



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Andreia Filipa Gomes da Costa
Biomarcadores no Líquido
cefalorraquidiano para o diagnóstico
precoce de Doença de Parkinson

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Professora Doutora Carolina Garrett

E Co-Orientação de:

Dr. Miguel Gago

Revista Acta Médica Portuguesa

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular “Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante”

Eu, Andreia Filipa Gomes da Costa, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801150, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 01/04/2011

Assinatura: Andreia Filipa Gomes da Costa

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Andreia Filipa Gomes da Costa

Endereço electrónico: med05150@med.up.pt

Telefone ou Telemóvel: 917935410

Número do Bilhete de Identidade: 13174827

Título da ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessa):

Biomarcadores no Líquido cefalorraquidiano para o diagnóstico precoce de Doença de Parkinson

Orientador:

Professora Doutora Carolina Garrett

Co-orientador:

Dr. Miguel Gago

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

Neurologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 01/04/2011

Assinatura: Andreia Filipa Gomes da Costa

Índice

| | |
|--|-----------|
| Títulos e autores | 1 |
| Resumo e palavras-chave | 2 |
| <i>Abstract e keywords</i> | 4 |
| Texto | 6 |
| Introdução | 6 |
| Métodos | 9 |
| Desenvolvimento | 10 |
| Bibliografia | 17 |
| Legendas | 21 |
| Figuras | 22 |
| Quadros | 23 |
| Anexo I – Normas editoriais da Revista Acta Médica Portuguesa | 25 |
| Anexo II – Autorização para a utilização da Figura 1 | 31 |

Títulos e autores

Título em português:

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano para o diagnóstico precoce de Doença de Parkinson

Título em inglês:

Cerebrospinal fluid biomarkers for the early diagnosis of Parkinson's disease

Autores:

Andreia Gomes da Costa¹, Miguel Gago², Carolina Garrett³

Centro onde foi efectuado o trabalho:

Serviço de Neurologia do Hospital de São João, EPE

Grau académico dos Autores:

1. Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;
2. Assistente Hospitalar de Neurologia no Hospital de São João EPE; Assistente voluntário da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;
3. Professora Doutorada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Chefe de Serviço de Neurologia do Hospital de São João, EPE.

Direcção do autor responsável pela correspondência:

Andreia Gomes da Costa

Travessa das Pregudas n°39 Paço, Lavra

4455-193 Matosinhos

E-mail: andreiavgcosta@gmail.com

Telefone: 917935410

Resumo e palavras-chave

Título em português:

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano para o diagnóstico precoce de Doença de Parkinson

Resumo

O diagnóstico da Doença de Parkinson, patologia descrita pela primeira vez há cerca de 200 anos, permanece essencialmente clínico o que implica por um lado, baixa acuidade diagnóstica em comparação com a confirmação neuropatológica e, por outro, um diagnóstico em fase já avançada da doença.

Em 1995, o *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* definiu como prioritária a identificação de biomarcadores da Doença de Parkinson que permitissem o diagnóstico precoce, a monitorização da evolução da doença e da resposta às terapêuticas implementadas. Biomarcadores são parâmetros biológicos objectivos, acessíveis e de fácil medição que se correlacionam quer com a presença quer com a gravidade da doença. O objectivo deste estudo prende-se com a revisão dos potenciais biomarcadores proteicos no líquido cefalorraquidiano para o diagnóstico precoce de Doença de Parkinson.

Múltiplas proteínas foram apontadas como envolvidas na patogénese da Doença de Parkinson e, como tal, foram investigadas como potenciais biomarcadores. Os primeiros estudos debruçaram-se sobre o papel da insulina e das proteínas do complemento como entidades diagnósticas e diferenciadoras da Doença de Parkinson do universo das doenças neurodegenerativas. Contudo, dado o reconhecimento recente do envolvimento da α -sinucleína e da DJ-1 na patogénese da Doença de Parkinson hereditária, estes têm sido os biomarcadores mais extensamente investigados. Estas proteínas, expressas

amplamente no Sistema Nervoso Central, têm obtido resultados divergentes nos estudos mais recentes devido a diferentes técnicas de processamento, identificação e controlo para variáveis de enviesamento, pelo que surge assim a necessidade de realização de novos estudos prospectivos e em larga escala com controlo destas variáveis. As novas técnicas proteómicas direccionadas à detecção indiferenciada de múltiplas proteínas existentes no líquido cefalorraquidiano e com concentrações alteradas na Doença de Parkinson (ex. ceruloplasmina, cromogranina B, apoH) mostram-se promissoras.

O diagnóstico precoce da Doença de Parkinson é premente dado tratar-se da segunda doença neurodegenerativa mais comum após a Doença de Alzheimer acarretando extensa morbilidade aos doentes e aos seus prestadores de cuidados de Saúde. O futuro da investigação centra-se na descoberta de fármacos neuroprotectores de Doença de Parkinson, tornando extremamente relevante a definição de biomarcadores para o diagnóstico precoce de Doença de Parkinson.

Palavras-chave – Doença de Parkinson; Marcadores Biológicos; Líquido cefalorraquidiano; alfa-sinucleína; DJ-1

Abstract e keywords

Título em inglês

Cerebrospinal fluid biomarkers for the early diagnosis of Parkinson's disease

Abstract

The diagnosis of Parkinson's disease, described for the first time about 200 years ago, remains essentially clinical implying on the one hand, low diagnostic accuracy compared with neuropathological confirmation and, secondly, diagnosis in the late stages of the disease.

In 1995, the National Institute of Neurological Disorders and Stroke defined as a priority the identification of Parkinson's disease biomarkers which would allow the early diagnosis and the monitoring of the progression and response to therapeutics of Parkinson's disease. Biomarkers are objective biological parameters, accessible and easily measured that correlates with both the presence and the severity of the disease. The aim of this study is to review the potential protein biological markers in the cerebrospinal fluid for the early diagnosis of Parkinson's disease.

Multiple proteins were identified as involved in the pathogenesis of Parkinson's disease and, as such, were investigated as potential biomarkers. Early studies have pored over the role of insulin and complement proteins in the differential diagnosis of Parkinson's disease in the universe of neurodegenerative diseases. However, given the recent recognition of the involvement of α -synuclein and DJ-1 in the pathogenesis of hereditary Parkinson's disease, these biomarkers have been the most extensively investigated. These proteins, widely expressed in central nervous system, have had divergent results owing to different processing, identification and control of variable bias techniques. New large-scale and prospective studies controlling for this variables

are needed. The new proteomic techniques directed to the detection of multiple undifferentiated proteins in CSF (eg ceruloplasmin, chromogranin B, apoH) are promising.

The early diagnosis of Parkinson's disease is urgent as it is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease causing extensive morbidity to patients and their health care providers. The future of research in Parkinson's disease is focused on the discovery of neuroprotective drugs making extremely relevant the identification of biomarkers for the early diagnosis of Parkinson's disease.

Keywords – Parkinson's disease; Biological Markers; cerebrospinal fluid; alpha-synuclein; DJ-1

Texto

Introdução

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson no *An essay on the shaking palsy* (1).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a Doença de Alzheimer (DA) constituindo um enorme problema de saúde pública (2) que afecta 1,8% dos adultos com mais de 65 anos (3). Clinicamente, descrevem-se seis sinais cardinais motores da DP: tremor de repouso, rigidez, acinésia, instabilidade postural, postura flectida e bloqueios da marcha (4). Existem também disfunções não motoras: disfunção do sistema nervoso autónomo, alterações cognitivas e neurocomportamentais, alterações sensoriais e do sono (5).

Quase 200 anos passados da descoberta da DP (5) muitos foram os avanços científicos no que respeita à sua fisiopatologia e tratamento. Porém, o seu diagnóstico é ainda realizado com base na clínica e confirmado apenas na autópsia o que implica possíveis erros diagnósticos (6, 7). Actualmente, as doenças neurodegenerativas, como a DP, continuam a ser diagnosticadas pela conjugação das manifestações clínicas, exames laboratoriais e de neuroimagem (7, 8). A acuidade diagnóstica desta abordagem é de cerca de 82% (6). Em relação à DP, os sintomas motores só se tornam clinicamente aparentes após a perda de mais de 70% dos neurónios (9), escapando vários anos de doença pré-sintomática, o que implica um diagnóstico tardio. Para além disso é essencial a especificidade diagnóstica uma vez que a DP apresenta sinais e sintomas comuns a outras síndromes parkinsonianas (Paralisia Supranuclear Progressiva, Atrofia de Múltiplos Sistemas, Parkinsonismo pós-encefalítico, Demência de Alzheimer com

Parkinsonismo, etc.) (6). Contudo, não existe até à data um teste com especificidade absoluta para o diagnóstico de DP (10).

Em 1995, o *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* na sequência de um apelo do Congresso Americano, definiu como prioritária a identificação de biomarcadores na DP que permitissem o diagnóstico precoce, a monitorização da evolução da doença e a resposta às terapêuticas implementadas (11).

Os biomarcadores são parâmetros biológicos objectivos, acessíveis e de fácil medição que se correlacionam quer com a presença quer com a gravidade da doença (12). Podem ser marcadores genéticos, proteicos e imagiológicos ou ainda testes olfactivos e testes do sono REM.

Idealmente, de um biomarcador proteico espera-se que reflecta o processo degenerativo da doença subjacente (12, 13), sendo validado por diagnóstico neuropatológico, e que apresente uma sensibilidade e especificidade superior a 80% para a diferenciação da DP de outros quadros similares propiciando valores preditivos positivos consistentes (14).

A não acessibilidade ao tecido afectado na DP, neurónios dopaminérgicos da *substância nigra compacta*, leva à necessidade de detectar biomarcadores nos fluidos corporais. Vários estudos têm se debruçado na pesquisa de biomarcadores no sangue, soro, urina e líquido cefalorraquidiano (LCR) (13, 15). O LCR aparenta ser o fluido ideal para a detecção dos biomarcadores na DP devido à sua proximidade ao encéfalo (13).

A DP é descrita como uma doença com etiologia multifactorial integrando idade, hábitos dietéticos, factores ocupacionais e ambientais bem como factores genéticos (15). Caracteriza-se por degeneração progressiva e primordial de neurónios dopaminérgicos com subsequente diminuição do neurotransmissor dopamina nos circuitos nigroestriatais do encéfalo (16), gliose astrocítica e presença de neuritos e corpos de Lewy nas células sobreviventes (17). O constituinte principal dos corpos de Lewy é a α -

sinucleína (α -sin), uma fosfoproteína lipofílica expressa em elevada quantidade nos neurónios. Deste modo a DP é do ponto de vista fisiopatológico descrita como uma *sinucleinopatia*. A agregação da α -sin em monómeros insolúveis foi sugerida como um potencial factor na etiologia e patogénese da DP (18). Por outro lado, os neurónios dopaminérgicos, aquando da síntese de catecolaminas, podem causar a acumulação de excesso de radicais livres e stress oxidativo com consequente disfunção mitocondrial (19) (Figura 1). Os corpos de Lewy são um agregado complexo e por isso outros biomarcadores poderão, teoricamente, afigurar-se como alternativas para o diagnóstico de DP. A proteína DJ-1 tem sido associada ao stress oxidativo (19) e tem sido implicada na fisiopatologia da DP autossómica recessiva (20).

Todos os potenciais biomarcadores, descritos até à actualidade, serão analisados individualmente quanto ao seu papel fisiopatológico e quanto ao seu potencial como biomarcadores no diagnóstico precoce de DP.

Métodos

Realizou-se uma pesquisa na Pubmed® utilizando a *query* "Biological Markers"[Mesh] AND "Parkinson Disease"[Mesh] e obteve-se uma lista com 588 artigos de 1971 a 2010. Destes seleccionaram-se 127 artigos referindo proteínas detectáveis nos fluidos corporais. Para análise final, seleccionaram-se 12 artigos abordando o tema biomarcadores proteicos no LCR e acrescentaram-se por referência cruzada 21 artigos. Utilizou-se o Endnote X4® como *software* de gestão bibliográfica.

Desenvolvimento

Nas últimas décadas, na sequência do apelo feito pelo Congresso Americano (11) vários cientistas têm se debruçado na pesquisa de biomarcadores para o diagnóstico precoce de DP (Quadro I).

Insulina

Jiménez et al. (21) em 2000, estudaram a insulina no LCR como possível biomarcador de DP e da sua gravidade. A ausência deste peptídeo e a consequente hiperglicemia tinham sido apontados como causa de diminuição da transmissão dopaminérgica no estriado e aumento da sensibilidade dos receptores sinápticos dopaminérgicos (22). O mesmo estudo sugeriu que 50 a 80% dos doentes com DP sofriam de intolerância à glicose (22). Jiménez et al. (21) verificaram que a concentração de insulina em jejum no LCR era semelhante nos controlos e nos doentes com DP, concluindo que não existe correlação entre a insulina no LCR e as manifestações clínicas da DP ou a terapêutica antiparkinsoniana.

Complemento

Na sequência de diversos estudos que propunham que a activação do complemento estava na origem das doenças neurodegenerativas, Finehout et al. (23) compararam os níveis das proteínas do complemento C3b, C4b, factor B e factor H e observaram uma maior diminuição dos níveis de diferentes proteínas do complemento no LCR nos doentes com DP em comparação com os controlos. Comparando as diferentes doenças neurodegenerativas, as alterações quantitativas das diferentes proteínas do complemento permitiram o diagnóstico diferencial da DP e Esclerose Múltipla em relação à DA e Neurosífilis, mas não diferenciaram DP de Esclerose Múltipla.

Alfa-sinucleína

A α -sin é uma pequena proteína de 140 aminoácidos expressa em elevadas quantidades nas células neuronais (24). Desde há alguns anos a α -sin tem sido implicada como tendo um papel na etiologia e patogénese da DP (18). Foi identificada como o principal componente dos agregados intraneuronais, corpos de Lewy (18). Foram identificadas mutações *missense* no gene SNCA que codifica a α -sin em doentes com DP autossómica dominante (25). Borghi et al. (26) empreenderam um dos primeiros estudos que pretendia avaliar a presença e a concentração de α -sin no LCR comparando 12 doentes com DP e 10 controlos. Concluíram, no entanto, que apesar de a α -sin ser libertada pelos neurónios no espaço extracelular, não existiam diferenças entre DP e controlos, pelo que a α -sin não parecia ser um biomarcador fiável para o diagnóstico de DP (26). Em contrapartida, em 2006, utilizando uma nova técnica de ELISA de quantificação da α -sin no LCR, verificaram-se concentrações de α -sin significativamente mais baixas na DP que nos controlos, mesmo após ajuste para a idade e o sexo, o que foi atribuído a: (a) agregação intracelular e subsequente acumulação da α -sin nos neurónios afectados; (b) redução da sua produção pelos neurónios patológicos; (c) e/ou redução da expressão do gene SNCA que levaria a uma diminuição da exocitose da α -sin (17). Mollenhauer et al. (27) em 2008 verificaram uma concentração inferior de α -sin no LCR dos doentes com doenças neurodegenerativas do tipo *sinucleinopatias*. Posteriormente, Ohrfelt et al. (28) utilizaram uma nova técnica de ELISA para detecção da α -sin no LCR em concentrações <50 pg/mL, comparando doentes com DA, DP, Demência com Corpos de Lewy e 55 controlos saudáveis. A concentração de α -sin no LCR foi semelhante em todos os grupos excepto nos doentes com DA, os quais apresentavam concentrações bastante inferiores. Estes resultados opunham-se à hipótese de a α -sin ser um biomarcador confiável para o diagnóstico de

DP estando em desacordo com os dois estudos prévios (17, 27) que sugeriam níveis reduzidos de α -sin nos doentes com DP. Ohrfelt et al. (28) apontaram que o estudo de Tokuda et al. (17) necessitava de LCR concentrado o que poderia resultar em medição inadequada enquanto o estudo Mollenhauer et al. (27) requeria incubação extrema do LCR a 4°C o que poderia suscitar a oligomerização *in vitro* da proteína e consequente diminuição da sua concentração. Na sequência de um estudo de 2006 (29) que demonstrou concentrações elevadas de oligómeros de α -sin no plasma na DP, em 2010, Tokuda et al. (30) propuseram-se a investigar, por técnica de ELISA, as concentrações de oligómeros de α -sin e a razão oligómeros/ α -sin total no LCR de doentes com DP, Paralisia Supranuclear Progressiva, DA e controlos saudáveis ajustados para a idade. Concluíram que as concentrações de oligómeros de α -sin e a razão oligómeros/ α -sin total no LCR estavam significativamente elevadas em doentes com DP em comparação com controlos saudáveis ajustados à idade e doentes com DA e Paralisia Supranuclear Progressiva (30). Esta elevação dos oligómeros não se devia simplesmente à sobreexpressão de α -sin já que os níveis de α -sin total estavam diminuídos na DP em comparação com os controlos. Em contraponto, doentes com DA com corpos de Lewy positivos e indivíduos muito idosos apresentavam níveis de oligómeros de α -sin sobreponíveis aos da DP. A acuidade diagnóstica aumentou ao utilizar a razão oligómeros/ α -sin total. Os níveis de oligómeros de α -sin também estavam aumentados nos estádios iniciais da DP sugerindo que os oligómeros de α -sin poderiam ser biomarcadores precoces no diagnóstico pré-sintomático de DP (30) e que a razão oligómeros/ α -sin total poderia ser utilizada como ferramenta de rastreio de indivíduos com elevado risco de DP (30).

DJ-1

A DJ-1 é uma proteína multifuncional de 189 aminoácidos expressa amplamente no Sistema Nervoso central e periférico, que tem sido implicada na protecção contra o stress oxidativo (31). As mutações “nonsense” do gene da DJ-1 são uma causa reconhecida de DP autossómica recessiva (20). Waragai et al. (32), utilizando técnicas quantitativas de *immunoblotting* no LCR, concluíram que as concentrações de DJ-1 no LCR de doentes com DP eram substancialmente mais elevadas que as dos controlos, especialmente na fase inicial da doença o que poderia advir de um efeito protector anti-oxidativo da DJ-1 nas fases precoces da DP.

DJ-1 e alfa-sinucleína

Hong et al. (33) estudaram as concentrações de DJ-1 e de α -sin no LCR como potenciais biomarcadores no diagnóstico precoce de DP utilizando uma técnica inovadora, Luminex®, que permitiu a quantificação das proteínas com maior sensibilidade associada a controlo de variáveis de confundimento como contaminação sanguínea, gradiente rostro-caudal no LCR, idade e sexo. Concluíram que as concentrações de DJ-1 e α -sin no LCR são dependentes da idade e influenciadas pela contaminação sanguínea do LCR. Definiram também que os doentes com DP têm concentrações de DJ-1 e α -sin diminuídas no LCR em comparação com doentes com DA e controlos quando se elimina o efeito da contaminação sanguínea. Assim, apontam que nos indivíduos com ≥ 65 anos para determinados *cut-offs* de concentrações de DJ-1 e α -sin se podem obter sensibilidades e especificidades diagnósticas de 90 e 70% para a DJ-1 e de 92 e 58% para a α -sin, sendo que a combinação de ambos os marcadores não aumenta a acuidade diagnóstica.

Biomarcadores em estudo

Vários estudos científicos, ao invés do estudo de detecção de proteínas específicas, desenvolveram técnicas proteómicas para detecção de um elevado número de proteínas no LCR, posteriormente analisando individualmente a sua importância na fisiopatologia e diagnóstico da DP (2, 10, 13). Abdi et al. (13), empregaram um método proteómico quantitativo multiplex, iTRAQ, *isobaric Tagging for Relative and Absolute protein Quantification*, conjuntamente com cromatografia multifuncional seguida de espectrometria de massa aleatória e detectaram 72 alterações proteicas quantitativas no LCR dos doentes com DP e oito marcadores (apoC1, ApoH, cromogranina B, ceruloplasmina, fibrinogénio, haptoglobina, t-caderina, proteína de ligação da vitamina D), posteriormente confirmados por *Western blotting*. A conjugação de mais do que um destes marcadores permitiu distinguir a DA, DP e Demência com corpos de Lewy dos controlos com elevada sensibilidade para especificidades de 95%. Na DP apontaram a ceruloplasmina, cromogranina B e apoH como bons candidatos a biomarcadores (13).

Zhang et al. (2), aplicaram a técnica de MAP, *proteomics-discovered multianalyte profile*, obtendo 8 proteínas (por ordem decrescente de contribuição: proteína tau, *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), interleucina 8, β -amilóide, β_2 -microglobulina, VDBP, apoH e ApoE) que permitiram o diagnóstico correcto de 95% dos controlos, 75% dos doentes com DA e 95% dos doentes com DP. Destas proteínas apenas a proteína tau e a β -amilóide permitiram diferenciar DA de DP (proteína tau aumentada e a β -amilóide diminuída na DA e inversamente na DP).

Yin et al. (10), utilizaram um método combinado de análise proteómica no LCR confirmado por *Western blotting* identificando a neuropentraxina, o α -dístroglicano e a NCAM (*neural cell adhesion molecule*) como potenciais biomarcadores de doenças neurodegenerativas.

Conclusão

A procura de biomarcadores na DP progrediu em múltiplas direcções, quer pela verificação da alteração no LCR de proteínas classicamente suspeitas utilizando diferentes técnicas de quantificação no LCR, quer pela pesquisa de novos biomarcadores pela análise de múltiplas proteínas no LCR.

No que respeita aos biomarcadores proteicos do diagnóstico precoce de DP as conclusões têm sido divergentes sendo sugerida, pelos próprios autores, a necessidade de realização de estudos em larga escala, prospectivos e controlados para diversas variáveis de confundimento (13, 17, 30). A divergência entre estudos deve-se essencialmente a diferentes técnicas de detecção e quantificação das diferentes proteínas no LCR. Para além disso a influência da idade e contaminação sanguínea do LCR, não são desprezíveis e podem influenciar os resultados (8).

Os níveis de oligómeros de α -sin estão aumentados nos estadios iniciais da DP podendo ser biomarcadores precoces no diagnóstico pré-sintomático de DP (7). A acuidade do diagnóstico diferencial de DP relativamente às outras doenças neurodegenerativas parece aumentar ao utilizar a razão oligómeros de α -sin/ α -sin total (7).

A proteína DJ-1, implicada na protecção contra o stress oxidativo, é um produto genético de mutação conhecida de DP genética (PARK7). Foram observadas concentrações elevadas desta proteína no LCR da DP, especialmente na fase inicial da doença, apontando assim a DJ-1 como potencial biomarcador no diagnóstico precoce de DP (14).

Através da técnica de análise de múltiplas proteínas no LCR, a ceruloplasmina, a cromogranina B e a apoH afloram como potenciais biomarcadores de DP (13).

A DP causa extrema morbidade aos doentes e aos seus prestadores de cuidados de saúde (14), constituindo fonte de elevadas despesas ao Sistema Nacional de Saúde.

Perante o facto de que o futuro da investigação se centra na descoberta de fármacos neuroprotectores de DP, torna-se igualmente fundamental a identificação de biomarcadores para o diagnóstico precoce de DP (2, 33).

Bibliografia

1. PARKINSON J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14:223-36.
2. ZHANG J, SOKAL I, PESKIND ER, QUINN JF, JANKOVIC J, KENNEY C, et al. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol.* 2008 Apr;129(4):526-9.
3. DE RIJK MC LL, BERGER K, ET AL. . Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.* 2000;54 (11 suppl 5):S21-3.
4. JANKOVIC J, editor. *Pathophysiology and assessment of parkinsonian symptoms and signs.* New York: Taylor and Francis Group, LLC; 2007.
5. JANKOVIC J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:368-76.
6. HUGHES AJ DS, KILFORD L, LEES AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1992;55:181-4.
7. NUSSBAUM RL, ELLIS, C.E. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1356-64.
8. FORMAN MS, TROJANOWSKI, J.Q., LEE, V.M. Neurodegenerativendiseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med.* 2004;10(10):1055-63.
9. LANG AL, AM;. Parkinson's disease. First of two parts. *The New England Journal Of Medicine.* 1998;339 (15):1044-53.

10. YIN GN, LEE HW, CHO JY, SUK K. Neuronal pentraxin receptor in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurodegenerative diseases. *Brain Res.* 2009 Apr 10;1265:158-70.
11. GLASER V. Consensus on future directions in Parkinson's disease research. *Mol Med Today.* 1995 Nov;1(8):350.
12. GASSER T. Genomic and proteomic biomarkers for Parkinson disease. *Neurology.* 2009 Feb 17;72(7 Suppl):S27-31.
13. ABDI F, QUINN JF, JANKOVIC J, MCINTOSH M, LEVERENZ JB, PESKIND E, et al. Detection of biomarkers with a multiplex quantitative proteomic platform in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative disorders. *J Alzheimers Dis.* 2006 Aug;9(3):293-348.
14. SCHLOSSMACHER MG, MOLLENHAUER B. Biomarker research in Parkinson's disease: objective measures needed for patient stratification in future cause-directed trials. *Biomark Med.* 2010 Oct;4(5):647-50.
15. FORTE G, BOCCA B, SENOFONTE O, PETRUCCI F, BRUSA L, STANZIONE P, et al. Trace and major elements in whole blood, serum, cerebrospinal fluid and urine of patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2004 Aug;111(8):1031-40.
16. BRAAK H, BRAAK E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology.* 2000;247(0):II3-II10.
17. TOKUDA T, SALEM SA, ALLSOP D, MIZUNO T, NAKAGAWA M, QURESHI MM, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Oct 13;349(1):162-6.

18. SPILLANTINI MG, SCHMIDT ML, LEE VM, TROJANOWSKI JQ, JAKES R, GOEDERT M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-40.
19. HASHIMOTO M, ROCKENSTEIN E, CREWS L, MASLIAH E. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular Med*. 2003;4(1-2):21-36.
20. BONIFATI V, OOSTRA B, HEUTINK P. Linking DJ-1 to neurodegeneration offers novel insights for understanding the pathogenesis of Parkinson's disease. *Journal of Molecular Medicine*. 2004;82(3):163-74.
21. JIMENEZ-JIMENEZ FJ, MOLINA JA, VARGAS C, GOMEZ P, DE BUSTOS F, ZURDO M, et al. Normal cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2000;107(4):445-9.
22. SANDYK R. The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 1993 Mar-Apr;69(1-4):125-30.
23. FINEHOUT EJ, FRANCK Z, LEE KH. Complement protein isoforms in CSF as possible biomarkers for neurodegenerative disease. *Dis Markers*. 2005;21(2):93-101.
24. JAKES R, SPILLANTINI MG, GOEDERT M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett*. 1994 May 23;345(1):27-32.
25. POLYMEROPOULOS MH, LAVEDAN C, LEROY E, IDE SE, DEHEJIA A, DUTRA A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997 Jun 27;276(5321):2045-7.
26. BORGHI R, MARCHESE R, NEGRO A, MARINELLI L, FORLONI G, ZACCHEO D, et al. Full length alpha-synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. *Neurosci Lett*. 2000 Jun 16;287(1):65-7.
27. MOLLENHAUER B, CULLEN V, KAHN I, KRASTINS B, OUTEIRO TF, PEPIVANI I, et al. Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first

cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Exp Neurol*. 2008 Oct;213(2):315-25.

28. OHRFELT A, GROGNET P, ANDREASEN N, WALLIN A, VANMECHELEN E, BLENNOW K, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders-a marker of synapse loss? *Neurosci Lett*. 2009 Feb 6;450(3):332-5.

29. EL-AGNAF OM, SALEM SA, PALEOLOGOU KE, CURRAN MD, GIBSON MJ, COURT JA, et al. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*. 2006 Mar;20(3):419-25.

30. TOKUDA T, QURESHI MM, ARDAH MT, VARGHESE S, SHEHAB SA, KASAI T, et al. Detection of elevated levels of {alpha}-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Oct 20;75:1766-72.

31. TAIRA T, TAKAHASHI K, KITAGAWA R, IGUCHI-ARIGA SM, ARIGA H. Molecular cloning of human and mouse DJ-1 genes and identification of Sp1-dependent activation of the human DJ-1 promoter. *Gene*. 2001 Jan 24;263(1-2):285-92.

32. WARAGAI M, WEI J, FUJITA M, NAKAI M, HO GJ, MASLIAH E, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jul 7;345(3):967-72.

33. HONG Z, SHI M, CHUNG KA, QUINN JF, PESKIND ER, GALASKO D, et al. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*. 2010 Mar;133(Pt 3):713-26.

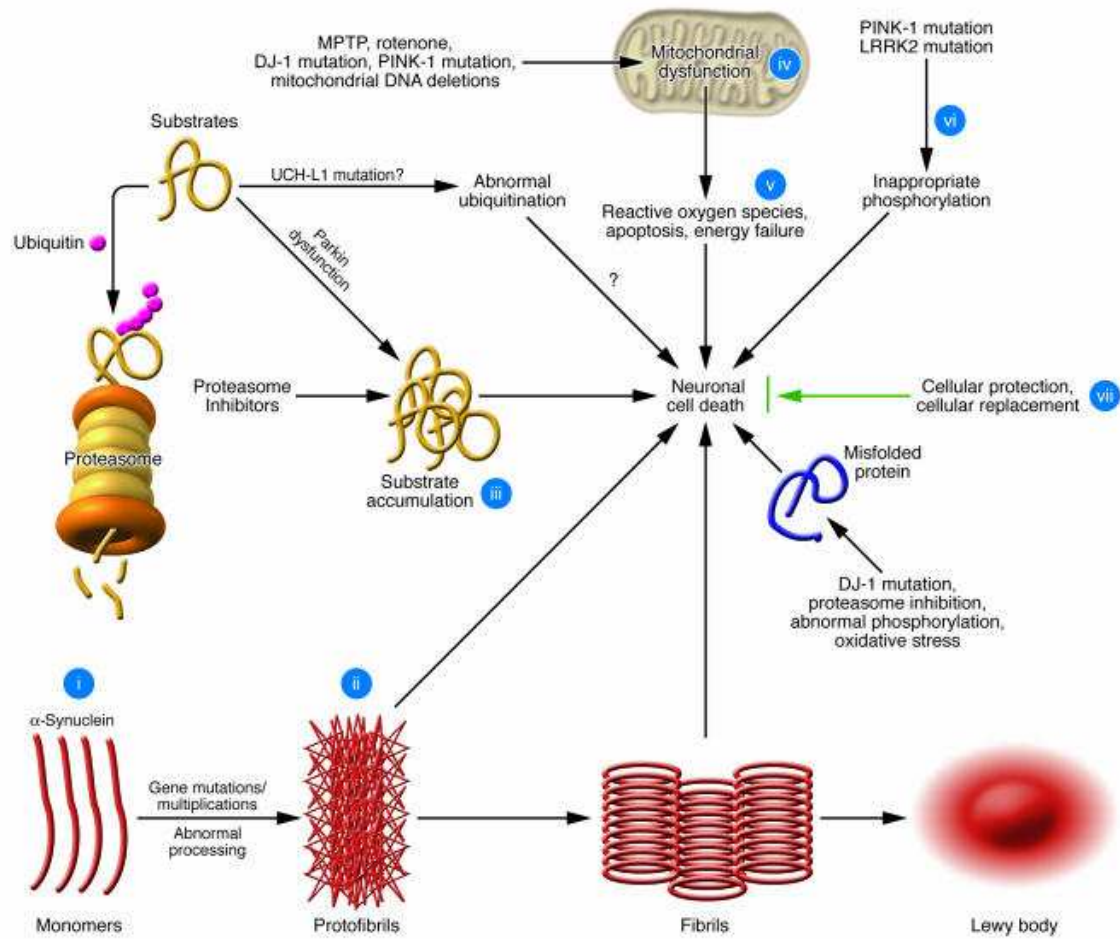
Legendas

Figura 1 - *Model of dopaminergic cell death and possible sites for therapeutic intervention in Parkinson's disease.*

Reproduzida com a permissão da *American Society for Clinical Investigation*: Savitt, J. M., V. L. Dawson, et al. 2006. **Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine.** / *J Clin Invest* / 116 (7): 1744-1754.

Figuras

Figura 1



Quadros

Quadro I - Biomarcadores, método utilizado e resultado clínico.

| Biomarcador | Método | Resultado |
|--|--|---|
| Insulina (21) | Radioimunoanálise | Sem relação |
| Proteínas do complemento: C3b, C4b, factor B e factor H (23) | | ↓ na DP Diagnóstico diferencial entre DP/Esclerose Múltipla e DA/Neurosífilis. |
| α -sin (26) | Imunoprecipitação e <i>Imunoblotting</i> | = na DP |
| α -sin (17) | ELISA | ↓ na DP |
| α -sin (27) | ELISA | ↓ na DP |
| α -sin (28) | ELISA | = na DP |
| α -sin (30) | ELISA | ↓ na DP |
| oligómeros de α -sin (30) | ELISA | ↑ na DP |
| razão oligómeros/ α -sin total (30) | ELISA | ↑ na DP |
| DJ-1 (32) | <i>Immunoblotting</i> | ↑ na DP |
| DJ-1 (33) | Luminex® | ↓ na DP |
| α -sin (33) | Luminex® | ↓ na DP |
| apoC1, ApoH, cromogranina B, ceruloplasmina, | Multiplex (iTRAQ, cromatografia, espectrofotometria) + | Diagnóstico diferencial DP, DA e Demência com corpos de Lewy |

| | | |
|---|---|---|
| fibrinogénio, haptoglobina, t-caderina, VDBP (13) | <i>Western blotting</i> | Ceruloplasmina, cromogranina B e apoH na DP |
| Proteína tau, BDNF, Il-8, β -amilóide, β_2 - microglobulina, VDBP, apoH e apoE (2) | MAP | Proteína tau e β -amilóide permitem o diagnóstico diferencial entre DP e DA Restantes permitem o diagnóstico diferencial doença neurodegenerativa vs controles. |
| Neuropentraxina, α - dístroglicano e NCAM (10) | Análise proteómica + <i>Western blotting</i> | Potenciais marcadores de Doença Neurodegenerativa |

DP – Doença de Parkinson, DA – Doença de Alzheimer, α -sin – alfa-sinucleína, ELISA – *enzyme linked immunosorbent assay*, iTRAQ - *isobaric tag for relative and absolute quantitation*, VDBP – *vitamin D binding protein*, BDNF – *brain derived neurotrophic factor*, MAP – *proteomics-discovered multianalyte profile*, NCAM – *neural cell adhesion molecule*

Anexo I – Normas editoriais da Revista Acta Médica Portuguesa

NORMAS EDITORIAIS

ACTA MÉDICA PORTUGUESA

PREÂMBULO

Desde que foram publicadas as Normas Uniformes para uniformização dos Manuscritos submetidos para publicação em Revistas Biomédicas *The Vancouver style*, desenvolvidas pelo Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas (CIRPM), foram largamente aceites por autores e redactores. Mais de 400 Revistas têm declarado que só aceitarão manuscritos se estes se conformarem com estes requisitos.

Em Janeiro de 1987, um grupo de Redactores de algumas revistas biomédicas de larga difusão, publicadas em inglês reuniram-se em Vancouver, Colômbia Britânica, e estabeleceram normas técnicas uniformes para manuscritos submetidos às suas revistas. Estes requisitos, incluindo formatos para referências bibliográficas, desenvolvidos para o grupo de Vancouver pela Biblioteca Nacional de Medicina, foram depois publicados no início de 1979. O grupo de Vancouver evoluiu para o Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas. Ao longo dos anos o grupo tem revisto as normas. Mais de 400 revistas têm aceiteado manuscritos preparados de acordo com as normas. É importante salientar o que estas normas implicam e o que não implicam.

Em primeiro lugar, as normas são instruções aos autores, sobre o modo como devem preparar manuscritos e não se destinam a dar conselhos aos redactores sobre o estilo de publicação. (Mas muitas revistas têm extraído elementos destas normas para os seus estilos de publicação).

Em segundo lugar, se os autores prepararem os seus manuscritos de acordo com o estilo especificado nestas normas os redactores das revistas comprometem-se a não devolver os manuscritos para alterações sobre pormenores de estilo.

Em terceiro lugar os autores que queiram mandar manuscritos a uma revista participante, devem seguir as **NORMAS UNIFORMES PARA MANUSCRITOS** As revistas participantes deverão declarar nas suas instruções aos autores que as suas normas estão de acordo com as *Normas Uniformes para Manuseamentos Submetidos a Revistas Biomédicas* e citar a versão publicada.

Esta é a quinta Edição das Normas de Uniformização

que a ACTA MÉDICA PORTUGUESA publica, depois desta revista ter sido adquirida pela Ordem dos Médicos.

A Revista Científica da Ordem dos Médicos, ACTA MÉDICA PORTUGUESA, subscrive os requisitos para apresentação de manuscritos a revistas biomédicas, elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas.

INTRODUÇÃO

A definição do número de Secções em que se divide cada número da Revista Científica da Ordem dos Médicos, ACTA MÉDICA PORTUGUESA é da responsabilidade da Direcção da mesma.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expendidas são da responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da ACTA MÉDICA PORTUGUESA e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização da Direcção.

Os artigos poderão ser:

- **Para publicação imediata**, ou seja aceites sem alterações;

- **Para publicação com as alterações propostas**, ou seja aceites após correcções ou modificações propostas pelos peritos ou pelo Comité Redactorial aos respectivos autores e por estes aceites;

- **Publicados sob a forma de resumo**, após prévio acordo dos autores;

- **Sem interesse para a Acta Médica Portuguesa** ou seja recusados para publicação.

O motivo da recusa e os pareceres dos peritos serão sempre comunicados aos autores.

MANUSCRITO

Todos os trabalhos devem ser enviados para o Director da ACTA MÉDICA PORTUGUESA (AMP) nas seguintes condições:

- serem acompanhados de uma carta de pedido de publicação onde conste a classificação do artigo de acordo com as diferentes rubricas da AMP;

- serem acompanhado de declaração de originalidade e

de cedência de direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores;

- todos os elementos do trabalho, incluindo a iconografia, devem ser enviados em triplicado além do original do trabalho (Original + Três cópias);

- no manuscrito deve figurar a morada do autor responsável pela correspondência;

- o artigo deve ser apresentado na seguinte ordem: 1 – títulos em português e em inglês; 2 – autor(es); 3 – local onde foi efectuado o trabalho; 4 – grau académico do(s) autor(es); 5 – resumo em português e em inglês com palavras-chave e key-words; 6 – texto; 7 – agradecimentos; 8 – bibliografia; 9 – legendas, 10 – figuras; 11 – quadros.

As páginas devem ser numeradas segundo a sequência referida atrás. No caso de haver uma segunda versão do artigo, este deve também ser enviada o original mais duas cópias.

TÍTULO E AUTORES

Escrito na primeira página, o título deve ser o mais conciso e explícito possível. A indicação do(s) autor(es) deve ser feita pelo nome clínico ou com a(s) inicial(ais) do(s) primeiro(s) nome(s) seguida do apelido. Na mesma página deve constar o centro onde o trabalho foi executado; o grau académico ou cargo de cada autor, se houver mais do que um; o(s) organismo(s), departamento(s), ou serviços hospitalares outros em que o(s) autor(es) exerçam a sua actividade; a direcção do autor responsável pela correspondência.

Nota: o nome do(s) autor(es) só deve(m) constar(em) na primeira página.

RESUMO E PALAVRA-CHAVE

Na segunda página deve constar novamente o título do artigo. A seguir deve ser redigido o resumo em português e em inglês com respectivo título. Para os trabalhos originais e revisões, deverá compreender entre 350 a 400 palavras e cerca de 150 para os casos clínicos. Será seguido de uma lista de três a dez palavras-chave que servirão de base à indexação do artigo. Deve ser usada a terminologia que consta na lista do Index Medicus: Medical Subject Headings (MeS.H.).

TEXTO

O texto deverá ser apresentado em português, só excepcionalmente se aceitará redacção em inglês. Deve ser dactilografado em papel A/4, a dois espaços, com mar-

gens de pelo menos 2,5 cm. Deve ser limitado a 12 páginas para os artigos originais e revisões e seis para casos clínicos.

NOS ARTIGOS ORIGINAIS

Deve ser subdividido em: introdução; material ou população e métodos; resultados; discussão e conclusões.

As abreviaturas utilizadas devem ser objecto de especificação anterior. Não se aceitam abreviaturas nos títulos dos artigos. Os parâmetros ou valores medidos devem ser expresso em unidades internacionais (S.I.Units, the SI for the Health Professions, WHO, 1977), utilizando para tal as respectivas abreviaturas adoptadas em Portugal. Os números de um a dez devem ser escritos por extenso, excepto quando têm decimais ou se usam para unidades de medida. Números superiores a dez são escritas em algarismo, salvo no início de uma frase.

A numeração das figuras faz-se com algarismos árabes e dos quadros com numeração romana.

Os agradecimentos devem ser colocados no fim do texto, antes da bibliografia.

BIBLIOGRAFIA

A bibliografia deve dactilografada em condições iguais ao texto.

As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. O número de ordem deve constar do texto e serão no máximo de 30 para os artigos originais e revisões e 12 para os casos clínicos. Nas referências das revistas (a), capítulos de livros editadas por outros autores (b), ou livros escritos e editados pelos mesmos autores (c) devem constar.

a) Revistas: relação de todos os autores, excepto se ultrapassar seis nomes. Então constarão os três primeiros nomes seguido de et al. O(s) nome(s) do(s) autor(es) devem ser em maiúsculas (ver exemplo), título do artigo, nome da revista (utilizar as abreviaturas do Index Medicus), ano, volume e páginas, Ex.: KLEIN LW, RICHARD AD, HOLT J, SMITH H, GORLIN R, TEICHHOLZ LE: Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. J Am Coll Cardiol 1983;1:421-6

As abreviaturas utilizadas para designar as Revistas e Jornais mais comumente citados encontram-se no apêndice das normas de para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. São omitidos nessas citações os artigos definidos e indefinidos e ainda as conjunções. Se se tratar de um resumo apresentado

durante uma Reunião Científica e publicado apenas sob a forma de *abstract* deve constar tal facto sob a forma de *abst.*

b) Capítulos em Livros: Nome(s) e inicial(ais) do(s) autor(es) do capítulo ou da contribuição citados. Título e número de capítulo ou contribuição. Nome e iniciais dos editores médicos, título do livro, cidade e nome da casa editora, ano de publicação, primeira e última páginas do capítulo: Ex.: SCHIEBLER GL, VAN MIEROP LHS, KROVETZ LJ: Diseases of the tricuspid valve. In: Moss AJ, Adams F, eds. Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore. Williams & Wilkins 1968;134-9

c) Livros: Nome(s) e inicial(ais) do(s) autor(es). Título do livro. Cidade e nome da casa editora, ano da publicação, página. Ex.: BERNE E: Principles of Group Treatment. New York: Oxford University Press 1966;26.

LEGENDAS

As legendas das figuras devem ser dactilografadas a duplo espaço em folhas separadas, numeradas em sequência depois da última página da bibliografia. Devem ser o mais concisas possível. As abreviaturas utilizadas nas figuras são explicadas seguindo a ordem alfabética. As figuras são numeradas com algarismos árabes pela ordem em que aparecem no texto.

FIGURAS

Todas as figuras serão enviadas em quadruplicado, indicando no dorso, de preferência a lápis, o número da figura, as iniciais do primeiro autor, duas ou três palavras significativas do título, e qual a parte superior e inferior da figura.

O total de figuras e quadros não deve ultrapassar os oito para os artigos originais e os cinco para os casos clínicos e revisões. As figuras ou quadros coloridos, ou os que ultrapassem os números atrás referidos, serão publicados a expensas dos autores.

As letras ou símbolos das figuras não podem ser manuscritos. De preferência utilizar letras decalcadas. Devem ter tamanho que permita uma eventual redução da figura sem se tornarem ilegíveis. Os esquemas, curvas, gráficos, etc., devem ser executados a tinta-da-china ou por decalque.

Além dos originais, devem ser enviadas três cópias fotográficas em papel brilhante e bem contrastadas com as dimensões 10 a 12x16 a 18 cm preferenciais, jamais excedendo 20x25 cm.

Os registos gráficos devem ser a preto em fundo bran-

co, reduzidos à largura de uma coluna (72 mm) e devem conter no interior da figura as indicações necessárias a sua interpretação. Os detalhes comentados no texto ou na legenda devem ser visíveis, sem possibilidade de equívoco, prevendo uma eventual redução.

Os autores que dispõem de material informático poderão enviar as figuras, do artigo aceite para publicação, em CD no programa photoshop ou jpeg com 300 dpi's.

QUADROS

Devem assinalar-se no texto os locais onde os quadros devem ser inseridos. Cada quadro constará de uma folha separada. Serão dactilografados a espaço duplo. Terão um título informativo na parte superior e serão numerados com algarismos romanos pela ordem de aparição no texto. Na parte inferior colocar-se-á a explicação das abreviaturas utilizadas. Deve evitar-se as linhas de separação verticais e limitar a utilização das horizontais aos títulos e subtítulos.

MODIFICAÇÕES E REVISÕES

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao(s) autor(es), contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.

No entanto, a Direcção da ACTA MÉDICA PORTUGUESA solicita ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis, a contar do carimbo dos CTT.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

CARTAS AO DIRECTOR

As cartas ao director devem constituir um comentário crítico de um artigo da revista, não podendo exceder as 300 palavras e um máximo de seis referências. As respostas dos autores devem ter as mesmas características.

NORMAS PARA O REGISTO EM SUPORTE INFORMÁTICO

A ACTA MÉDICA PORTUGUESA, solicita que o texto final do artigo aceite para publicação, seja acompanhado de uma disquete ou em CD-ROM, indicando o programa e tipo de computador utilizado.

APÊNDICE I – ABREVIATURAS VULGARMENTE UTILIZADAS

Quadro I - Unidades de medida e termos estatísticos

| Termo | Abreviatura ou símbolo |
|----------------------------|------------------------|
| <i>Unidades de medida</i> | |
| ampere | A |
| ano | a |
| angstrom | Å |
| barn | b |
| candela | cd |
| centímetro quadrado | cm ² |
| coulomb | C |
| curie | Ci |
| desintegração por minuto | dpm |
| desintegração por segundo | dps |
| eléctron Volt | eV |
| equivalente | Eq |
| farad | F |
| gauss | G |
| grama | g |
| graus Celsius | °C |
| henry | H |
| hertz | Hz |
| joule | J |
| hora | h |
| kelvin | K |
| litro | l ou L |
| metro | m |
| minuto | min |
| molar | M |
| mole | mol |
| newton | N |
| normal (concentração) | N |
| ohm | Ω |
| osmol | osmol |
| pascal | Pa |
| quilograma | kg |
| toques por minuto | cpm |
| toques por segundo | cps |
| unidade internacional | UI |
| segundo | s |
| semana | sem |
| volt | V |
| voltas por minuto | rpm |
| watts | W |
| <i>Termos estatísticos</i> | |
| coeficiente de correlação | r |
| erro padrão da média | EPM |
| média | x |
| não significativo | NS |
| número de observações | n |
| probabilidade | p |
| razão de variância | F |
| teste t de Student | t teste |
| desvio padrão | DP |

Quadro II – Factores de combinação

| Nome e factor | Símbolo |
|------------------------------|---------|
| tera - (10 ¹²) | T |
| giga - (10 ⁹) | G |
| mega - (10 ⁶) | M |
| quilo - (10 ³) | k |
| hecto - (10 ²) | h |
| deca - (10 ¹) | da |
| deci - (10 ⁻¹) | d |
| centi- (10 ⁻²) | c |
| mili - (10 ⁻³) | m |
| micro- (10 ⁻⁶) | μ |
| nano - (10 ⁻⁹) | n |
| pico- (10 ⁻¹²) | p |
| femto - (10 ⁻¹⁵) | f |
| ato - (10 ⁻¹⁸) | a |

NORMAS PARA A APRESENTAÇÃO DE MANUSCRITOS

Quadro III – Outras abreviaturas usuais

| Termo | Abreviatura ou símbolo |
|---|------------------------|
| ácido desoxirribonucleico | DNA |
| adenosinafosfatase | ADPase |
| adenosinadifosfato | ADP |
| adenosinarnonofosfato (ácido adenílico) | AMP |
| adenosinatrifosfatase | ATPase |
| adenosinatrifosfato | ATP |
| adrenocorticotrofina | ACTH |
| atmosfera | atm |
| bacilo de Calmette-Guérin | BCG |
| coenzima A | coA |
| constante de Michaelis | Km |
| cromatografia gás-líquido | CGL |
| diidroxifeniletilarnina | doparnina |
| electrocardiogramma | ECG |
| electroencefalograma | EEG |
| etil | Et |
| etilenadiaminatetracetato | EDTA |
| guanosinamonofosfato (ácido guanílico) | GMP |
| hemoglobina | Hb |
| logaritmo (de base 10) log | |
| logaritmo natural | ln |
| logaritmo negativo da concentração hidrogeniónica | pH |
| metabolismo basal (por cento) | MB |
| metil | Me |
| peso | p |
| peso por peso | p/p |
| peso por volume | p/vol |
| por | / |
| por cento | % |
| pressão parcial de CO ² | PCO ² |
| pressão parcial de O ² | PO ² |
| quociente respiratório | QR |
| radiação (ionizante, dose absorvida) | rad |
| sistema nervoso central | SNC |
| temperatura corporal, pressão e saturação | TCPS |
| temperatura e pressão padrões | TPP |
| ultravioleta | uv |
| volume | vol |
| volume por volume | vol/vol |
| virus entéricos citopatogénicos humanos órfãos | ECHO |

**ABREVIATURAS DOS NOMES DAS REVISTAS
CITADAS MAIS FREQUENTEMENTE**

| | |
|--|--------------------------|
| Acta Medica Scandinavica | Acta Med Scand |
| Acta Médica Portuguesa | Act Med Port |
| American Family Physician | Am Fam Physician |
| American Heart Journal | Am Hearth J |
| American Journal of Cardiology | Am J Cardiol |
| American Journal of Clinical Nutrition | Am J Clin Nutr |
| American Journal of Clinical Pathology | Am J Clin Pathol |
| American Journal of Digestive Diseases | Am J Dig Dis |
| American Journal of Diseases of Children | Am J Dis Child |
| American Journal of Human Genetics | Am J Hum Genet |
| American Journal of the Medical Sciences | Am J Med Sci |
| American Journal of Medicine | Am J Med |
| American Journal of Obstetrics and Gynecology | Am J Obstet Gynecol |
| American Journal of Ophthalmology | Am J Ophthalmol |
| American Journal of Pathology | Am J Pathol |
| American Journal of Physical Medicine | Am J Phys Med |
| American Journal of Physiology | Am J Physiol |
| American Journal of Psychiatry | Am J Psychiatry |
| American Journal of Public Health | Am J Public Health |
| AJR; American Journal of Roentgenology | AJR |
| American Journal of Surgery | Am J Surg |
| American Journal of Tropical Medicine and Hygiene | Am J Trop Med Hyg |
| American Review of Respiratory Disease | Am Rev Respir Dis |
| Anaesthesia | Anaesthesia |
| Anesthesiology | Anesthesiology |
| Annals of Allergy | Ann Allergy |
| Annals of Internal Medicine | Ann Intern Med |
| Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology | Ann Otol Rhinol Laryngol |
| Laryngol | |
| Annals of Surgery | Ann Surg |
| Annals of Thoracic Surgery | Ann Thorac Surg |
| Archives of Dermatology | Arch Dermatol |
| Archives of Environmental Health | Arch Environ Health |
| Archives of General Psychiatry | Arch Gen Psychiatry |
| Archives of Internal Medicine | Arch Intern Med |
| Archives of Neurology | Arch Neurol |
| Archives of Ophthalmology | Arch Ophthalmol |
| Archives of Otolaryngology | Arch Otolaryngol |
| Archives of Pathology and Laboratory Medicine | Arch Pathol Lab Med |
| Archives of Physical Medicine and Rehabilitation | Arch Phys Med Rehabil |
| Archives of Surgery | Arch Surg |
| Arthritis and Rheumatism | Arthritis Rheum |
| Blood; Journal of Hematology | Blood |
| Brain; Journal of Neurology | Brain |
| British Heart Journal | Br Hearth J |
| British Journal of Obstetrics and Gynaecology | Br J Obstet Gynaecol |
| British Journal of Radiology | Br J Radiol |
| British Journal of Surgery | Br J Surg |
| British Medical Journal | Br Med J |
| Canadian Journal of Public Health | Can J Public Health |
| Canadian Medical Association Journal | Can Med Assoc J |
| Cancer | Cancer |
| Chest | Chest |
| Circulation; Journal of the American Heart Association | Circulation |
| Circulation Research | Circ Res |
| Clinical Pediatrics | Clin Pediatr (Phila) |
| Clinical Pharmacology and Therapeutics | Clin Pharmacol Ther |
| Clinical Science and Molecular Medicine | Clin Sci Mol Med |
| Clinical Toxicology | Clin Toxicol |
| Diabetes | Diabetes |
| DM; Disease-a-Month | DM |

**NORMAS PARA A APRESENTAÇÃO
DE MANUSCRITOS**

| | |
|--|--------------------------------|
| Endocrinology | Endocrinology |
| Gastroenterology | Gastroenterology |
| Geriatrics | Geriatrics |
| Gut | Gut |
| Human Pathology | Hum Pathol |
| Investigative Radiology | Invest Radiol |
| JAMA; Journal of the American Medical Association | JAMA |
| Journal of Allergy and Clinical Immunology | J Allergy Clin Immunol |
| Journal of Applied Physiology | J Appl Physiol |
| Journal of Biological Chemistry | J Biol Chem |
| Journal of Bone and Joint Surgery; American Volume | J Bone Joint Surg (Am) |
| Journal of Bone and Joint Surgery; British Volume | J Bone Joint Surg (Br) Journal |
| Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism | J Clin Endocrinol Metab |
| Journal of Clinical Investigation | J Clin Invest |
| Journal of Clinical Pathology | J Clin Pathol |
| Journal of Experimental Medicine | J Exp Med |
| Journal of Gerontology | J Gerontol |
| Journal of Immunology | J Immunol |
| Journal of Infectious Diseases | J Infect Dis |
| Journal of Investigative Dermatology | J Invest Dermatol |
| Journal of Laboratory and Clinical Medicine | J Lab Clin Med |
| Journal of Laryngology and Otolaryngology | J Laryngol Otol |
| Journal of Medical Education | J Med Educ |
| Journal of Nervous and Mental Disease | J Nerv Ment Dis |
| Journal of Neurosurgery | J Neurosurg |
| Journal of Pathology | J Pathol |
| Journal of Pediatrics | J Pediatr |
| Journal of Physiology | J Physiol |
| Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | J Thorac Cardiovasc Surg |
| Journal of Trauma | J Trauma |
| Journal of Urology | J Urol |
| Lancet | Lancet |
| Medical Clinics of North America | Med Clin North Am |
| Medical Letter on Drugs and Therapeutics | Med Lett Drugs Ther |
| Medicine (Baltimore) | Medicine (Baltimore) |
| New England Journal of Medicine | N Engl J Med - (NEJM) |
| Obstetrics and Gynecology | Obstet Gynecol |
| Pediatric Clinics of North America | Pediatr Clin North Am |
| Pediatrics | Pediatrics |
| Physiological Reviews | Physiol Rev |
| Plastic and Reconstructive Surgery | Plast Reconstr Surg |
| Postgraduate Medicine | Postgrad Med |
| Progress in Cardiovascular Diseases | Progr Cardiovasc Dis Public |
| Health Reports | Public Health Rep |
| Radiology | Radiology |
| Rheumatology and Rehabilitation | Rheumatol Rehabil |
| Seminars in Roentgenology | Semin Roentgenol |
| Surgery | Surgery |
| Surg Gynecology and Obstetrics | Surg Gynecol Obstet |

Anexo II – Autorização para a utilização da Figura 1



Andreia Costa <andreiagcosta@gmail.com>

Authorization to use a figure of "Diagnosis and treatment of Parkinson Disease: molecules to medicine"

2 mensagens

Andreia Costa <andreiagcosta@gmail.com>

Para: jcistaff@the-jci.org
Cc: tdawson@jhmi.edu

26 de Dezembro de 2010 09:01

Dear Journal of Clinical Investigation,

I am a 6th year student of the Master in Medicine of the University of Porto (Portugal) and I would like to ask authorization for use the Figure 1 of the article "Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine", J Clin Invest. Joseph M. Savitt, Valina L. Dawson, Ted M. Dawson Published in Volume 116, Issue 7 116(7):1744 doi:10.1172/JCI29178.

This image would be used on my Master in Medicine.

JCI Staff <staff@the-jci.org>

Para: Andreia Costa <andreiagcosta@gmail.com>

27 de Dezembro de 2010 18:20

Thank you for contacting the JCI.

Permission granted for use in your Paper for your academic pursuit. Please keep circulation to a minimum for this purpose and we do not permit translations.

We do require a JCI citation and appreciate you adhering to our copyright policy. The citation should say, "Reproduced with permission from the American Society for Clinical Investigation, "... and the citation should look like this:
Smith, S., et al. 1924. Full title of article (usually in full). J. Clin. Invest / *84:*P#.

Please let me know if you have any other questions.
Best regards,