

***EVIDÊNCIAS DA EXISTÊNCIA DE UM PROCESSO
ENCEFALOPÁTICO CRÔNICO PÓS-ISQUÊMICO.
PERSPECTIVAS PARA A EFETIVIDADE
DOS MÉTODOS FISIOTERÁPICOS E PARA
O TRATAMENTO DE PACIENTES AFÁSICOS.***

Cícero G. Coimbra

Os acidentes isquêmicos cerebrais podem ser classificados em focais ou globais. Como exemplo do primeiro tipo encontramos o infarto cerebral, determinado pela oclusão de uma das artérias que suprem o tecido cerebral com oxigênio, glicose e outros nutrientes. Como exemplo do segundo caso, temos episódios de parada cardíaco-respiratória seguida de reanimação, determinantes de cessação transitória da circulação sanguínea encefálica. Passadas as primeiras horas, tanto em uma situação como em outra observa-se, a par de presença de corpos neuronais necróticos, a existência de uma população neuronal com destino incerto, a ser definido em função de numerosos fatores, muitos dos quais encontram-se ainda hoje mal compreendidos.

* *Professor Adjunto do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da UNIFESP.*

No caso do infarto cerebral, essas células encontram-se em uma região de extensão variável, dotada de níveis perfusionais inferiores ao normal e situada em volta da área isquêmica central, cuja circulação, por ser totalmente dependente da artéria ocluída, encontra-se abolida. Essa região periférica da área isquêmica tem sido denominada “zona de penumbra”, em uma alusão ao seu fluxo sanguíneo subnormal, mantido às custas da contribuição proporcionada por territórios vasculares adjacentes. O destino das populações neuronais situadas na zona de penumbra define-se por influência de fatores ainda por serem elucidados, e não apenas restritos ao nível de hipoperfusão sanguínea ou ao tempo em que a hipoperfusão se sustenta.

No caso da agressão isquêmica determinada pela interrupção transitória do fluxo sanguíneo cerebral (global), a necrose neuronal distribui-se de forma não homogênea, vindo a ocorrer, preferencialmente, entre neurônios situados em certas estruturas. Apesar dos progressos obtidos na compreensão desse fenômeno – denominado vulnerabilidade neuronal seletiva –, não foi evidenciada até o momento uma característica neuroquímica comum a todas as populações neuronais vulneráveis. Ademais, algumas populações neuronais vulneráveis, situadas nos córtex cerebral e no hipocampo passam a apresentar os sinais inequívocos de degeneração somente 2 dias após o insulto isquêmico desencadeante – fenômeno conhecido como morte neuronal tardia (Ito et al, 1975; Kirino, 1982; Pulsinelli, 1982), e ainda hoje não elucidado.

Apesar de diferenças marcantes relativas aos eventos iniciais, a fisiopatologia da zona de penumbra é considerada similar àquela relativa à isquemia global transitória, e os modelos experimentais dessa última, executados principalmente em gerbilos mongolianos e no rato albino, têm sido utilizados na investigação de ambas as situações. De fato, como regra, os agentes que se revelaram efetivos na proteção neuronal nesses modelos revelaram-se capazes de reduzir também a zona de infarto em modelos de isquemia focal.

Por longo tempo considerou-se que, após a decorrência de cerca de uma semana da instalação do quadro isquêmico, o destino das células neuronais encontrava-se estabelecido. A partir de então, a restauração da função neuronal passaria a depender da reestruturação funcional do tecido nervoso, mediada pelo restabelecimento de conexões sinápticas não aberrantes. Pelo menos em teoria, essa reorga-

nização sináptica poderia ser promovida por diversas formas de treinamento, de forma a compensar em grande parte a ausência das células neuronais perdidas. Esses fenômenos plásticos poderiam explicar a recuperação da função neurológica, sendo particularmente evidente quando esta ocorre nas fases mais precoces da vida do indivíduo. É classicamente conhecida, por exemplo, a surpreendente capacidade de recuperação da linguagem que se observa em crianças com idade inferior a 10 anos, tornadas afásicas por lesões que afetam as áreas da linguagem no hemisfério esquerdo, e que respondem dramaticamente ao tratamento fonoaudiológico.

Recentes dados experimentais e clínicos parecem abrir perspectivas novas e surpreendentemente promissoras para pacientes como esses, afetados por lesões isquêmicas cerebrais.

Em ratos albinos adultos, nos quais foi induzida uma isquemia cerebral global transitória de 10 minutos de duração, observou-se a ocorrência de um período de hipertermia sustentada entre o final do primeiro e o final do segundo dia de recuperação (Figura 1, p. 70). A indução de hipotermia moderada (33,0 °C) ao longo de 7 horas, mesmo com um atraso de 2 horas a partir da ocorrência do insulto isquêmico, foi capaz de reduzir em cerca de 50% a 90% a morte neuronal observada com uma semana de sobrevida, sem alterar o surto hipertérmico, que ocorreu de forma similar aos animais não tratados. No entanto, quando a avaliação do dano neuronal foi realizada com 2 meses de sobrevida, a proteção proporcionada pelo tratamento hipotérmico encontrava-se significativamente diminuída, demonstrando a continuidade da perda neuronal após a primeira semana de sobrevida. Na continuidade dos experimentos, observou-se que o tratamento antipirético, aplicado após o término da hipotermia, foi capaz de impedir a continuidade da perda neuronal após a primeira semana de sobrevida (Figura 2, p. 71).

Adicionalmente, aos 2 meses de sobrevida, o aspecto histopatológico do tecido cerebral dos animais não submetidos a qualquer tipo de tratamento revelou-se completamente diverso daquele observado nos animais tratados com hipotermia e, subsequentemente, com a medicação anti-pirética. Enquanto estes últimos apresentavam apenas discreta rarefação de celularidade neuronal, os animais não tratados apresentavam sinais típicos de uma proeminente reação inflamatória em atividade, acompanhada de intensa atrofia das diversas estruturas corticais e subcorticais, com conseqüente alargamento do sistema ventricular.

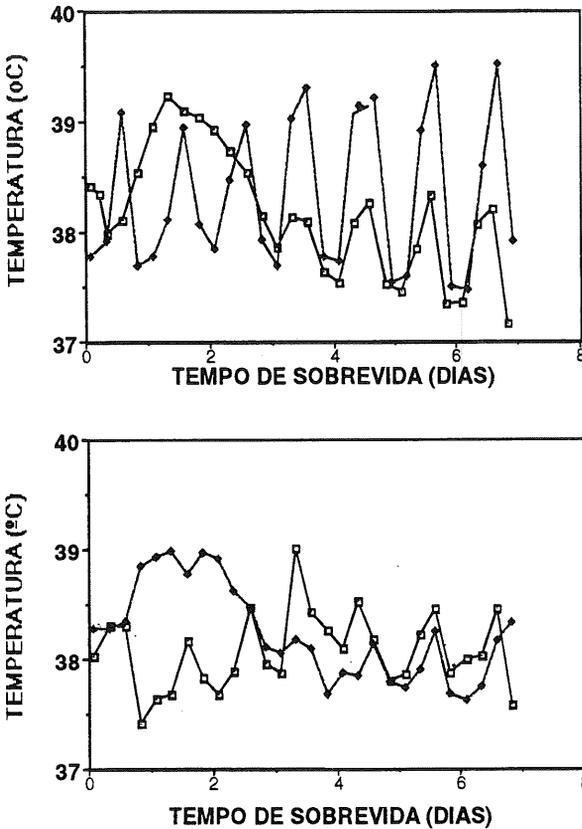


Fig. 1 O gráfico superior apresenta a temperatura média central (TC) medida nos horários 01:00h, 07:00, 13h e 19:00h durante a primeira semana após 10 min. de isquemia (provocada entre 09:00h e 14:00h, losângulos claros) ou na ausência de isquemia (losângulos escuros) em grupos de ratos Wistar mantidos em ciclo claro: escuro de 12:12h (luzes desligadas entre 18:00h e 06:00h) e temperatura ambiental estável (22-24o C). Observe ocorrência de um período sustentado de hipertermia entre 14h-72h de recuperação nos animais isquêmicos substituindo a variação circadiana normal. O gráfico inferior apresenta os dados referentes aos animais isquêmicos tratados com dipirona (30 mg de dipirona cada 3h, ip, losângulos claros) e com sol. Na CI 0.9% (mesmo volume, via de administração e intervalo, losângulos escuros) durante o período de hipertemia. As medidas de TC foram feitas imediatamente antes das injeções.

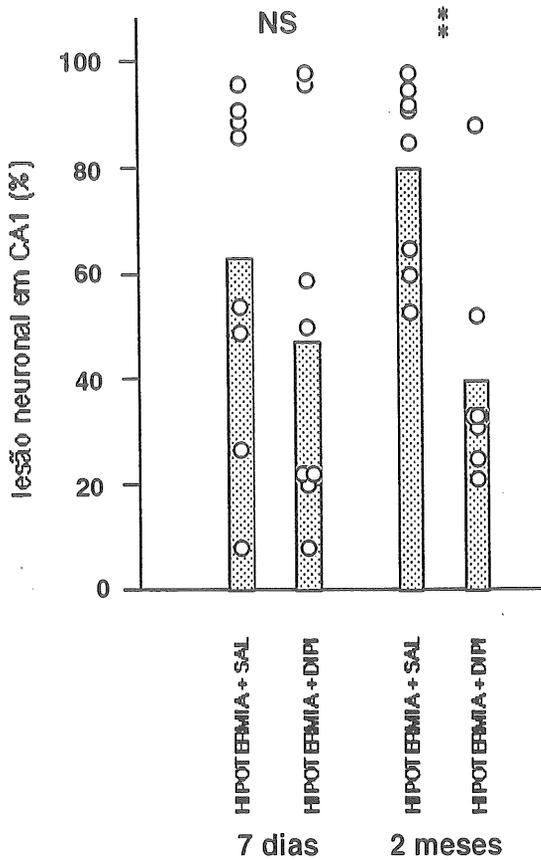


Fig. 2 Efeito da hipotermia (33o C entre 2h e 9h de recuperação) seguida de dipirona (30 mg cada 3h entre 14 h e 72h de recuperação) sobre a necrose neuronal induzida por 10 min de isquemia na camada piramidal da subregião média de CA 1 do hipocampo avaliada aos 7 dias e aos 2 meses de sobrevida. A lesão neuronal é expressa como a percentagem de neurônios lesados ou ausentes na região investigada. Cada círculo representa a lesão média dos dois hemisférios individuais do mesmo rato, obtidas a partir dos valores observados em separado nas subregiões lateral, média e medial de CA 1. As barras verticais representam os valores médios encontrados para cada grupo. As diferenças significantes (**, $P < 0.01$) entre cada tratamento experimental (hipotermia seguida de dipirona) e seu respectivo controle (hipotermia seguida de salina) estão indicadas (teste U de Mann-Whitney). NS, não-significante.

Essas alterações são comparáveis àquelas apresentadas por muitos pacientes portadores de síndromes demenciais. Conclui-se a partir desses achados que o insulto isquêmico desencadeia um processo neurodegenerativo possivelmente auto-sustentado, capaz de ser deprimido pelo tratamento hipotérmico e exacerbado/reativado pela ocorrência de hipertermia (Coimbra et al. 1990; Coimbra e Wieloch, 1992; Coimbra et al., 1993; Coimbra e Wieloch, 1994; Coimbra et al., 1995, 1996 a; Coimbra et al.; 1996 b; Coimbra et al.; 1996 c).

Achados clínicos parecem indicar a ocorrência de um fenômeno similar em humanos. Em 1976, o neurologista sueco Hindfeld relatou que a ocorrência de hipertermia em grau leve (febrícula) durante a primeira semana de recuperação do acidente cérebro-vascular (AVC) reduzia o índice de recuperação neurológica observado entre o 2º e o 60º dia de sobrevida de 60% para 30%. A ocorrência de hipertermia mais elevada (acima de 38,0º C) revelou-se particularmente nociva, reduzindo a recuperação neurológica para apenas 8%. Mais recentemente, Tatemichi e colaboradores (1994), ao acompanharem prospectivamente pacientes a partir da ocorrência do AVC, verificaram que, apesar de apresentarem-se inicialmente sem alterações cognitivas, déficits dessa natureza passaram a tornar-se aparentes a partir do final do 1º ano de sobrevida. Ao final de 5 anos, cerca de 36% dos pacientes que haviam sofrido AVC apresentavam-se dementes, não havendo explicação plausível até o momento para tal processo neurodegenerativo.

O reconhecimento da existência de um processo encefalopático crônico pós-isquêmico, evidenciado por dados clínicos e experimentais, abre novas e importantes considerações, extremamente relevantes para o trabalho de quantos se dedicam à recuperação dos pacientes acometidos por sequelas neurológicas de natureza isquêmica, como médicos neurologistas, fisioterapeutas e fonoaudiólogos, cujo trabalho coordenado pode, em futuro provavelmente próximo, levar a uma abordagem terapêutica mais racional e efetiva do sequelado.

Em forma direta, a partir do momento em que forem desenvolvidos métodos farmacológicos capazes de mimetizar o efeito do tratamento hipotérmico, evitando-se, paralelamente, a ocorrência de surtos de hipertermia, muitos dos conceitos relativos à limitação da recuperação do tecido nervoso podem vir a ser derrubados. Os conceitos vigentes foram estruturados em observações feitas em um período em que se ignorava que as células neuronais poderiam encontrar-se continuamente

expostas à presença de neurotoxinas, incapazes de manter-se viáveis, quanto mais de responder a tratamentos potencialmente tróficos.

A partir de agora, o desenvolvimento de recursos neurofarmacológicos capazes de bloquear os mecanismos mediadores da agressão crônica ao tecido nervoso pós-isquêmico pode, evidentemente, à medida em que sejam aplicados racionalmente na clínica neurológica, vir a fazer com que os pacientes sequelados, mesmo adultos, sejam muito mais responsivos aos métodos já hoje aplicados por fisioterapeutas e fonoaudiólogos. Em outras palavras, as células neuronais remanescentes podem, na ausência de neurotoxinas, revelar uma vitalidade imprevisível em resposta a esses métodos, estabelecendo grande número de conexões sinápticas funcionalmente competentes.

Resumo

Experimentalmente, a ocorrência de hipertermia após isquemia cerebral determinou o desencadeamento de um processo inflamatório crônico, associado à continuada perda de novos neurônios. Por outro lado, a antipirexia durante a fase inicial de recuperação evitou a neurodegeneração crônica posterior. A confirmação desses fenômenos em pacientes vítimas de acidente cerebro-vascular isquêmico (frequentemente acometidos por complicações clínicas associadas à hipertermia) tem profundas implicações para a recuperação das seqüelas próprias dessa situação, entre as quais se inclui a afasia. O desenvolvimento de terapêuticas farmacológicas capazes de bloquear tal processo neurodegenerativo pode ensejar a desejada reorganização estrutural do tecido nervoso em resposta à fisioterapia e aos métodos fonoaudiológicos.

Abstract

Post-ischemic hyperthermia induced a chronic encephalopathic process following ischemia in experimental animals, with sustained neuronal loss and inflammation. Conversely, antipyresis efficiently blocked the development of such chronic neurodegeneration. The confirmation of these phenomena in victims of cerebral-vascular accidents, who are often affected by hyperthermic complications

during the early period of recovery, may have profound implications for recovery from neurologic sequelae, including aphasia. Novel therapeutic approaches capable of blocking this neurodegenerative process may lead to structural reorganization of the nervous tissue in response to physical therapy and phonoaudiologic methods.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece à FAPESP, ao CNPq e ao PRONEX pelo apoio financeiro que viabilizou e permite a continuidade de seu trabalho na UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, Laboratório de Neurologia Experimental).

Referências bibliográficas

- COIMBRA, C.G.; CAVALHEIRO, E.A. (1990). Protective effect of short-term postischemic hypothermia on the gerbil brain. *Brazilian j med biol res* 23, pp. 605-611. Ribeirão Preto, Associação Brasileira de Divulgação Médica.
- COIMBRA, C.G.; BORIS-MÖLLER, F.; DRAKE, M.; WIELOCH, T. (1993). Hypo- and hyperthermia affect the neuronal survival several hours after brain ischemia in rats. *Abstr am soc neurosci* 19 (Parte 2, pp. 683-686.
- COIMBRA, C.G.; BORIS-MÖLLER, F.; DRAKE, M.; WIELOCH, T. (1996a). Diminished neuronal damage in the rat brain by late treatment with the antipyretic dipyrone or cooling following cerebral ischemia. *Acta neuropathol* (Berlim), vol. 92, pp. 447-453.
- COIMBRA, C.G.; DRAKE, M.; BORIS-MÖLLER, F.; WIELOCH, T. (1996b). Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug: evidence for chronic encephalopathic processes following ischemia. *Stroke*, vol. 27, pp. 1578-1585. Dallas, U.S.A..
- COIMBRA, C.G.; SINIGAGLIA, R.; CAVALHEIRO, E.A. (1996c). Persistent activation of microglia in the rat brain 2 months after transient global ischemia. *Stroke*, Dallas, U.S.A.

- COIMBRA, C.G.; SINIGAGLIA, R.; MAZZACORATTI, M.G.N.; CAVALHEIRO, E.A. (1995). Persistent macrophages in the rat brain 2 months after ischemia. *Abstr am soc neurosci* 21 (Parte 1), pp. 91-98.
- COIMBRA, C.G.; WIELOCH, T. (1992). Hypothermia ameliorates neuronal survival when induced 2 hours after ischemia in the rat. *Acta physiol scand* vol. 146, pp. 543-544.
- COIMBRA, C.G.; WIELOCH, T. (1994). Moderate hypothermia mitigates neuronal damage When initiated several hours following transient cerebral ischemia. *Acta neuropathol (Berlin)* vol. 87, pp. 325-331.
- HINDFELT, B. (1976). The prognostic significance of subfebrility and fever in ischemic cerebral infarction. *Acta neurol scand* vol. 53, pp. 72-79. Copenhagen, D.K.
- ITO, U.; SPATZ, M.; WALKER, J.; KLATZO, I. (1975). Experimental cerebral ischemia in Mongolian gerbils. *Acta neuropathol* vol. 32, pp. 209-223. Berlin.
- KIRINO, T. (1982) Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain res.* vol. 239, pp. 57-69. Amsterdam.
- PULSINELLI, W.A.; BRIERLEY J.B.; PLUM F. (1982). Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann neurol.* vol. 11, pp. 491-498.
- TATEMICH, T. K.; PAIK, M.; BAGIELLA, E.; DESMOND, D.W.; STERN, Y.; SANO, M.; HAUSER, W.A.; MAYEUX, R. (1994). Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology* vol. 44, pp. 1885-1891. New York.

Recebido em ago/97; aprovado em out/97