16	2,24	2,95	2,96	2,76	2,35	2,94	3,23	2,59	2,67	3,51	2,70
CortexCingulate_R_opré	3,09	3,15	1,80	2,53	2,26	2,28	2,98	2,97	2,74	2,32	2,93	3,30	2,63	2,64	3,57	2,66
CortexEntorhinal_L_opré	2,48	2,56	1,28	2,01	1,68	1,62	2,47	2,08	2,10	1,69	2,24	2,53	1,93	1,98	2,66	1,98
CortexEntorhinal_R_opré	2,40	2,56	1,20	2,03	1,63	1,59	2,44	2,05	2,06	1,66	2,23	2,49	1,94	1,98	2,59	1,92
CortexFrontalAssociation_opré	2,18	2,11	1,60	1,78	1,69	1,71	2,06	2,23	2,36	1,99	2,26	2,44	1,99	1,99	2,73	2,32
CortexFrontal_opré	2,15	2,21	1,48	1,82	1,68	1,67	2,12	2,18	2,26	2,03	2,34	2,40	1,99	1,94	2,54	2,31
CortexInsular_L_opré	2,90	2,76	1,66	2,30	2,01	1,85	2,69	2,51	2,45	2,01	2,65	2,99	2,28	2,34	3,15	2,35
CortexInsular_R_opré	2,73	2,84	1,49	2,31	1,89	1,86	2,65	2,41	2,35	1,93	2,60	2,92	2,20	2,30	3,03	2,29
CortexMedialPrefrontal_L_opré	3,51	3,41	1,86	2,88	2,43	2,41	3,27	3,10	3,07	2,31	3,29	3,43	2,79	2,89	3,77	2,83
CortexMedialPrefrontal_R_opré	3,50	3,36	1,91	2,93	2,43	2,31	3,34	3,09	2,99	2,43	3,28	3,42	2,79	2,80	3,87	2,87
CortexMotor_L_opré	2,51	2,45	1,59	2,02	1,82	1,84	2,37	2,56	2,54	2,14	2,41	2,69	2,19	2,19	3,02	2,52
CortexMotor_R_opré	2,46	2,48	1,56	2,04	1,83	1,84	2,41	2,59	2,46	2,12	2,42	2,70	2,20	2,22	2,90	2,43
CortexOrbitofrontal_L_opré	3,05	3,00	1,82	2,58	2,24	2,11	2,98	2,82	2,88	2,22	3,01	3,23	2,62	2,57	3,46	2,70
CortexOrbitofrontal_R_opré	3,03	3,07	1,81	2,60	2,21	2,11	2,95	2,74	2,82	2,20	3,01	3,11	2,56	2,48	3,50	2,71
CortexParA_L_opré	2,47	2,20	1,47	1,85	1,60	1,70	2,30	2,66	2,27	1,87	2,29	2,57	2,16	2,12	2,74	2,37
CortexParA_R_opré	2,48	2,26	1,46	1,85	1,54	1,65	2,13	2,55	2,23	1,86	2,15	2,42	2,09	2,06	2,71	2,32
CortexRetrosplenial_L_opré	2,63	2,44	1,45	2,07	1,66	1,81	2,49	2,75	2,34	1,95	2,31	2,65	2,17	2,19	2,88	2,39
CortexRetrosplenial_R_opré	2,56	2,41	1,47	2,04	1,70	1,79	2,48	2,69	2,39	1,98	2,30	2,66	2,16	2,22	2,90	2,42
CortexSomatosensory_L_opré	2,70	2,62	1,60	2,17	1,90	1,89	2,63	2,75	2,47	2,06	2,53	2,89	2,29	2,31	3,11	2,49
CortexSomatosensory_R_opré	2,64	2,61	1,52	2,15	1,82	1,86	2,49	2,70	2,40	2,04	2,42	2,76	2,25	2,26	2,98	2,39
CortexVisual_L_opré	2,52	2,24	1,45	1,86	1,51	1,73	2,33	2,69	2,27	1,92	2,11	2,50	2,04	2,10	2,84	2,32
CortexVisual_R_opré	2,55	2,27	1,43	1,82	1,46	1,65	2,22	2,55	2,23	1,93	2,04	2,39	1,99	2,04	2,75	2,27
HippocampusAnteroDorsal_L_opré	3,05	3,10	1,63	2,52	2,15	2,05	3,00	3,00	2,48	2,07	2,78	3,20	2,45	2,52	3,40	2,44
HippocampusAnteroDorsal_R_opré	3,04	3,10	1,63	2,49	2,13	2,09	3,02	3,00	2,51	2,03	2,83	3,17	2,46	2,52	3,30	2,42
HippocampusPosterior_L_opré	2,79	2,78	1,40	2,24	1,92	1,83	2,67	2,46	2,24	1,80	2,46	2,81	2,09	2,13	2,85	2,13
HippocampusPosterior_R_opré	2,79	2,84	1,43	2,31	1,93	1,87	2,67	2,45	2,19	1,81	2,45	2,86	2,17	2,21	2,88	2,07
Hypothalamus_L_opré	2,62	2,81	1,34	2,14	1,86	1,69	2,60	2,29	2,10	1,68	2,39	2,76	2,05	2,13	2,88	2,03
Hypothalamus_R_opré	2,55	2,76	1,31	2,17	1,83	1,69	2,63	2,24	2,06	1,67	2,39	2,73	2,06	2,19	2,91	2,01
Olfactory_L_opré	2,87	3,08	1,54	2,53	2,18	1,97	3,03	2,47	2,38	1,95	2,91	3,17	2,39	2,52	3,24	2,34
Olfactory_R_opré	2,91	3,12	1,54	2,50	2,16	1,99	2,97	2,46	2,49	1,95	2,85	3,08	2,44	2,39	3,34	2,35
SuperiorColliculus_L_opré	3,32	3,26	1,85	2,69	2,29	2,22	3,25	3,24	2,66	2,22	2,94	3,40	2,61	2,65	3,68	2,54
SuperiorColliculus_R_opré	3,34	3,31	1,86	2,63	2,35	2,27	3,28	3,29	2,73	2,17	3,03	3,48	2,63	2,81	3,71	2,57
Midbrain_L_opré	3,07	3,06	1,60	2,50	2,08	1,96	3,00	2,97	2,53	1,98	2,66	3,10	2,39	2,46	3,45	2,37

nrato	RUPP1	RUPP2	RUPP3	RUPP4	RUPP5	RUPP6	RUPP7	RUPP8	RUPP9	RUPP10	Contr1	Contr2	Contr3	Contr4	Contr5	Contr6
Midbrain_R_opré	3.11	3.13	1.61	2.56	2.10	2.01	3.00	2.93	2.48	1.93	2.72	3.14	2.38	2.46	3.49	2.38
VTA_L_opré	2.76	2.83	1.37	2.26	1.92	1.70	2.76	2.59	2.14	1.67	2.50	2.82	2.13	2.22	3.06	2.10
VTA_R_opré	2.71	2.80	1.36	2.20	1.90	1.67	2.67	2.48	2.19	1.68	2.42	2.86	2.11	2.21	3.08	2.09
CBgrey_L_opré	2.45	2.31	1.29	1.86	1.58	1.58	2.40	2.58	2.12	1.77	1.98	2.42	1.87	1.94	2.69	2.09
CBgrey_R_opré	2.40	2.30	1.23	1.83	1.52	1.56	2.30	2.50	2.11	1.75	1.91	2.32	1.83	1.87	2.56	2.07
CBwhite_L_opré	3.01	2.86	1.57	2.27	1.97	1.93	2.90	3.14	2.46	2.04	2.38	3.03	2.29	2.41	3.34	2.36
CBwhite_R_opré	2.94	2.89	1.51	2.24	1.95	1.91	2.86	3.10	2.44	2.02	2.39	2.91	2.23	2.34	3.17	2.36
InferiorColliculus_L_opré	3.44	3.41	1.89	2.80	2.33	2.30	3.26	3.36	2.69	2.29	3.00	3.49	2.67	2.72	3.79	2.72
InferiorColliculus_R_opré	3.40	3.40	1.90	2.70	2.33	2.30	3.35	3.38	2.80	2.30	3.12	3.44	2.79	2.84	3.86	2.67
ThalamusWhole_L_opré	3.19	3.22	1.74	2.66	2.24	2.16	3.13	3.12	2.68	2.12	2.83	3.30	2.60	2.68	3.58	2.60
ThalamusWhole_R_opré	3.18	3.21	1.75	2.67	2.25	2.12	3.09	3.05	2.67	2.14	2.86	3.34	2.59	2.66	3.59	2.59
Pituitary_opré	2.02	2.19	0.92	1.80	1.42	1.25	2.27	1.57	1.67	1.24	1.90	2.07	1.52	1.64	2.02	1.52
CBbloodflow_opré	3.76	3.60	1.88	2.92	2.50	2.36	3.60	3.65	2.95	2.35	2.96	3.83	2.79	2.97	4.03	2.76
CentralCanalPAG_opré	3.21	3.17	1.64	2.51	2.12	2.10	3.05	3.07	2.53	2.09	2.70	3.16	2.39	2.43	3.49	2.40
Pons_opré	2.60	2.72	1.29	2.20	1.79	1.66	2.61	2.34	2.07	1.61	2.37	2.66	1.97	2.07	2.94	1.95
Septum_opré	2.98	2.94	1.51	2.44	2.03	1.93	2.87	2.78	2.45	1.93	2.69	3.03	2.33	2.44	3.22	2.33
Medulla_opré	2.62	2.72	1.24	2.13	1.75	1.70	2.71	2.38	2.12	1.69	2.33	2.72	1.97	2.08	2.97	1.99
Grouppós	2.57	2.52	3.30	2.56	2.99	1.64	2.73	2.98	3.35	3.02	2.62	2.10	2.13	2.21	3.14	2.31
AcbCore_Shell_L_opós	3.02	2.92	3.82	2.81	3.58	2.04	3.16	3.29	3.67	3.03	3.02	2.46	2.49	2.48	3.54	2.48
AcbCore_Shell_R_opós	3.05	3.09	3.91	3.01	3.77	2.04	3.13	3.41	3.63	3.16	3.12	2.51	2.49	2.48	3.58	2.51
Amygdala_L_opós	2.18	2.30	2.87	2.13	2.83	1.58	2.39	2.48	2.68	2.37	2.33	1.90	1.84	1.76	2.73	1.83
Amygdala_R_opós	2.18	2.28	2.93	2.18	2.73	1.60	2.50	2.55	2.80	2.39	2.39	1.91	1.90	1.78	2.78	1.83
CaudatePutamen_L_opós	3.17	3.06	4.02	3.04	3.67	2.05	3.14	3.52	2.88	3.41	3.19	2.51	2.58	2.59	3.68	2.64
CaudatePutamen_R_opós	3.17	3.11	4.05	3.03	3.72	2.07	3.27	3.54	2.86	3.32	3.24	2.61	2.62	2.59	3.75	2.61
CortexAuditory_L_opós	2.42	2.32	3.25	2.37	2.74	1.43	2.54	2.79	3.07	2.95	2.45	1.99	2.03	2.11	2.98	2.08
CortexAuditory_R_opós	2.26	2.14	3.13	2.35	2.49	1.36	2.50	2.88	2.86	2.87	2.27	1.79	1.87	2.00	2.90	2.02
CortexCingulate_L_opós	2.88	3.00	4.00	2.93	3.62	1.82	3.01	3.47	3.91	3.38	3.02	2.41	2.65	2.62	3.65	2.60
CortexCingulate_R_opós	2.89	3.05	3.92	2.95	3.64	1.84	3.04	3.46	3.88	3.36	3.10	2.45	2.68	2.61	3.61	2.62
CortexEntorhinal_L_opós	2.33	2.45	3.09	2.25	2.86	1.60	2.61	2.73	2.81	2.72	2.36	2.04	1.97	1.91	2.82	2.01
CortexEntorhinal_R_opós	2.27	2.33	2.97	2.27	2.62	1.57	2.67	2.78	2.85	2.68	2.35	1.97	1.92	1.90	2.85	1.94
CortexFrontalAssociation_opós	2.56	2.21	3.26	2.20	2.75	1.36	2.11	2.49	3.13	2.64	2.15	1.85	2.16	2.11	2.70	2.18
CortexFrontal_opós	2.50	2.10	3.14	2.23	2.54	1.41	2.06	2.52	3.23	2.63	2.12	1.81	2.14	2.07	2.60	2.37
CortexInsular_L_opós	2.73	2.85	3.74	2.72	3.24	1.84	2.83	3.17	3.22	2.90	2.75	2.39	2.36	2.38	3.35	2.37
CortexInsular_R_opós	2.61	2.64	3.41	2.62	2.89	1.81	2.66	3.12	3.15	2.84	2.66	2.33	2.30	2.32	3.33	2.25
CortexMedialPrefrontal_L_opós	3.33	3.14	4.44	3.30	3.97	2.20	3.35	3.99	4.13	3.50	3.28	2.75	2.74	2.81	4.08	2.80
CortexMedialPrefrontal_R_opós	3.29	3.30	4.41	3.35	3.94	2.19	3.40	3.96	4.17	3.55	3.31	2.72	2.83	2.74	4.11	2.86
CortexMotor_L_opós	2.30	2.46	3.34	2.40	2.84	1.35	2.38	2.83	3.52	3.11	2.34	1.97	2.18	2.22	2.97	2.47
CortexMotor_R_opós	2.30	2.33	3.28	2.47	2.80	1.39	2.41	2.86	3.44	3.02	2.33	1.99	2.17	2.29	3.01	2.42
CortexOrbitofrontal_L_opós	3.31	2.99	4.21	3.04	3.66	2.00	2.94	3.57	3.81	3.17	2.98	2.56	2.69	2.68	3.59	2.55
CortexOrbitofrontal_R_opós	3.22	3.04	4.10	2.99	3.51	2.02	2.87	3.51	3.88	3.17	2.92	2.42	2.68	2.65	3.64	2.80
CortexParA_L_opós	2.31	2.01	2.96	2.23	2.46	1.16	2.25	2.68	3.30	2.98	2.32	1.72	1.94	2.08	2.69	2.17
CortexParA_R_opós	2.16	1.93	3.01	2.29	2.34	1.14	2.16	2.73	3.03	2.94	2.20	1.61	1.85	2.00	2.69	2.16
CortexRetrosplenial_L_opós	2.62	2.26	2.99	2.38	2.59	1.31	2.51	2.87	3.24	3.14	2.35	1.85	1.97	2.16	2.95	2.32
CortexRetrosplenial_R_opós	2.63	2.26	3.03	2.43	2.59	1.27	2.48	2.87	3.32	3.16	2.42	1.83	1.96	2.15	2.96	2.35
CortexSomatosensory_L_opós	2.53	2.53	3.37	2.54	3.01	1.49	2.61	2.97	3.50	3.09	2.60	2.10	2.22	2.30	3.13	2.39
CortexSomatosensory_R_opós	2.43	2.31	3.33	2.54	2.84	1.45	2.57	2.97	3.35	3.03	2.44	1.98	2.14	2.26	3.09	2.29

nrato	RUPP1	RUPP2	RUPP3	RUPP4	RUPP5	RUPP6	RUPP7	RUPP8	RUPP9	RUPP10	Contr1	Contr2	Contr3	Contr4	Contr5	Contr6
CortexVisual_L_opós	2,33	2,02	2,82	2,20	2,29	1,14	2,26	2,70	3,16	3,05	2,22	1,69	1,84	2,07	2,74	2,19
CortexVisual_R_opós	2,25	1,96	2,90	2,26	2,15	1,11	2,27	2,80	2,95	2,95	2,11	1,57	1,76	2,00	2,78	2,17
HippocampusAnteroDorsal_L_opós	2,97	2,88	3,67	2,88	3,51	1,90	3,11	3,29	3,52	3,11	3,00	2,44	2,44	2,48	3,48	2,44
HippocampusAnteroDorsal_R_opós	3,01	2,83	3,67	2,86	3,55	1,88	3,07	3,29	3,53	3,16	2,90	2,45	2,44	2,50	3,50	2,41
HippocampusPosterior_L_opós	2,64	2,66	3,32	2,46	3,09	1,85	2,72	2,98	2,97	2,67	2,68	2,20	2,16	2,11	3,22	2,14
HippocampusPosterior_R_opós	2,72	2,63	3,31	2,48	3,07	1,82	2,73	2,95	3,08	2,66	2,67	2,28	2,26	2,16	3,21	2,12
Hypothalamus_L_opós	2,61	2,70	3,14	2,43	3,14	1,75	2,71	2,80	3,02	2,51	2,60	2,11	2,04	2,06	3,22	2,01
Hypothalamus_R_opós	2,60	2,61	3,16	2,44	3,14	1,73	2,63	2,78	2,98	2,58	2,58	2,14	2,04	2,09	3,10	1,94
Olfactory_L_opós	3,00	2,96	3,69	2,77	3,51	1,99	3,00	3,27	3,41	2,95	2,96	2,52	2,46	2,51	3,47	2,36
Olfactory_R_opós	3,02	3,09	3,71	2,84	3,53	1,99	2,99	3,32	3,48	2,93	2,88	2,46	2,48	2,43	3,47	2,51
SuperiorColliculus_L_opós	3,06	2,97	3,93	3,18	3,80	2,01	3,40	3,55	3,58	3,52	3,20	2,57	2,54	2,69	3,81	2,46
SuperiorColliculus_R_opós	3,11	3,04	3,89	3,15	3,54	2,01	3,52	3,54	3,79	3,40	3,27	2,56	2,60	2,72	3,88	2,52
Midbrain_L_opós	2,94	2,80	3,63	2,88	3,41	2,04	3,08	3,32	3,37	3,14	2,97	2,36	2,32	2,41	3,65	2,33
Midbrain_R_opós	2,93	2,90	3,62	2,91	3,37	2,02	3,10	3,27	3,37	3,09	3,04	2,37	2,37	2,43	3,62	2,27
VTA_L_opós	2,72	2,63	3,14	2,51	3,08	1,76	2,86	2,89	3,04	2,78	2,67	2,19	2,05	2,20	3,24	2,05
VTA_R_opós	2,67	2,60	3,25	2,57	3,05	1,75	2,83	2,88	3,00	2,79	2,68	2,12	2,06	2,18	3,26	2,09
CBgrey_L_opós	2,13	2,00	2,64	2,21	2,49	1,33	2,42	2,46	3,13	2,87	2,31	1,71	1,68	1,92	2,57	2,03
CBgrey_R_opós	2,09	1,91	2,61	2,20	2,39	1,29	2,35	2,49	2,98	2,88	2,22	1,60	1,60	1,87	2,52	2,06
CBwhite_L_opós	2,59	2,47	3,34	2,72	3,18	1,74	2,96	3,05	3,62	3,34	2,82	2,16	2,11	2,38	3,19	2,38
CBwhite_R_opós	2,58	2,39	3,22	2,67	3,11	1,70	2,93	3,00	3,47	3,29	2,70	2,05	2,02	2,30	3,08	2,38
InferiorColliculus_L_opós	3,29	3,16	3,95	3,33	3,79	2,04	3,60	3,75	3,58	3,59	3,36	2,64	2,48	2,69	3,88	2,48
InferiorColliculus_R_opós	3,32	3,17	4,05	3,36	3,47	1,95	3,61	3,62	3,93	3,56	3,34	2,54	2,45	2,80	4,10	2,63
ThalamusWhole_L_opós	3,05	2,95	3,85	3,08	3,68	1,99	3,19	3,52	3,72	3,24	3,12	2,50	2,49	2,54	3,70	2,48
ThalamusWhole_R_opós	3,04	2,99	3,87	3,09	3,60	2,01	3,15	3,48	3,67	3,24	3,18	2,49	2,50	2,56	3,65	2,48
Pituitary_opós	2,57	2,40	2,38	1,86	2,50	1,40	2,18	2,13	2,42	2,08	2,01	1,75	1,42	1,65	2,46	1,64
CBbloodflow_opós	3,20	3,02	4,10	3,30	4,03	2,16	3,62	3,71	3,95	3,74	3,34	2,78	2,68	3,09	4,04	2,83
CentralCanalPAG_opós	2,89	2,84	3,58	2,92	3,31	2,00	3,15	3,33	3,38	3,20	3,03	2,31	2,42	2,46	3,66	2,32
Pons_opós	2,71	2,66	2,96	2,46	2,88	1,77	2,80	2,86	2,66	2,67	2,61	2,10	1,93	2,01	3,22	1,89
Septum_opós	2,93	2,77	3,55	2,73	3,40	1,93	2,93	3,11	3,47	3,08	2,84	2,37	2,32	2,42	3,36	2,42
Medulla_opós	1,98	2,38	3,00	2,46	2,86	1,74	2,82	2,80	3,60	2,77	2,63	2,10	1,90	1,94	3,12	2,01